

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Pomalidomid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2016
von 12.24 Uhr bis 14.04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Briswalter

Herr Schindler

Herr Dr. Stross

Herr Völkl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Rieth

Herr Dr. Wandeler

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

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

Herr Dr. Abraham

Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Finkler

Herr Dr. Wilken

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Kampfenkel

Frau Klesse

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

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

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

Herr Dr. Claus

Herr Stürmer

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

Frau Knierim

Frau Nicht

Angemeldete Teilnehmerin für das **Universitätsklinikum Heidelberg:**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer für die **Poliklinik Würzburg:**

Herr Prof. Dr. Einsele

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.24 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur erneuten Bewertung des Nutzens von Pomalidomid, eines Orphans, nach Überschreiten der Grenze von 50 Millionen Euro. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 23. Dezember 2015, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind: vom pharmazeutischen Unternehmer, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der DGHO, von Herrn Professor Dr. Einsele, von Frau Professor Dr. Weisel, von Herrn Professor Dr. Goldschmidt, von MSD Sharp & Dohme, von Novartis, von Amgen, von Bristol-Myers Squibb, von medac, von Janssen-Cilag, vom vfa, vom BPI. Des Weiteren hat Takeda eine Stellungnahme abgegeben.

Ich begrüße Sie ganz herzlich und muss die Anwesenheit feststellen, obwohl teilweise Deckungsgleichheit zur vorherigen Anhörung herrscht. Es ist doch eine Reihe neuer Teilnehmer hier. Ich begrüße für den pharmazeutischen Unternehmer Frau Briswalter, Herrn Schindler, Herrn Dr. Stross und Herrn Völkl, dann Herrn Dr. Rieth und Herrn Dr. Wandeler von Amgen, Herrn Professor Dr. Ludwig und Herrn Dr. Spehn von der AkdÄ, Herrn Dr. Abraham und Frau Plesnila-Frank von Bristol-Myers Squibb, Frau Finkler und Herrn Dr. Wilken vom BPI, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Kampfenkel und Frau Klesse von Janssen-Cilag, Herrn Dr. Erdmann von medac, Herrn Dr. Kaskel von MSD, Herrn Dr. Claus und Herrn Stürmer von Novartis, Frau Knierim und Frau Nicht von Takeda, Frau Professor Dr. Weisel, Herrn Professor Dr. Einsele sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Wir haben es, wie gesagt, mit einer erneuten Nutzenbewertung nach Überschreiten der Grenze von 50 Millionen Euro zu tun. Ich weise zunächst formal darauf hin: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie bitte das Mikrofon und nennen Sie zu Beginn Ihrer Wortmeldung das entsendende Unternehmen oder die Institution.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, zu der Dossierbewertung des IQWiG einfürend kurz Stellung zu nehmen. Ich glaube, wir sollten uns heute mit drei, vier Fragestellungen beschäftigen, die jedenfalls aus meiner Sicht ganz wichtig sind. Die erste Frage lautet: Waren die Patienten in dem Arm der Studie MM-003 mit hoch dosiertem Dexamethason möglicherweise untertherapiert? Ist oder wäre hoch dosiertes Dexamethason ein adäquater Komparator? Ein wichtiger Punkt: Wie ist das Risiko für Leberschäden und Herzinsuffizienz unter dem hier in Rede stehenden Wirkstoff einzuschätzen? Hier: Rote-Hand-Brief vom April 2015. Eine ganz wichtige Frage: Ist die Teilpopulation 2, nämlich die Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, in der klinischen Praxis überhaupt von Relevanz? Das ist eine Fragestellung, mit der wir uns auch beschäftigen sollten. Zunächst einmal, ohne Sie auf diese vier Fragestellungen in irgendeiner Form einschränken zu wollen, die Worterteilung an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Briswalter.

Frau Briswalter (Celgene): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr verehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute noch einmal mit Ihnen über Pomalidomid in der Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms und das von uns eingereichte Dossier sowie die IQWiG-Bewertung und die zugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren. Vor circa zwei Jahren haben wir Celgene in gleicher Zusammensetzung in dieser Runde vertreten. Dennoch möchte ich gerne meine Kollegen und mich kurz vorstellen. Herr Dr. Leonhard Stross ist für den medizinischen Teil des Dossiers verantwortlich, Herr Thomas Schindler ist zu-

ständig für die Statistik, und Herr Martin Völkl leitet die Abteilung Market Access & Public Affairs. Mein Name ist Stephanie Briswalter. Ich leite den Bereich der frühen Nutzenbewertung und verantworte damit auch dieses Nutzendossier.

Wie Sie, Herr Vorsitzender, uns gebeten haben, werde ich an dieser Stelle nicht im Detail wiederholen, was in unserem Dossier und in unserer Stellungnahme ausreichend beschrieben ist. Von daher konzentriere ich mich auf einige wesentliche Aspekte.

Beim multiplen Myelom handelt es sich um eine für die meisten Patienten unheilbare Erkrankung. Auch wenn der Patient auf eine Behandlung gut anspricht, treten regelhaft Rezidive auf. Wurden die bislang verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere Lenalidomid und Bortezomib, ausgeschöpft, so ist die weitere Prognose schlecht. Unbehandelt versterben diese Patienten innerhalb von circa drei Monaten.

Daraus ergeben sich als wesentliche Therapieziele primär die Verlängerung der Überlebenszeit, aber ebenso auch die Kontrolle der Erkrankung über einen möglichst langen Zeitraum im Zusammenhang mit einer Minimierung der krankheitsbedingten Symptome sowie der Erhalt der Lebensqualität der Patienten. Mit Pomalidomid kann für diese prognostisch schwierige Patientenpopulation eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von fünf Monaten bei einem medianen Überleben von 13,1 Monaten erreicht werden, trotz hohem Crossover-Anteil. Zusätzlich liegen nun mit unserem zweiten Nutzendossier neuere Daten mit einer längeren Beobachtungsdauer sowohl zur Lebensqualität als auch zur Sicherheit vor, die im Vergleich zum ersten Nutzendossier nun ebenfalls einen Zusatznutzen von Pomalidomid aufzeigen. Für die heutige Anhörung sind uns folgende drei Punkte besonders wichtig. Sie überschneiden sich glücklicherweise mit Ihren Punkten.

Punkt eins. Die Daten unserer Zulassungsstudie im Vergleich zu hoch dosiertem Dexamethason sind aussagekräftig, um einen Zusatznutzen von Pomalidomid im gesamten Anwendungsgebiet abzuleiten. Grundsätzlich kann allen Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie infrage kommen, hoch dosiertes Dexamethason gegeben werden, und das unabhängig von Vortherapien und Ansprechen. Bei der Umsetzung der ZVT haben wir berücksichtigt, dass hoch dosiertes Dexamethason im Vergleich zu den anderen zielgerichteten Therapien die beste Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit aufweist. Hoch dosiertes Dexamethason stellt damit eine adäquate Wahl dar und ist mindestens gleichermaßen oder besser als andere zugelassene zielgerichtete Therapien geeignet.

Punkt zwei. Dexamethason wurde in unserer Zulassungsstudie zulassungskonform verabreicht. Die Fachinformation von Dexamethason gibt keine verbindlichen Vorgaben zur Dosierung beim rezidivierten und refraktären multiplen Myelom vor. Vielmehr ist Dexamethason allgemein zur Palliativtherapie maligner Tumore zugelassen und umfasst damit eine Vielzahl unterschiedlicher Anwendungsgebiete. Für die im klinischen Alltag etablierte Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason liegt seit den 80er-Jahren Evidenz vor. Dieses zytostatische zielgerichtete Dosierungsschema ist durch den Hinweis der Fachinformation bezüglich der Schwere und Art der Erkrankung abgedeckt. Die Relevanz von hoch dosiertem Dexamethason wird auch von der EMA bestätigt. So hat sie im Dezember letzten Jahres eine Positive Opinion für eine 40-mg-Tablette speziell in der Indikation des multiplen Myeloms ausgesprochen. Dexamethason wurde in unserer Zulassungsstudie demnach zulassungskonform eingesetzt. Unsere Studie ist damit zur Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid geeignet.

Punkt drei. Wir sehen auch für die zweite Patientengruppe, die nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie infrage kommt, einen Zusatznutzen von Pomalidomid, da auch bei diesen Patienten von einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei verbesserter Lebensqualität auszugehen ist. Des Weiteren ist diese Patientengruppe im Versorgungsalltag schwer abgrenzbar und, wie wir in unserem Dossier

dargestellt haben, mit einer Spanne von 1,1 bis 3,5 Prozent auch vernachlässigbar gering. Eine gesonderte Betrachtung dieser Patientengruppe erscheint uns daher nicht zielführend.

Zusammenfassend haben wir in unserem umfassenden Nutzendossier neue Daten über einen längeren Beobachtungszeitraum vorgelegt und die ZVT mit hoch dosiertem Dexamethason in einer zulassungskonformen Dosierung adäquat umgesetzt. Auf dieser Basis leiten wir entsprechend einen klaren Zusatznutzen von Pomalidomid für alle Patienten im Anwendungsgebiet ab.

Ich möchte mit dem Hinweis darauf abschließen, dass seit Einführung von Pomalidomid im Jahre 2013 bereits etwa 2.500 Patienten in Deutschland mit Pomalidomid behandelt wurden. Dies untermauert aus unserer Sicht, dass Pomalidomid sich im therapeutischen Alltag bewährt hat und als Standardtherapie etabliert ist. Dies spiegelt sich ebenfalls durch die sofortige Aufnahme von Pomalidomid in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien wider.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass uns die Zeit gegeben wurde, die für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen allen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Briswalter. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Wer möchte? – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zu dem HD-Dexa, das Sie eingesetzt haben. Wenn ich das richtig sehe – ich bitte mich zu korrigieren, aber das ist für mich ganz wichtig –, ist HD-Dexa nicht gleich HD-Dexa. Sie haben das in einem maximal intensiven Schema eingesetzt, in einem Vier-Wochen-Zyklus mit viermal drei Gaben in dem Vier-Wochen-Zyklus über die ganze Zeit hinweg. In anderen Studien, die einen Vorteil gegenüber HD-Dexa gezeigt haben, zum Beispiel der APEX-Studie zu Bortezomib, wurde das in einer etwas mildereren Form eingesetzt, nämlich im Fünf-Wochen-Zyklus und viermal drei Gaben, und das andere für vier Zyklen und danach in einer deutlich abgeschwächten Form, dann einmal in vier Wochen. Warum haben Sie so ein superaggressives HD-Dexa-Schema eingesetzt, wo klar war, dass HD-Dexa in der Monotherapie eher in der Kritik stand und eher die Gefahr mit sich bringt, schwere Toxizitäten hervorzurufen? Sie kennen auch die Studie Rajkumar, bei der das Schema eingesetzt wurde, das Sie verwendet haben, nämlich durchgehend die viermal drei Gaben im Vier-Wochen-Zyklus, wo die HD-Dexa/Lenalidomid-Kombination gegenüber Low-Dose-Dexa abgebrochen werden musste. Aus meiner Sicht erschließt sich nicht, warum man in dieser Studie so aggressiv vorgehen konnte, noch dazu, dass in der Studie selber 20 Prozent der Patienten einen ECOG von 2 hatten, was nicht gerade dasjenige ist, was die fitten Patienten ausmacht. Das müssten Sie mir bitte noch einmal erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Celgene): Es ist so, dass wir uns bei diesem Schema vorher im Rahmen des Designs der Studie MM-003 mit den Zulassungsbehörden wie auch mit internationalen Fachexperten im Bereich des multiplen Myeloms beraten haben. Es wurden verschiedene Komparatoren und Schemata diskutiert. Am Ende einigte man sich auf dieses Schema mit hoch dosiertem Dexamethason, wie es in der Studie MM-003 eingesetzt wurde, da es sich hier um ein Schema handelt, das, wie schon von meiner Kollegin Frau Briswalter erwähnt, über sehr alte Evidenz verfügt, die sich auch in der klinischen Praxis bewährt hat und dort noch heute ihren Stellenwert hat. Warum hat man bei der Indikation, in der wir uns hier bewegen, ein solches Schema mit hoher Dosis angewendet? Das liegt vor allem daran, dass es sich hier bei einem Rezidiv bei mehreren Vortherapien und Vorliegen einer refraktären Erkrankung und nach Ausschöpfen der Standardtherapien in den ersten Linien, also Borte-

zomib, Lenalidomid und einer Alkylanzien-Therapie, unserer Ansicht nach um einen sehr akuten und sehr schweren Erkrankungsverlauf des multiplen Myeloms handelt. Wir wissen, dass diese Patienten eine sehr schlechte Prognose haben. Unbehandelt würde ein Großteil dieser Patienten innerhalb von nur drei Monaten versterben. Das heißt, hier ist ein akuter und sehr starker Behandlungsbedarf gegeben. Insofern haben wir uns hier, wie es in der Fachinformation von Dexamethason heißt, im Rahmen einer akuten und schweren Therapie bewegt, die eine Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason erfordert.

Das hoch dosierte Dexamethason ist auch bei refraktärer Erkrankung als effektivste Einzelsubstanz seit langem beschrieben. Es gab auch Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit, die für die anderen in dieser Indikation zugelassenen Substanzen unserer Ansicht nach nicht vorliegt. Es wurden Schemata mit niedriger dosiertem Dexamethason für den Komparatorarm der Studie diskutiert. Diese wurden von den herangezogenen Fachexperten sowie von den Zulassungsbehörden abgelehnt, weil hier eine zu geringe Effektivität bei diesen doch sehr schwer vorbehandelten und in ihrem Krankheitsverlauf fortgeschrittenen Patienten zu erwarten gewesen wäre. Insgesamt ist es natürlich auch so, dass Dexamethason in der hoch dosierten Form ein gewisses Toxizitätsprofil hat, wie jede andere onkologische Substanz. Wenn man sich aber die Sicherheitsprofile aller in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Substanzen anschaut, stellt man fest, Dexamethason liegt eher im Mittelfeld und sticht nicht besonders hervor. Das gepulste Dexamethason-Schema mit mehreren Vier-Tage-Blöcken innerhalb eines Zyklus ist gerade deswegen so gewählt, damit dazwischen Therapiepausen liegen und nicht eine tägliche Dexamethason-Gabe den Patienten belastet.

Schlussendlich erwähnten Sie noch die Studie von Rajkumar et al. Diese ECOG-Studie untersucht eine sehr spezielle Fragestellung, die unserer Ansicht nach keine Evidenz für die Frage erbringt, die sich hier stellt. Denn dort geht es um den Vergleich einer Kombination von Lenalidomid und hoch dosiertem Dexamethason vs. Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason und nicht um den Vergleich einer Monotherapie mit hoch oder niedrig dosiertem Dexamethason.

Bei der Kombination Lenalidomid und Dexamethason handelt es sich um ein sehr spezifisches Schema, wo es Synergieeffekte gibt, die es bei einer Dexamethason-Monotherapie natürlich nicht gibt. Insofern ist diese Studie unserer Ansicht nach nicht geeignet, um daraus abzuleiten, dass ein Schema mit niedrig dosiertem Dexamethason für das vorliegende Anwendungsgebiet vorteilhaft gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ist wahr, das kann man auch aus der Lenalidomid-Studie nicht ableiten. Sie sagten selber, das sind schwer betroffene Patienten. Noch einmal die Frage: Warum das aggressivstmögliche Schema, wo es aus der Studie mit Lenalidomid den Hinweis gab, dass das Hochdosischema möglicherweise sehr toxisch sein kann und nicht das Schema gewesen ist, das in anderen Studien verwendet wurde, wo es ein Hochdosis-Dexa als Vergleich gegeben hat? Das erschließt sich mir aus Ihrer Antwort noch nicht. Das andere Schema mit Bortezomib aus der APEX-Studie, das ich angesprochen habe, ist deutlich weniger aggressiv als das, das Sie eingesetzt haben. Wenn die Patienten wirklich so fragil sind, wie Sie das selber gerade dargestellt haben, dann muss das Toxizitätsproblem, das in der Lenalidomid-Studie zutage getreten ist, besonders zur Vorsicht gemahnen. Aus meiner Sicht hätte man, selbst wenn man – das ist eine andere Frage, darauf können wir später zurückkommen – Hochdosis-Dexamethason als Vergleichstherapie gewählt hätte, nicht das Maximumschema anwenden müssen, wie Sie das getan haben. So sehe ich das zumindest. Sonst hätte man die Bortezomib-Studie nicht machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erster dazu Herr Dr. Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Celgene): Wie gesagt, wir haben uns im Bereich der Fachinformation und in Diskussionen mit internationalen Myelomexperten in Zulassungsbehörden für dieses Schema entschieden, weil diese Patienten nicht zwingend fragil sind, aber einen sehr hohen Behandlungsbedarf haben. In der Situation, in der diese Patienten sind – ich darf es kurz wiederholen –, ist der Krankheitsfortschritt rapide. Man muss sehr schnell eine zytostatische Wirkung beim Patienten initiieren. Dafür ist in diesem Fall nur eine Gabe von hoch dosiertem Dexamethason der korrekte Ansatz.

Was die Toxizität angeht, so haben wir das in das patientenindividuelle Dosisreduktionsschema beim Arm mit hoch dosiertem Dexamethason einbezogen. Ich darf noch einmal sagen, dass das natürlich etwas ist, was für alle Onkologika gilt: Sie haben ein bestimmtes Nebenwirkungsprofil, mit dem man bei den Patienten umgehen muss. Der Vorteil beim Dexamethason ist hierbei, dass es eine patientenindividuelle Dosisabstufung beim Auftreten von Toxizität erlaubt und dass gleichzeitig das Sicherheitsprofil wie auch die Wirksamkeit bei Patienten mit refraktierendem Myelom seit langem bekannt und in der klinischen Praxis auch bewährt sind.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich war Leiterin der klinischen Prüfung für Deutschland für die MM-003-Studie. Ich möchte unterstützen, dass das Regime mit hoch dosiertem Dexamethason, das zu diesem Zeitpunkt gewählt wurde, als Standardarm der absolut und unzweifelhaft adäquate Komparator war und in dieser Dosis in vielerlei klinischen Prüfungen geprüft war, genau wie es da gegeben wurde: 40 mg Tag 1 bis 4, 9 bis 12, 17 bis 20. Das war sogar lange Erstlinientherapieregime nach der Publikation in den 80er-Jahren vor allem von Alexanian in den USA. Es diente zum Beispiel auch als Komparatorarm für Thalidomid, für Lenalidomid in den damaligen Studien. Wichtig ist, dass in der Studie gewährleistet war – und das war es –, dass, sobald Nebenwirkungen auftraten, diese streng einkategorisiert wurden nach CTC-Graduierung und die Dosis von Dexamethason entsprechend des Toxizitätsprofils adaptiert wurde. Hätte man in dieser Situation den Standardarm schwächer gewählt, wäre das in keiner Hinsicht, weder für den Patienten noch für die Bewertung der Substanz, von Nutzen gewesen. Wichtig ist, den Patienten zu schützen, dass man entsprechend der Toxizität die Dosis zurücknimmt. Aber als Vergleichsarm war das der bestevaluierte Arm, den wir zu diesem Zeitpunkt hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ist eine Nachfrage dazu, aber es gibt vielleicht auch ein anderes Thema. Vielleicht stellen wir diese Frage auch noch zurück. Gibt es ein RCT, das zeigt, dass HD-Dexa gegenüber einer anderen Therapie einen Vorteil hat? Das wäre für mich die Rechtfertigung, zu sagen: HD-Dexa ist adäquat einzusetzen. Soweit ich Alexanian im Kopf habe, ist das ein historischer Vergleich. Es ist eine einarmige Studie mit 40 oder 45 Patienten, wo man das eingesetzt hat. Das wäre für mich keine ausreichende Evidenz, zu sagen: HD-Dexa ist auf jeden Fall die angemessene Therapie in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Celgene): Da gibt es aus unserer Sicht mehrere Studien. Ich sehe es so, dass die Alexanian-Studie von 1986 durchaus Evidenz erbringt, weil hier das hoch dosierte Dexamethason mit dem damals gebräuchlichen VAD-Schema verglichen wurde und hier gezeigt wurde, dass Dexamethason

thason sowohl in der Wirkung wie auch der Sicherheit überlegen ist. Insbesondere wird in dieser Studie herausgestrichen, dass Dexamethason keine Myelosuppression hervorruft, was gerade bei Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom sehr vorteilhaft ist, da diese im Knochenmark durch das fortgeschrittene Myelom schon sehr belastet sind, sodass man ihnen keine weitere Myelosuppression, wie es sehr viele der in diesem Anwendungsgebiet gebräuchlichen Chemotherapieschemata induzieren, zumuten möchte. Des Weiteren wurde hoch dosiertes Dexamethason in einer ganzen Reihe von Meilensteinstudien beim multiplem Myelom als Vergleichsarm herangezogen und – das möchte ich betonen – von den Zulassungsbehörden regelhaft als adäquat akzeptiert, so eben auch in der Studie MM-003 hier im Anwendungsgebiet. Somit sehen wir hier durchaus eine sehr dichte Evidenz für hoch dosiertes Dexamethason bei Patienten mit refraktärem multiplem Myelom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Letzte Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: War Alexanian 1986 ein RCT, der die Überlegenheit von HD-Dexa gegenüber der VAD gezeigt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Die Autoren dieser Publikation sagen ganz klar, dass hoch dosiertes Dexamethason gegenüber VAD insofern vorteilhaft ist, als es für einen Großteil der zytostatischen Wirkung des VAD-Schemas verantwortlich ist und in der Sicherheit für den Patienten bei fortgeschrittenem multiplem Myelom deutliche Vorteile bringt.

(Herr Dr. Eyding: Also nein!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Diese Antwort hat er nicht gegeben.

(Herr Dr. Eyding: Nachfrage?)

– Nein, das war eine Anmerkung von Ihnen. – Frau Briswalter, bitte.

Frau Briswalter (Celgene): Vielleicht noch eine Anmerkung dazu. Es wurde natürlich mit der Zulassungsbehörde diskutiert, welche Dosierung von Dexamethason die geeignetste ist. Low-Dose-Dexamethason war im Gespräch, wurde aber ganz konkret abgelehnt, und man hat sich auf hoch dosiertes Dexamethason geeinigt.

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

Herr Schindler (Celgene): Ich würde gerne einen Punkt ergänzen, den wir in der Stellungnahme schon dargelegt haben. Es gibt keine Evidenz für die anderen zugelassenen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet. Wir haben versucht, hierfür Gesamtüberlebensdaten zu generieren und zu untersuchen. Dafür haben wir uns die Folgetherapien der MM-003 angesehen und untersucht, wie lange die Patienten unter diesen anderen zugelassenen Wirkstoffen noch leben. Hier hat sich gezeigt, dass sich kein signifikanter Unterschied zeigt im Vergleich zum HD-Dex-Arm, dass diese Patienten mit anderen Wirkstoffen also nicht länger leben, sondern es sogar einen numerischen Vorteil für den HD-Dex-Arm gibt, wenn man für die unterschiedliche Anzahl von Vortherapien noch adjustiert. Es ist aus unserer Sicht ein weiterer Hinweis, dass der Komparatorarm, so wie er gewählt wurde, eine adäquate Umsetzung der ZVT ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich gebe jetzt noch Herrn Kaiser und Frau Wenzel-Seifert das Wort. Dann würde ich gerne die AkdÄ und die DGHO zu Wort kommen lassen. Von

beiden wird zu diesem Komplex eine etwas differenzierte Aussage vertreten. Die AkdÄ hat gewisse Zweifel, ob Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason eine adäquate Therapieoption ist. Zumindest mit Blick auf die Leitlinien wird das ein Stück weit infrage gestellt. Hingegen sieht die DGHO das durchaus als eine probate Behandlungsoption für Patienten in gutem Allgemeinzustand an. Das können wir, nachdem Herr Kaiser und Frau Wenzel-Seifert ihre Fragen gestellt haben, vertieft diskutieren. – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte zunächst auf einen Widerspruch in Ihrer Argumentation aufmerksam machen und dann konkret nachfragen, was genau Sie als Vergleichstherapie ansehen, weil mir das weder aus Ihrem Dossier noch aus Ihren Stellungnahmen noch aus Ihren Äußerungen jetzt klar geworden ist. Der Widerspruch, auf den ich aufmerksam machen möchte, ist: Sie haben eben in der Antwort auf Herrn Eyding argumentiert, dass die Lenalidomid-Studie Dexamethason nur in der Kombination untersucht hat und man deswegen für die Monotherapie keine Aussage treffen kann. Sie mag ein Signal sein, aber man kann trotzdem so argumentieren. Mir ist allerdings völlig unklar, wie Sie eine Positive Opinion für ein Dexamethason-Präparat, das in dieser Positive Opinion nur in Kombination zugelassen ist, für irgendeine Argumentation für eine Monotherapie mit Hochdosis-Dexamethason heranziehen. Mir ist auch unklar, welche Daten dem zugrunde liegen. Denn selbst wenn das Arzneimittel mit 40 mg als Monotherapie zugelassen wäre – wie gesagt, die Positive Opinion bezieht sich nur auf die Kombinationstherapie –, heißt das noch nicht, dass das in einer Dosismenge wäre, wie Sie das in der Studie eingesetzt haben. Ich verstehe also das Argument überhaupt nicht, wie Sie eine solche Positive Opinion als irgendeinen Anlass nehmen können.

Ein Hinweis: Dass die EMA eine Therapie als adäquat ansieht, heißt noch lange nicht, dass sie adäquat für die Nutzenbewertung ist. Vielmehr muss man auch sagen: Es gibt viele Fälle, wo die EMA selber nicht zugelassene Therapien akzeptiert. Der erste Fall war schon hier in der frühen Nutzenbewertung: Ticagrelor. Da ist eine Therapie akzeptiert worden, die zum Teil nicht zugelassen war. Damit haben der G-BA und das IQWiG in dem ganzen Verfahren nicht unerheblich zu kämpfen gehabt. Das Argument, die EMA habe das akzeptiert, greift also nicht für die frühe Nutzenbewertung.

Jetzt zur Vergleichstherapie. Der G-BA hat als Vergleichstherapie eine patientenindividuelle, zielgerichtete Therapie festgelegt. Er hat in Beratungsgesprächen – das haben Sie in dem Dossier dargelegt, und Sie haben es auch in Ihren Stellungnahmen dargelegt – angefordert, dass darzustellen ist, warum für die Patienten, die in dieser Studienpopulation untersucht worden sind, nur das hoch dosierte Dexamethason als individuelle Therapie infrage kommt. Wenn man sich Ihre Argumentation zu der Vergleichstherapie im Dossier anschaut, dann stellt man fest, Sie beginnen damit, dass Sie sagen: Eigentlich gibt es überhaupt keine Vergleichstherapie. Dann sagen Sie, na gut, wir schauen doch, ob es eine Vergleichstherapie gibt. Am Ende kommt aber eigentlich heraus, dass aus Ihrer Sicht für diese Patienten überhaupt nur hoch dosiertes Dexamethason infrage kommt. Das ist aber keine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie, sondern das ist ein Hinterfragen der Vergleichstherapie, der Festlegung des G-BA. Denn wenn das so wäre – Frau Briswalter, Sie haben auch gesagt: Für uns bedeutet das, dass diese Studie für das gesamte Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zeigt –, dann bedeutet das, dass hoch dosiertes Dexamethason alleinige beste Therapie für diese Patienten in dieser Situation ist. Das heißt, Sie setzen nicht eine Festlegung des G-BA um, sondern Sie sagen: Die Festlegung des G-BA ist nicht richtig, eigentlich ist es hoch dosiertes Dexamethason. Sie reden ein bisschen darum herum, sowohl in Ihrem Dossier als auch in der Stellungnahme, aber letztendlich agieren Sie auch so.

Wenn man sich das wiederum anschaut, muss man sich fragen: Gilt das tatsächlich auch für alle diese Patienten in dieser Studie? Sie haben eben gesagt: Die Patienten sind möglicherweise nicht so

fragil gewesen, sondern sie sind in dem Stadium eines hohen Behandlungsbedarfs gewesen. Sie haben immerhin etwa 20 Prozent von Patienten mit ECOG PS 2 oder 3 eingeschlossen. Ich würde solche Patienten als fragile Patienten bezeichnen. Die entsprechenden Empfehlungen sind sehr zurückhaltend, eben nicht im Sinne von: Hoch dosiertes Dexamethason ist *die* Therapie in dieser Situation. Es mag eine Therapieoption für einzelne Patienten sein, aber ganz sicherlich nicht für alle Patienten, ganz sicherlich auch nicht für alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen worden sind. Ganz sicherlich ist es auch nicht die einzige Therapieoption.

Insofern sehe ich weder die individuelle Therapie des G-BA umgesetzt, noch sehe ich – was die Anforderung im Beratungsgespräch war –, dass Sie adressiert haben, warum diese Population genau für diese Therapie infrage gekommen ist, und aus diesem Grund auch mit den Argumenten, die Sie in der Stellungnahme und jetzt in der Anhörung genannt haben, nicht, dass die Studie etwas Relevantes zu diesem Therapiegebiet sagt.

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

Herr Dr. Stross (Celgene): Das waren sehr viele Punkte. Ich werde versuchen, sie der Reihe nach nach Möglichkeit zu adressieren. Um auf die ECOG-Studie von Rajkumar zurückzukommen: Ich möchte noch einmal betonen, dass es hier um eine sehr spezifische Fragestellung geht, wo die Kombination eines Immunmodulators mit einem Steroid, einem hoch dosierten und einem niedrig dosierten Steroid, untersucht wurde. Da es sich hier um ein sehr spezifisches Therapiesetting handelt, wo zu Beginn eine synergistische Wirkung zwischen Immunmodulator und Steroid induziert wird und danach eine langfristige immunmodulierende Wirkung, die spezifische Auswirkungen auf die Interaktion Steroid und Immunmodulator hat, ist diese Studie nicht geeignet, um die Fragestellung zu beantworten, ob hoch oder niedrig dosiertes Dexamethason vorteilhaft ist – um das abzuschließen.

Das andere ist: Warum haben wir die 40 mg Positive Opinion aus dem Dezember bei der EMA hervorgehoben? Natürlich ist das eine Positive Opinion für die Supportivtherapie bei symptomatischem Myelom. Wir haben das nur herangezogen und erwähnt, um zu zeigen, dass die EMA noch heute den Stellenwert einer hoch dosierten Dexamethason-Dosis, die über eine 40-mg-Tablette für den Patienten einfacher zu applizieren ist, sieht.

Nun aber dazu, warum wir hoch dosiertes Dexamethason als adäquate Umsetzung der ZVT sehen. Es wurden, wie gesagt, verschiedene andere Komparatoren mit Myelomexperten und den Zulassungsbehörden beim Design der Studie diskutiert. Sie wurden alle abgelehnt, bis auf hoch dosiertes Dexamethason. Warum war das so? Das eine ist: Hoch dosiertes Dexamethason ist für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet. Es gibt keine relevanten Kontraindikationen. Das Zweite ist – ich hatte es schon ausgeführt –: Der Behandlungsbedarf ist hoch. Man wusste aus vergangenen Studien, dass hoch dosiertes Dexamethason bei Patienten mit refraktärer, zum Teil mehrfach refraktärer Myelom-Erkrankung eine zwar unbefriedigende, aber eine nachgewiesene Wirksamkeit hat. Zusätzlich kennt man das Sicherheitsprofil von hoch dosiertem Dexamethason, was den Einsatz für den Therapeuten natürlich vereinfacht.

Jetzt hoffe ich, dass ich nichts vergesse, was ich noch sagen möchte. – Dexamethason wirkt unabhängig vom Ansprechen auf die Vortherapien. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt. Wir haben in der MM-003-Studie die Standardtherapien der frühen Linien adäquat und leitliniengerecht abgebildet. Das heißt, die Patienten hatten Bortezomib, Lenalidomid und eine adäquate Alkylanzien-Therapie im Sinne entweder einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation oder einem Kombinationschema bereits erhalten. Für Patienten, die diese Therapien erhalten haben, ist hoch dosiertes Dexamethason auf jeden Fall eine adäquate Wahl.

Weiterhin haben wir – das haben wir im Dossier, glaube ich, ausführlich dargelegt – uns die Evidenz angeschaut. Wir sehen, dass für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien so gut wie keine Evidenz vorliegt, abgesehen von hoch dosiertem Dexamethason, für das eine ganze Reihe von Studien vorliegt, die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei diesen Patienten nahelegen. Das ist für die anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapien nicht der Fall. Das sind natürlich auch Gründe, warum die Zulassungsbehörden und die beim Design der Studie herangezogenen Myelomexperten andere Komparatorarme abgelehnt haben und man sich am Ende auf hoch dosiertes Dexamethason geeinigt hat.

Im Weiteren haben wir in dieser Studie für Patienten, für die der Bedarf da war, patientenindividuelle Dosisreduktionen ermöglicht, sodass auf Toxizitäten und Komorbiditäten entsprechend eingegangen werden konnte. Es liegt keine Indikation vor, die von vornherein zwingend eine niedrigere Dexamethason-Dosierung notwendig macht.

Zusammengefasst: Es wurden verschiedene Komparatoren beim Design der Studie diskutiert. Diese wurden abgelehnt. Es wurde sich auf hoch dosiertes Dexamethason geeinigt, da dieses für die Patienten im Anwendungsgebiet eine adäquate Wahl ist, die einzige Therapie, die für alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet infrage kommt, die einzige Therapie, die über umfassende Evidenz verfügt. Das war der Grund, warum diese Substanz, dieses Therapieregime als Komparator nahelag und international so auch akzeptiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank erst einmal für die Erläuterung. Eine Anmerkung und eine Nachfrage, zunächst die Anmerkung. Ich bin gar nicht auf die EGOE-Studie eingegangen, sondern aus meiner Sicht sind Patienten mit einer EGOE-Einstufung 2 fragile Patienten. Das ist völlig unabhängig davon, ob Sie eine Studie, die bei solchen Patienten durchgeführt worden ist, für relevant oder irrelevant halten. Insofern muss man sich fragen, ob für diese Patienten die hohe Dosis tatsächlich angemessen war. Das gilt für viele andere Patienten an dieser Stelle auch.

Ich möchte eine Sache nicht falsch im Raum stehen lassen, weil das jetzt auch wieder so gesagt worden ist. Sie haben keine Evidenz zu Dexamethason identifiziert, die nachweist, dass Dexamethason in der Hochdosistherapie in dieser Situation einen durch Studien belegten Stellenwert hat. Darum geht es ja. Sie haben eine Recherche durchgeführt. Das, was Sie identifiziert haben, ist die alte nicht randomisierte Studie aus den 80er-Jahren. Dann haben Sie drei Expertenmeinungen, von denen Sie die Inhalte selektiv wiedergegeben haben. Das ist ja alles öffentlich zugänglich. Die stellen das nämlich durchaus in einen anderen Kontext, durchaus zum Beispiel auch in die Situation, dass man sich über Prednison/Prednisolon Gedanken machen muss, und die die Frage, ob eine Monotherapie überhaupt infrage kommt, sehr kritisch sehen. Dass diese Therapie in mehreren Studien als Kontrollarm eingesetzt worden ist, ist kein Argument dafür, dass es eine sinnvolle Therapie ist, sondern führt nur dazu, dass nachvollziehbar ist, warum die EMA vielleicht sagt: Wir möchten diese Kontrolltherapie sehen. Sie möchte möglicherweise eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit anderen Studienergebnissen haben. Das hat mit einer sinnvollen Therapie in der Behandlung erst einmal nichts zu tun. Denn es gibt in vielen anderen Therapiegebieten die Entscheidung der EMA, dass sie bestimmte Studienkomparatoren festlegt, um Vergleichbarkeit zwischen Zulassungsstudien innerhalb des Anwendungsgebiets zu haben. Das ist aber kein Kriterium, um zu sagen, es ist eine relevante Therapie. Wie gesagt – es ist öffentlich zugänglich –, Sie haben keine Studie zu Dexamethason identifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Professor Einsele, dazu.

Herr Prof. Dr. Einsele (Poliklinik Würzburg): Diese Diskussion um Dexamethason scheint mir eine sehr akademische Diskussion zu sein, die an der klinischen Wirklichkeit deutlich vorbeizieht. Dexamethason ist eine sehr wirksame Therapie beim multiplen Myelom. Aber es gibt keine Substanz, die individuell so unterschiedlich vertragen wird und die individuell so unterschiedlich wirksam ist wie Dexamethason. Ich selber betreue Patienten, die seit drei, vier Jahren unter hoch dosiertem Dexamethason eine extrem gute Krankheitskontrolle und gute Verträglichkeit haben. Auf der anderen Seite gibt es Patienten, die reduzieren rasch die Dosis von 40 mg auf 2 mg und vertragen das einigermaßen und haben damit eine sehr gute Krankheitskontrolle. Das ist individuell recht unterschiedlich. Ich glaube, das Studiendesign mit der Möglichkeit der individuellen Dosisanpassung trägt dieser unterschiedlichen Wirksamkeit und unterschiedlichen Verträglichkeit letztendlich Rechnung. Von daher glaube ich, die Diskussion, ob wir 40 mg, 20 mg Prednisolon haben, ist akademisch und geht an der klinischen Wirklichkeit definitiv vorbei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Sie replizieren?

Herr Dr. Kaiser: Ich denke primär an die Patienten und nicht an akademisch oder nicht akademisch. Ich denke nicht, dass es an der Realität vorbeigeht. Sie haben es im Grunde genommen gerade beschrieben. Es gibt offensichtlich einen individuellen Bedarf, wenn man es überhaupt einsetzt. Das ist in der Studie so nicht vorgesehen worden. Vielmehr hat sich der individuelle Bedarf darauf beschränkt, unerwünschte Ereignisse, die eingetreten sind, gegebenenfalls reduzieren zu können. Aber insbesondere bei allen Patienten, unabhängig davon, wie ihre Vorbehandlung war, mit dieser hohen Dosis einzusteigen und eine hohe Dosis über lange Zeit vorzusehen, da haben wir jetzt gerade das Problem, abgesehen davon, dass man sich fragen muss, ob für alle Patienten überhaupt Dexamethason in der Monotherapie die adäquate Therapie ist.

Herr Prof. Dr. Einsele (Poliklinik Würzburg): Noch einmal: Es ist eine hoch wirksame Therapie. Ich denke, das Einsteigen mit 40 mg und eine Dosisanpassung an die Verträglichkeit und an die Wirksamkeit des Patienten ist ein Standardvorgehen in der Klinik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will versuchen, das auf einen einfachen Punkt zu bringen, und da hat Herr Kaiser absolut recht. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Sie haben eine Zulassungsstudie, in der Patientenindividualität nur darin bestanden hat, dass ein Wirkstoff in unterschiedlicher Dosierung unabhängig von der jeweiligen Vortherapie der Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde, was die Vergleichbarkeit möglicherweise erleichtert. Die Kritik von Herrn Kaiser geht gar nicht so sehr auf die Frage – wenn ich das richtig antizipiere –, ob das mit den Zulassungsbehörden vernünftig abgesprochen worden ist, sondern auf die Frage, ob das die ZVT widerspiegelt, wonach man durchaus Fälle hätte finden können, sollen, müssen, wo man sagt: Hier haben wir möglicherweise eine andere Kombination oder einen anderen Wirkstoff, der eine adäquatere Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Dann der weitere Hinweis – da sind wir wieder bei dem, was Herr Eyding eben gefragt hat –: Wo ist die wissenschaftliche Evidenz für den in Rede stehenden Wirkstoff jenseits der klinischen Evidenz, die Sie noch einmal betont haben? – Frau Wenzel-Seifert, Sie haben sich eben gemeldet.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Bei mir haben sich jetzt einige Fragen angesammelt. Ich hoffe, ich bekomme es zusammen; ich versuche, mich zu beschränken.

Die erste Frage ist: Es wird immer über die hohe Toxizität von Dexamethason gesprochen. Da hätte ich ganz gerne konkret gewusst: Worin besteht die? Worauf muss hier geachtet werden? Es ist nicht

radiotoxisch und neurotoxisch und nicht myelosuppressiv, es ist sicherlich immunsuppressiv. Spiegelt sich diese Toxizität in den Nebenwirkungen wider, die im Kontrollarm aufgetreten sind, oder nicht?

Die zweite Frage. Wenn Dexamethason, ob hoch dosiert oder nicht, nicht die alleinige Therapie gewesen ist, welche Alternativen wären infrage gekommen? Herr Wörmann, Sie haben dazu Stellung genommen und haben auf Substanzen hingewiesen, die wir auch gerade in der Nutzenbewertung haben, die wir nicht hätten einbeziehen können, wie Panobinostat und den demnächst erst zu behandelnden dritten Wirkstoff. Wären denn die anderen Wirkstoffe, die von der AkdÄ noch aufgeführt werden, also Cyclophosphamid, Doxorubicin, pegyliert oder nicht, und Melphalan, für einige Patienten adäquater gewesen, wären die vor allen Dingen bei Patienten mit ECOG von 2 bis 3 einsetzbar gewesen? Wie ordnet man die vonseiten der Toxizität im Vergleich zu Dexamethason ein? Gibt es für diese Wirksamkeitsbelege?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich möchte dazu ein paar kurze erste Bemerkungen machen, wenn ich darf. Natürlich hat Dexamethason ein eigenes Toxizitätsprofil. Unsere Überzeugung nach ist es nicht toxischer als andere in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Substanzen. Wir sehen hier insbesondere, dass Dexamethason einige Toxizitäten, die die klassischen Chemotherapeutika, die hier auch zugelassen sind, induzieren – dazu gehören Melphalan, Cyclophosphamid, aber auch Carmustin, Vincristin, Doxorubicin –, nicht macht. Insbesondere sei darauf verwiesen, dass hoch dosiertes Dexamethason keine Alopezie, also keinen Haarausfall, verursacht. Ich hatte schon erwähnt – das ist bei Myelompatienten sicherlich besonders wichtig –, es induziert keine Myelosuppression oder Myelotox. Man muss sich vorstellen, dass das multiple Myelom in seinem fortgeschrittenen Stadium das gesunde Knochenmark quasi verdrängt, worunter die Patienten organisch sehr zu leiden haben. Man möchte sie nicht zusätzlich myelotoxisch belasten. Das tut hoch dosiertes Dexamethason im Vergleich zu den klassischen Chemotherapien nicht. Es induziert auch keine Neuropathie. Das ist eine Nebenwirkung, die die Lebensqualität der Myelompatienten sehr stark einschränken kann. Es induziert auch keine Zweitneoplasien, es induziert keine gastrointestinalen Nebenwirkungen. Natürlich hat es Nebenwirkungen, die wir auch im Komparatorarm gesehen haben. Diese haben wir im Nutzenbewertungsdossier dokumentiert. Hier zeigt Pomalidomid einen Vorteil im Nebenwirkungsprofil. Ich möchte allerdings noch einmal darauf hinweisen, dass wir Dexamethason nicht als besonders toxische Substanz in dieser Situation sehen, sondern als eine, die wie die anderen Onkologika in diesem Setting natürlich Nebenwirkungen hat, sein eigenes Nebenwirkungsprofil, die im Vergleich aber nicht besonders hervorstechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne zwei allgemeine Bemerkungen machen, die ich schon vor zwei Jahren gemacht habe, als die Orphan-Drug-Bewertung hier stattfand. Es ist unzweifelhaft, dass wir in der Behandlung des multiplen Myeloms dringend Alternativen brauchen. Glücklicherweise sind wir jetzt in der Lage, verschiedene Alternativen zu haben. Somit brauchen wir nicht nur Alternativen, sondern vernünftig geplante klinische Studien, die Vorteile und Nachteile dieser Alternativen herausarbeiten. Vor diesem Hintergrund war die AkdÄ sehr enttäuscht, in der zweiten Bewertung dieselben Kritikpunkte äußern zu müssen, die wir bereits vor zwei Jahren geäußert haben, die nachzulesen sind. Ich gehe darauf nicht im Einzelnen ein. Herr Dr. Spehn wird gleich zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie etwas sagen.

Wir haben insgesamt sechs Experten beteiligt, davon fünf klinisch tätige Hämatologen mit langjähriger Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms. Von diesen fünf Experten waren vier der Meinung, die sich auch in unserer Stellungnahme wiederfindet. Einer sah einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Mir erscheint es extrem wichtig, dass wir uns in dieser Situation die Datenlage anschauen. Die FDA hat für die Zulassung von Pomalidomid zwei Phase-II-Studien herangezogen, die EMA eine einzige randomisierte kontrollierte Studie. Das ist ein Thema, das immer wieder kommt. Wir brauchen in dieser Situation aus meinem Blickwinkel wenigstens zwei randomisierte kontrollierte Studien, um belastbare Evidenz für diesen Zusatznutzen zu haben. Das ist in dieser Situation nicht der Fall.

Ich habe zwei Fragen, bevor Herr Spehn ganz kurz auf die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeht. Die erste Frage ist: Was ist mit der randomisierten kontrollierten Studie, der MM-007-Studie, die 2013 schon am Horizont war – nach verschiedenen HTA-Berichten sollten 2015 Ergebnisse vorliegen –, einer randomisierten Studie, wo Pomalidomid kombiniert wurde?

Die zweite Frage ist: Wenn im Versorgungsalltag 2.500 Patienten, wie wir eben gehört haben, behandelt wurden, frage ich mich vor der im Prinzip unbefriedigenden Evidenzsituation zum Zeitpunkt der Zulassung, weshalb diese Daten nicht wenigstens genutzt wurden, um Sicherheitsdaten zu generieren. Falls sie generiert wurden, würden mich diese Sicherheitsdaten aus der Behandlung von 2.500 Patienten interessieren. Die Zahl der Patienten, die nach Zulassung mit einem neuen onkologischen Arzneimittel behandelt werden, sind nicht ein Qualitätsmerkmal für dieses Arzneimittel, sondern sind natürlich – das wissen alle hier im Raum – abhängig von der Vermarktung des Arzneimittels und von den teilweise geschickten Strategien, diese Arzneimittel im Markt zu verankern. Deswegen also diese beiden Fragen.

Das Letzte – das hat, glaube ich, Frau Wenzel gefragt –: Wir sehen durchaus Alternativen in dieser Situation. Nach meinem Wissen war nicht klar vorgegeben, wie das Dexamethason zu reduzieren war. Ich stimme Herrn Einsele völlig zu, dass es solche und solche Patienten gibt. Es gibt aber viele Patienten, die unter einer Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason erhebliche Nebenwirkungen haben, die von dem Vertreter von Celgene etwas bagatellisiert wurden. Es gibt eine Vielzahl von Problemen hinsichtlich Immunsuppression bei Patienten, die durch ihre Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind. Es ist nicht ohne Grund so, dass in den letzten Jahren die ultrahoch dosierte Dexamethason-Therapie zunehmend deeskaliert wurde und man einmal wöchentliche Gaben vorschlugen und die Dosierung reduziert hat.

Vor diesem Hintergrund hat sich die AkdÄ eindeutig dafür ausgesprochen, dass die patientenindividuelle Therapie eine vernünftige Alternative gewesen wäre, auch vor dem Hintergrund der Wirkstoffe, die bei diesen Patienten noch nicht ausreichend eingesetzt waren.

Eine letzte Bemerkung, damit wir mit der Terminologie etwas besser umgehen: Ich kann nicht erkennen, dass es sich bei der Fragestellung 1 oder bei der Fragestellung 2 um eine zielgerichtete Therapie handelt. Wir wären froh, wenn wir für Pomalidomid Biomarker zur Verfügung hätten, die uns sagen würden: Diese Patienten werden profitieren, jene nicht. Die gibt es aber nicht. Von daher ist es keine zielgerichtete Therapie, genauso wenig wie bei anderen Wirkstoffen, die wir derzeit beim multiplen Myelom einsetzen.

Herr Spehn würde gerne noch kurz etwas zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die individuell sein soll, die sich nach dem Ansprechen auf die Vorbehandlung des Patienten richten soll, ebenfalls zugestimmt, weil es bei diesem heterogenen Patientenkollektiv – dritte, vierte, fünfte, sechste Therapielinie – keine monochromatische Therapie geben kann. Grundsätzlich: Dexamethason als einziger Behandlung stimmten wir nicht zu.

Der nächste Punkt, der dafür spricht, ist, dass wir nicht den Eindruck haben, dass die Patienten „ausbehandelt“ gewesen sind. Es wurde auch hier gesagt, die Hochdosis-Dexa sei die einzige Therapie, die infrage kommt. Das können wir nicht nachvollziehen. Viele Patienten waren mit Alkylanzien vorbehandelt. Es war lange der Standard in der Myelomtherapie, Alkylanzien zu geben, Melphalan. Bis VAD kam, war das die erste Therapie. Es waren viele damit vorbehandelt, 99 Prozent, glaube ich. Davon sind sicherlich 70 Prozent solche, die eine Hochdosis-Chemotherapie bekommen haben. Im Modul steht nichts über eine Alkylanzienrefraktärität. Noch einmal: Bis 1986, als die zitierte Alexanian-Studie kam, oder 1984 Barlogie, der VAD brachte, war Melphalan der Standard schlechthin. Hier steht nicht, ob die Patienten refraktär waren. Wir haben den Eindruck, dass sehr viele Patienten durchaus alkylanzien sensitiv waren.

Dann kommt auch noch das Doxorubicin infrage; das ist auch gesagt worden. Die Patienten waren also nicht so, dass das nicht mehr infrage kam. Bortezomib: 79 Prozent der Patienten in dieser Studie waren Bortezomib-refraktär. Das heißt, 21 Prozent waren unter dem Bortezomib nicht refraktär. Es sind auch solche, die in einer frühen Linie Bortezomib bekommen haben, angesprochen haben, innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv bekommen haben, vielleicht auch fünfenehalb Monate danach, dann eine andere Therapie bekamen und dann in diese Studie kamen. Denen hätte man sogar noch Bortezomib geben können.

Das heißt: Es gibt eine Reihe von Therapieoptionen, die durchaus wirksam sind. Hochdosis-Dexamethason oder überhaupt Dexamethason ist nicht die einzige Therapie, die infrage kommt.

Zu der Dosisfrage. Ja, Alexanian hat das 1986 publiziert. Es war eine Phase-II-Studie mit 49 Patienten. Es wurde nicht randomisiert. Wenn ich es richtig erinnere, waren auch ein paar VAD-Patienten darin. Die hatten auch hoch dosiertes Dexamethason drin. Diese Studie genügt den Ansprüchen, die jetzt für einen Zusatznutzen bestehen, nicht.

Dann wird gesagt, es war eine Kontrollgruppe in wichtigen Studien. Ja, es war eine Kontrollgruppe, Bortezomib vs. Hochdosis-Dexamethason. Da ist es durchgefallen. Die Mortalität war unter Hochdosis-Dexamethason höher. Dasselbe, Lenalidomid gegen Hochdosis-Dexamethason, ebenfalls Nachteil für Dexamethason.

Die einzige Studie, die die Dosis von Dexamethason untersucht, ist die von Rajkumar. Die ist schon ein paar Mal genannt worden. Sie ist 2010 erschienen. 2007 wurde sie auf dem ESCO gebracht. Das ist die einzige Studie, die wirklich untersucht, wie der Dosiseffekt ist. Da war es so, dass die Frühmortalität unter hoch dosiertem Dexamethason deutlich höher war, Einjahresmortalität unter Niedrigdosis-Dexamethason 4 Prozent, Einjahresmortalität unter Hochdosis-Dexamethason 13 Prozent. Daraufhin wurde diese Studie abgebrochen.

2011 wurde von Palumbo, einem Experten, gesagt, dass man in der Regel Hochdosis-Dexamethason nur machen soll, wenn absoluter Handlungsdruck ist, Hyperkalzämie oder drohender Querschnitt. 2014 gab es im JCO ebenfalls einen Übersichtsartikel für unfitte Patienten. Dieser Artikel ist geschrieben von San Miguel, auch von Professor Einsele sowie von Palumbo. Sie haben geschrieben, dass für nicht fitte Patienten nur die Niedrigdosis genommen werden möge. Die Experten sind in der

Einschätzung der Hochdosis-Dexamethason-Therapie durchaus geschwenkt. Es war eine Weile Standard, aber dieser Standard ist nach Meinung der Kommissionsmitglieder mittlerweile obsolet.

Warum das wirklich festgelegt wurde und ob sich die Arzneimittelbehörde auf eine Hochdosis festgelegt hat, ist uns eigentlich so nicht nachvollziehbar. Jedenfalls halten wir es für eine Nutzenbewertung nicht für geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Spehn. – Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Sie haben mehrere Punkte angesprochen. Ich versuche, sie, soweit ich sie mitschreiben konnte, von unserer Seite darzulegen. Zum einen: zwei Studien bei Orphan Drug. Da sind wir anderer Meinung. Es ist gerade bei Orphan Drugs schwierig und nach der Zulassung doppelt schwierig, eine solche Studie überhaupt durchzuführen.

Zum anderen hatten Sie angesprochen, dass die Patienten in der Studie MM-003 mit Dexamethason vorbehandelt waren. Hier sehen wir ganz klar, dass Dexamethason bei den Patienten mehrmals eingesetzt werden kann. So sehen wir das auch als häufigstes Regime in den Folgetherapien der Patienten in der MM-003: dass immer noch Dexamethason als Monotherapie gegeben wird.

Herr Kaiser, Sie hatten angesprochen, dass unser Dossier möglicherweise so klingt, als hätten wir gesagt, der G-BA hätte hoch dosiertes Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmen müssen. – Okay, dann habe ich Sie falsch verstanden. Jedenfalls sind wir ganz an Bord – so sage ich einmal – mit der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir glauben, dass diese in der Studie MM-003 adäquat umgesetzt wurde, vor allem da auch eine patientenindividuelle Wahl mit möglicherweise anderen Therapien nicht zu anderen Ergebnissen geführt hätte. Der Überlebensvorteil von Pomalidomid ist fünf Monate gegenüber hoch dosiertem Dexamethason, übrigens durch das Crossover noch unterschätzt. Von daher haben wir sowieso schon eine gewisse untere Grenze des Überlebensvorteils. Wir glauben, dass eine andere Therapie kein besseres Überleben im Kontrollarm generiert hätte. So habe ich auch Herrn Professor Wörmann in der letzten Anhörung verstanden. Das ist aus unserer Sicht der Grund, warum dieser Vergleichsarm von der EMA bestimmt wurde. Denn die anderen Therapien stehen überhaupt nicht im Verdacht, eine sehr gute Wirksamkeit zu haben. Genau deswegen wurde sich auf hoch dosiertes Dexamethason beschränkt.

Als letzten Punkt – ich hatte es schon angemerkt –: Wir haben versucht, Überlebensdaten, zugegebenermaßen retrospektiv, für die anderen Therapien zu generieren. Diese zeigen eher, dass hoch dosiertes Dexamethason einen numerischen Vorteil hätte.

Vielleicht noch ganz kurz zu den Punkten, dass Dexamethason in der Bortezomib-Studie durchgefallen ist. Hier wurde eine Überlegenheit von Bortezomib gezeigt. Es ist allerdings nicht die Bortezomib-Retherapie, über die wir in unserem Anwendungsgebiet sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich möchte auf die Punkte bezüglich der Safety-Daten eingehen. Wir haben uns die Punkte, die die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in der ersten Anhörung gemacht hat, durchaus zur Brust genommen. Ich kann hierzu sagen: Wir haben nicht jeden einzelnen der in Deutschland behandelten Patienten in Studien eingeschlossen. Allerdings kann ich sagen, dass durch Studien immerhin mehr als 1.000 Patienten auf diese Art und Weise behandelt wurden, wie sie in der MM-003-Studie behandelt wurden. Bei diesen 1.000 Patienten waren sowohl die Wirksamkeitsdaten wie auch die Sicherheitsdaten absolut konsistent. Ich möchte noch einmal darauf verweisen, dass wir für die Studie MM-003 allein schon drei Datenschnitte dargelegt haben, die mit

einer medianen Nachbeobachtung von 15,4 Monaten deutlich länger nachbeobachtet wurden, als das mediane Gesamtüberleben der Patienten in dieser Therapiesituation ohne Pomalidomid gewesen wäre. Auch hier haben sich sowohl die Wirksamkeitsdaten, also der Überlebensvorteil, wie auch die Daten bei Ansprechen, PFS und Sicherheit und auch Lebensqualität konsistent gezeigt, wenn nicht sogar noch weiter verbessert. Wir haben auch Studien laufen, die untersuchen, wie Patienten zum Beispiel mit Niereninsuffizienz mit Pomalidomid behandelt werden können. Es gibt kein Signal, dass hier Probleme auftreten könnten. Insofern kann ich sagen, dass wir hier für ein Orphan Drug in einer relativ kleinen Indikation sehr dichte und konsistente Daten vorliegen haben, die auf Fachkongressen sehr ausgiebig diskutiert und von der Fachcommunity im Bereich des MM aus unserer Sicht auch so akzeptiert wurden. Insofern kann ich hier auf ein sehr gut handhabbares und evidenten Sicherheitsprofil verweisen.

Sie hatten noch einen Punkt angesprochen, auf den ich gerne eingehen möchte. Da ging es um die Frage, ob die Therapie zielgerichtet wäre. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob Sie sich da auf das Dexamethason oder auf das Pomalidomid bezogen haben. Für beides lässt sich, glaube ich, ganz klar sagen, dass es zielgerichtete Therapien sind, die auf molekularer Ebene die Myelomzellen spezifisch angreifen. Wir haben im Modul 2 des Dossiers sehr ausgiebig dargelegt, wie Pomalidomid zielgerichtet gegen den Tumor wirkt. Gleiches gilt im Prinzip natürlich für das Dexamethason, dessen molekulare Wirksamkeit in Myelomzellen seit langem definiert und publiziert ist. Insofern, glaube ich, ist klar, dass es sich sowohl bei Pomalidomid wie auch beim Dexamethason um zielgerichtete Therapien gegen das multiple Myelom handelt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Replik dazu, Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst zum ersten Punkt. Sie haben mich missverstanden. Ich habe nicht verlangt, dass Sie die 2.500 Patienten in klinische Studien einbringen. Ich hätte mir vielmehr gewünscht, dass Sie ein vernünftig geführtes Register einrichten, in dem Sie zumindest die Safety-Daten überprüfen. Wir wissen, dass sich die Sicherheit zwischen den beiden Armen in keiner Weise unterschieden hat. Wir wissen, dass es inzwischen einen Rote-Hand-Brief gibt. Herr Professor Hecken hat das initial angesprochen. Darauf wird man in der Diskussion vielleicht noch kurz eingehen müssen.

Der zweite Punkt. Ich glaube, dass es mehr eine terminologische Frage ist. Wir wissen, dass wir über zehn Jahre mit dem Begriff „targeted“, „zielgerichtet“, schikaniert wurden, obwohl wir alle wissen, dass die Tumorzellen eine Vielzahl von genetischen Veränderungen haben und alle die Substanzen, die Sie angesprochen haben, einschließlich Dexamethason, natürlich nicht das eine Ziel haben, sondern unterschiedliche Ziele. Mir ging es um einen ganz anderen Punkt: Haben Sie einen Biomarker, der uns klinisch tätige Ärzte in die Lage versetzt, zu sagen, bevor wir eine Behandlung beginnen: Dieser Patient wird von Pomalidomid profitieren und derjenige nicht? Die Antwort ist, glaube ich, allen klar: Nein, das haben Sie derzeit nicht. Deswegen halte ich den Begriff „zielgerichtet“ für einen Marketingbegriff, der uns Kliniker in dieser Situation nicht weiterbringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darauf möchte Frau Briswalter antworten. Dieses Recht möchte ich ihr gerne zubilligen.

Frau Briswalter (Celgene): Verstehen Sie mich jetzt bitte nicht falsch. Aber den Marketingbegriff „zielgerichtet“ hat der G-BA eingeführt, indem er die ZVT bestimmt hat. Dort wurde ganz klar festgelegt, es soll um eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie gehen. In der Niederschrift schreiben Sie selbst, dass Sie erklären, dass hoch dosiertes Dexamethason aus Ihrer Sicht eine zielgerich-

tete Therapie ist. Damit ist aus unserer Sicht unstrittig, ob hoch dosiertes Dexamethason in diesem Zusammenhang formal als zielgerichtet angesehen werden kann oder nicht.

Aus unserer Sicht ist hoch dosiertes Dexamethason eine zielgerichtete Therapie. Die Anforderung lautete, wir sollten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darlegen, dass hoch dosiertes Dexamethason eine adäquate Wahl darstellt. In der Studie konnten alle Patienten unabhängig von ihrer Vortherapie, die sie hatten, Dexamethason erhalten. Damit war es für diese Patienten adäquat. Wir sehen keinen Hinweis, dass eine andere Therapie zu einem besseren Ergebnis geführt hätte. Es gibt keine Evidenz. Es war auch einer der Punkte, die wir adressieren sollten, anhand der bestverfügbaren Evidenz darzulegen, dass Dexamethason mindestens gleichermaßen geeignet ist. Wir haben uns diese Evidenz angesehen. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass bessere Evidenz für einen der anderen Wirkstoffe vorliegen würde. Wie mein Kollege Herr Schindler erwähnt hatte, die Auswertung der Folgetherapien unterstützt das noch einmal. Es zeigt sich, dass diese Therapien nicht zu einem besseren Ergebnis gekommen sind als hoch dosiertes Dexamethason. In einem Orphan-Drug-Setting, wo wenig Patienten in dieser Indikation existieren, ist es für ein pharmazeutisches Unternehmen natürlich schwierig, die Wertigkeit all dieser einzelnen Substanzen gegeneinander darzustellen. Das wurde im Rahmen des Komparators mit den Zulassungsbehörden diskutiert. Es wurde sich eindeutig gegen eine patientenindividuelle Therapie ausgesprochen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Mit dem „zielgerichtet“ hätten Sie uns nicht so weh zu tun brauchen. „Zielgerichtet“ in der Definition, wie wir das verwendet haben, erklärt sich wahrscheinlich aus der Alternative Best Supportive Care, wo man sagt: Da wird nichts mehr in Richtung einer möglicherweise gegebenen Behandlungsoption getan. Es war aber nicht so zu verstehen, wie es Herr Professor Ludwig im Sinne eines belastbaren Biomarkers gemeint hat. Herr Kaiser hat es schon auf den Punkt gebracht: Zielgerichtete patientenindividuelle Therapie kann trotzdem das Gebrauchmachen von verschiedenen Therapieoptionen in einer bestimmten Situation sein. Da ist die Fragestellung: Muss man von dem hoch dosierten Dexamethason ausgehen, ja oder nein? – Herr Kaiser, Sie wollten dazu eine Anmerkung machen.

Herr Dr. Kaiser: Nur damit das nicht so stehen bleibt; es ist schon dreimal gefallen: Analysen zur Wirksamkeit der Folgetherapien sind gänzlich ungeeignet, die dort vorgelegt worden sind. Man schneidet in der Gruppe der Patienten, die Pomalidomid bekommen haben, genau den Überlebensvorteil heraus, den man vielleicht durch die Selektion dieser Patienten erhalten hat, nämlich diejenigen, die überlebt haben, bekommen eine Folgetherapie. Man nimmt ihnen diesen Überlebensvorteil aber in der Analyse weg. Es ist überhaupt keine sinnvolle Analyse, die Sie da durchgeführt haben, um nachzuweisen, dass die Folgetherapie gleiches Überleben zeigen wird. Das kann man schlicht und einfach für nichts verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (Universitätsklinikum Heidelberg): Ganz kurz zum Problem ECOG-2-Patienten in dieser Zulassungsstudie. Oft ist der ECOG-Status deswegen ungünstig, weil die Patienten durch die Myelom-Erkrankung sehr stark beeinträchtigt sind, sodass eine krankheitsabhängige Verminderung des ECOG-Status vorliegt. Das heißt, sobald man die Erkrankung unter Kontrolle bringt, steigt der ECOG-Status und verbessert sich. Bei den allermeisten Patienten ist es kein ECOG-Status, der durch Komorbidität oder etwas anderes bedingt ist.

Zu anderen möglichen Vergleichstherapien möchte ich kurz Folgendes sagen. Hätte man Alkylanzien zugelassen – es ist richtig, die Patienten waren nicht Alkylanz-refraktär –, wäre es hoch problema-

tisch geworden, weil über zwei Drittel der Patienten autolog stammzelltransplantiert waren. Es waren auch allogene stammzelltransplantierte Patienten in der Studie zugelassen, sofern sie keine aktive behandelte GvHD hatten. Das hätte bedeutet, dass man bei den Patienten Alkylanzien vermieden hätte. Dann hätte man Subgruppen innerhalb der Arme anders zu behandeln angefangen, was die Vergleichbarkeit äußerst schwierig gemacht hätte. Hätte man für alle eine Alkylanz vorgeschrieben, wäre man in das Problem gelaufen, dass man von vornherein gewusst hätte, dass viele Patienten sehr rasch die Therapie im Standardarm abbrechen müssen, wegen der Zytopenie, wegen der fehlenden Knochenmarkerholung, und hätte von vornherein gewusst, dass man in eine kalkulierte kumulative Toxizität geht. Das macht es sicherlich problematisch.

Was mich noch beschäftigt, ist, dass Dexamethason immer wieder ein bisschen durcheinandergeworfen wird zwischen der zytostatischen Dosierung, ganz standardisiert, vier Tage, 40 mg, dann Pause, und einer palliativen Anwendung. Ich fand im vorgelegten IQWiG-Gutachten besonders unglücklich, dass hier offensichtlich keine strenge Trennung gemacht wurde: Wann ist Dexamethason für uns ein Chemotherapeutikum, und wann ist es ein Supportivmedikament?

Was mir noch wichtig ist: Wir haben von unserer Studiengruppe, der GMMG – ich darf auch im Namen von Herrn Professor Goldschmidt sprechen –, eine Studie mit Pomalidomid in Kombination mit Cyclophosphamid durchgeführt. Wir haben diese Studie nach dem Rote-Hand-Brief ammended. Was wir bisher wissen: Die Studie hat, fertig rekrutiert, kein Signal gesehen auf vermehrte Toxizität, als in den vorangegangenen Studiendaten beschrieben.

Ich habe am Anfang gedacht: Reden wir jetzt über die Bewertung des Nutzens von Dexamethason? Mir ist ganz wichtig, aus klinischer Sicht zu betonen, wie wertvoll uns diese neue Therapieoption in den letzten Jahren geworden ist. Wir sehen reihenhaft Patienten, die unter Pomalidomid/Dexamethason nicht nur Monate, sondern inzwischen ein oder zwei Jahre länger leben dürfen, mit einer sehr unabhängigen, oralen Therapie, die gut verträglich ist. Das ist von klinischer Seite, auch wenn es in dem Prozess kein standardisierter Aspekt ist, wenn Sie den Menschen jeden Tag in die Augen schauen, doch sehr wichtig. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte zielgerichtet noch die Frage von Ihnen beantworten, was Dexamethason alles ausmacht. Das Hauptproblem mit Dexamethason ist die diabetogene Wirkung. Das schließt einen Teil der Patienten aus. Wenn Sie Dexamethason geben, gibt es einen Teil der Patienten, die nach wenigen Tagen in eine schwere Hypoglykämie rutschen. Das ist aber eher ein Problem, dass sie von vornherein nicht in diese Studie hineingekommen wären, weil diese Nebenwirkung ein Ausschluss gewesen wäre.

Das zweite große Thema, das wir haben, ist die Immunsuppression, das dritte ist die Osteoporose. Patienten erleben diese Therapie als eine Achterbahn. Dexamethason ist ein Dopingmittel. Die Patienten fühlen sich phantastisch gut, und zwei, drei Tage danach fühlen sie sich miserabel. Dann werden sie wieder normal. Patienten lehnen diesen Wirkstoff auch deshalb ab, weil sie mit dieser Achterbahn – morgens um 4 Uhr schon wach sein, Gardinen waschen wollen und dann drei Tage völlig im Bett liegen – schwer zurechtkommen. Das spricht alles nicht dafür, das einzusetzen. Das ist aber eher ein Punkt, dass möglicherweise ein Teil der Patienten, die Dexamethason-Erfahrung haben, in eine solche Studie gar nicht hineingekommen ist.

Ich wollte noch dem Eindruck entgegenreten, dass Dexamethason nicht geeignet ist. Wir können die Diskussion der letzten Dreiviertelstunde in einem Satz zusammenfassen: Wir haben keinen festgelegten Standard für diese Therapiesituation. Das liegt nicht daran, dass wir den nicht haben wollen, son-

dern weil es ein heterogenes Patientenkollektiv ist und wir sehr unterschiedliche Patienten vor uns haben. Wir – darin unterscheiden wir uns von der Stellungnahme der AkdÄ – sind der Meinung, dass hoch dosiertes Dexamethason eine der möglichen Therapieoptionen ist und dass es deswegen als Vergleichstherapie geeignet war.

Jetzt muss ich kurz Herrn Eyding antworten. Die Rajkumar-Studie ist extrem wichtig gewesen, um zu sagen, dass niedrig dosiertes Dexamethason in der Kombination mit Lenalidomid besser ist. Aber dass die Kombination eines immunmodulatorischen Medikamentes, Lenalidomid, mit einem anderen immunmodulatorischen Medikament, Dexamethason, zu mehr Nebenwirkungen führen kann, wenn ich Dexamethason hoch dosiert einsetze, sagt erst einmal nicht alleine etwas über Dexamethason aus, sondern vor allem etwas über die Kombination. Das ist die Berechtigung, warum die Studie frühzeitig abgebrochen wurde, was wir sonst immer sehr kritisch sehen. Aber hier hat man so wenig Aussagekraft. Da würde ich keinen Vergleich der Dosierung herausnehmen.

Was ich positiv fand – deswegen sind wir eher der Meinung, dass Dexamethason hoch dosiert geeignet ist –: Die Zulassungsstudien für Thalidomid, Lenalidomid, auch andere, nachfolgende, sind alle mit derselben Dexamethason-Dosis gemacht worden. Da haben wir zumindest einen Vergleichsarm, den wir vergleichen können.

Sie hatten die APEX-Studie als Vergleich mit einer anderen Dosierung vorgeschlagen. In der APEX-Studie ist auch hoch dosiertes Dexamethason eingesetzt, etwas weniger hoch dosiert. Die Remissionsrate war unter 1 Prozent. Wie soll ich das dem Patienten in einer Studie klarmachen, wenn randomisiert wird, dass er ein Präparat bekommt, das eine Remission unter 1 Prozent hat? Das können wir so nicht übernehmen.

Ich glaube, es gibt vom Studiendesign her vernünftige Argumente, dass man sich für das hoch dosierte Dexamethason entschieden hat. Jetzt muss ich kurz in die Historie gehen. Ich glaube, es ist deswegen so populär, weil die jahrzehntelange Standardtherapie in Deutschland VAD hieß, Vincristin, Anthrazyklin und Dexamethason. Da ist Dexamethason genau in dieser Dosierung eingesetzt worden. Das ist das, was wir über Jahrzehnte allen gegeben haben, wenn sie für Anthrazykline fit waren. Das ist nicht hierfür erfunden worden. Es war eben der Eindruck, vielleicht auch des IQWiG, dass man das Gefühl gehabt hat, hier sei etwas für eine Studie erfunden worden. Nein, seit den 80er-Jahren setzen wir diese Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason ein und wissen, wie wir damit umzugehen haben. Das ist nicht hierfür erfunden worden. Das ändert nichts daran, dass wir jetzt die Situation völlig anders haben, dass wir heute nicht mehr Dexamethason alleine einsetzen würden, sondern wir hätten – wir haben es diskutiert – Carfilzomib als Alternative, wir könnten es mit Panobinostat kombinieren. Wir könnten auch Anthrazykline einsetzen. Es ist ein extrem buntes Bild. Wenn Sie eine Nutzenbewertung machen, glaube ich trotzdem, dass man Dexamethason nehmen kann. Ich glaube auch, dass sich das gegenüber der ersten Nutzenbewertung nicht ganz wesentlich von der Datenlage her verändert hat.

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

Herr Dr. Kaiser: Wir sind fast wieder am Ursprung, nämlich: Was ist eigentlich die Vergleichstherapie? Wenn es eine individuelle Therapie ist, dann muss man sich überlegen, dass für alle Patienten gleichermaßen nur diese Therapie infrage kommt. Ansonsten kann man vielleicht nur eingeschränkte Aussagen treffen.

Frau Weisel, Sie haben eben beschrieben, welche klinische Situation es gibt. Das konnte ich sehr gut nachvollziehen. Aber im Grunde genommen haben Sie charakterisiert, wie man eine Studie durchführen könnte, nämlich genau all die Patienten einzuschließen und vor der Randomisierung zu definie-

ren, was die bestgeeignete Therapie ist, und die in der Studie zu geben. Da gibt es in verschiedenen Indikationsgebieten durchaus Beispiele. Das hätte man machen können. Das wäre möglicherweise für die Zulassung nicht so angenehm gewesen, weil die Zulassung gerne diesen einen Arm hätte, auch für die Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Wir sind aber nicht in der Zulassung, wir sind hier in der Nutzenbewertung. Bei der Nutzenbewertung ist eben die Frage nach der individuell besten Therapie. Ich kann nachvollziehen, wenn Sie argumentieren, Frau Weisel, man muss unterscheiden zwischen der chemotherapeutischen Situation und der palliativen Situation. Damit sagen Sie indirekt, vielleicht sagen Sie es sogar direkt: Dexamethason ist völlig außerhalb der Zulassung eingesetzt worden. Es gibt nämlich für die chemotherapeutische Indikation keine Zulassung von Dexamethason. Es gibt sie nur für die palliative Therapie. Das heißt, dieses Argument beißt sich. Entweder es ist in der Dosierung, wie sie beschrieben ist – und sie ist nur für die palliative beschrieben –, oder es ist in einer anderen Dosierung. Dann wird Dexamethason völlig außerhalb der Zulassung eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir eine Reihe von Reaktionen. Ich möchte dann aber den Fokus auf den Rote-Hand-Brief lenken und auf die Frage Teilpopulation 1, Teilpopulation 2, damit wir bei aller spannenden Diskussion, die sich irgendwann im Kreise zu drehen beginnt, die wichtigen Aspekte nicht vergessen. – Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich würde gerne dem Eindruck entgegentreten, dass für das Patienten-anwendungsgebiet einzig und allein hoch dosiertes Dexamethason die Therapie wäre und die anderen zugelassenen Substanzen überhaupt nicht in Betracht kämen. Das ist nicht das, was wir sagen, und das haben wir im Dossier so auch nicht dargestellt. Wir haben eine Liste von zwölf im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapien vorgelegt bekommen und haben diese einzeln diskutiert. Es ist allerdings so, dass hoch dosiertes Dexamethason für die Patienten im Anwendungsgebiet grundsätzlich immer geeignet ist. Es hat keine relevanten Kontraindikationen – das kann man in der Fachinformation nachsehen –, während die anderen in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapien nur für selektierte Patienten infrage kommen und zum anderen überhaupt keinerlei Evidenz für ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit haben, während es diese für Dexamethason durchaus gibt. Das heißt, wir sind – um zu wiederholen, was ich schon zu Anfang dieser Anhörung einmal sagte – der Meinung, da wir in der Studie die Therapien der frühen Linien leitliniengerecht abgebildet haben und nach einer umfangreichen Recherche zu dem Schluss gekommen sind, dass für diese Patienten insgesamt grundsätzlich Dexamethason immer geeignet ist, daher Dexamethason die ZVT, wie sie vom G-BA definiert wurde, adäquat umgesetzt, dass deswegen die Studie MM-003 geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten und zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stross hat jetzt zum dritten Mal wiederholt, was er schon zweimal gesagt hat; das haben wir schon gehört. Jetzt erhalten Herr Rasch, Herr Schindler und Herr Spehn das Wort, und dann ist Cut bei der ZVT. Denn es wird jetzt wenig erheitert für die Protokollführung; das Werk wird umfangreich, und wir müssen es alle lesen. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Aus Sicht des vfa stellt sich die Frage, inwiefern die Therapie, die im Kontrollarm vorgenommen wurde, eine hinreichende Annäherung an die ZVT darstellt. Letztlich stellt sich mir formal die Frage, die niemand beantworten muss: Hätte der Hersteller nicht die Hochdosis-Dexamethason-Therapie genommen, hätten wir hier diskutiert, ob die Patienten hinreichend austherapiert waren? – Das sei dahingestellt.

Es gab in der Spruchpraxis des G-BA durchaus Präzedenzfälle für besonders gelagerte Fallkonstellationen, wo der G-BA einen Zusatznutzen ausgesprochen hat, wenn qualitativ angemessene Unterla-

gen vorlagen, und das sogar in Fällen, wo der Komparator nach Auffassung des G-BA nicht zweckmäßig war, wo insbesondere eine Zulassung nicht vorlag oder – das wurde sogar einmal vom IQWiG akzeptiert – wenn die Schemata von der Zulassung abgewichen sind.

Die wesentliche Frage aus meiner Sicht ist, ob man hier von einem ernsthaften Hinweis für eine Untertherapie für die Patienten ausgehen kann, regelhaft oder nicht. Auf dieser Basis sollte man die Evidenz auch bewerten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Ich würde gerne kurz Stellung nehmen zu dem Studiendesign, Herr Kaiser, was Sie angemerkt haben, quasi mit Investigator's Choice. Ich sehe durchaus Probleme, eine solche Studie durchzuführen. Denn auch die Studien Investigator's Choice, die man sieht, sind meistens so, dass zwei, drei, vier oder maximal fünf festgelegte Therapieschemata durchgeführt werden. Hier sprechen wir über den Fall, dass zwölf Medikamente zugelassen sind und die mitunter in unterschiedlichen Kombinationen gegeben werden. Somit hätten wir einen extrem heterogenen Vergleichsarm gehabt, der sicherlich eine Aussage erschwert hätte. Zusätzlich wurde dieser Arm vor Beginn der Studie diskutiert und unter anderem wegen des unterschiedlichen Zulassungsstatus in den einzelnen Ländern als nicht durchführbar angesehen.

Zum zweiten Punkt. Ich bin bei Ihnen, dass die Analyse mit den Folgetherapien ihre Limitationen hat. Ich möchte allerdings dem widersprechen, dass sie völlig nutzlos ist.

Zum dritten Punkt, dass Dexamethason völlig außerhalb der Zulassung gegeben wurde, da es nur zur Palliativtherapie zugelassen wurde. Da ist unsere Meinung ganz klar: Mit dem Zusatz, nach „Art und Schwere der Erkrankung“ könne auch anders dosiert werden, ist dies abgedeckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zur Frage der Vorbehandlung. Im Modul 4 wurde vom pU geschrieben, es handelt sich um vielfach vorbehandelte Patienten ohne weitere Therapieoption. Das ist hier widerrufen worden. Ich meine auch, dass die Einschätzung, dass die Patienten nicht Alkylanzien-refraktär waren, wichtig ist, denen man eben keine Alkylanzien geben kann. Das ist ein Argument dafür, dass die ZVT, die der G-BA vorschlägt, eine individuelle Therapie, die einzige Möglichkeit bei diesem sehr heterogenen Patientenkollektiv ist.

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

Herr Wenzel: Ich hätte eine Nachfrage, vielleicht auch an Herrn Spehn. Ohne dass ich eine Lanze für Dexamethason brechen will: Vorhin wurde festgestellt, dass es für Dexa vermutlich keine RCT zur Behandlung des Myeloms gibt. Wie sieht das mit den anderen Wirkstoffen aus, die Sie eben angeführt haben? Gibt es einen anderen Wirkstoff, wo man sagen würde, da gibt es tatsächlich einen Vorteil, weswegen man diesen nehmen sollte und nicht Dexa?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nein, gibt es genauso wenig. Frage: Wer ist beweispflichtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gibt einige, die eine Vorgeschichte haben. Das muss man einfach wissen. Ob man da Evidenz generieren kann? – Okay. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich komme auf die Frage zurück, die ich vorhin schon gestellt habe. Die andere Frage ist: Sind die anderen Optionen, die aufgeführt worden sind, Alkylanzien etc., eigentlich verträglicher als das hoch dosierte Dexamethason oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wie bei Hahnemann: Es kommt auf die Dosis an. Es gibt Ansätze einer Metronomtherapie, das heißt orale Alkylanzien in niedriger Dosis auf Dauer. Die werden subjektiv ähnlich, vielleicht sogar besser vertragen als Hochdosis-Dexa. Auf der anderen Seite hat eine Therapie mit hoch dosierten Alkylanzien andere Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau dieselbe Antwort: Das ist sicherlich ein Problem. Wir müssen allerdings schon sagen, auch im Vergleich zur vorherigen Anhörung: Wir haben schon ein etwas fortgeschrittenes Kollektiv. Hier ist die Überlebenszeit in der Kontrollgruppe nur acht Monate. Bei Panobinostat, das wir vorhin hatten, war die Überlebenszeit länger. Wir haben hier schon ein sehr krankes, ein sehr fortgeschrittenes Patientenkollektiv.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte drei kurze Fragen stellen und kurze Antworten erhalten, keine Frage mehr zur ZVT. Ich habe eine Frage zum Rote-Hand-Brief, speziell zur Hämatotoxizität, an den pU, weil das die gravierendste Nebenwirkung ist, die aufgeführt wurde. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Wörmann, Sie haben eben auf die relativ späte Therapielinie abgehoben. Daher frage ich, ob vor dem Hintergrund der jetzt verfügbaren Therapieoptionen die Patienten, die wirklich nur noch Best Supportive Care bekommen – nicht im Sinne von palliativ, palliativ haben wir ja sowieso, sondern unterstützend, schmerzlindernd –, eine relevante Gruppe sind.

Die dritte Frage nimmt voraus, wir würden hoch dosiertes Dexamethason als adäquate Annäherung an die ZVT ansehen, zum dritten Datenschnitt eine Frage an den pU zu dem Modell für Crossover-Adjustierung oder den Modellen, die Sie verwendet haben. Da geht es doch um einige Monate Unterschied. Könnten Sie vielleicht noch etwas zu den Voraussetzungen sagen, ob die für die Modelle gegeben sind. Ich frage insbesondere, ob die Wirkung der Therapie mit Pomalidomid vom Therapiezeitpunkt, vom Anfang der Therapie abhängt oder nicht. Denn das wäre zumindest für das Rank-Preserving-Structural-Failure-Time-Modell eine Voraussetzung. Wie sehen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Zu dem Rote-Hand-Brief sage ich gern etwas. Ich fange mit den hepatischen Erkrankungen an. Es gab fünf Fälle von erhöhten Leberfunktionswerten und sieben Fälle von Leberinsuffizienz, die im Zusammenhang mit einer Pomalidomid-Behandlung auftraten. Ein Kausalzusammenhang ist bisher allerdings nicht nachgewiesen. Ich muss dazusagen, fünf und sieben Fälle ergeben sich aus einer weltweiten Erhebung bei – lassen Sie mich jetzt nicht lügen – knapp 8.900 Patienten. Die Inzidenz ist hier sehr gering. Wir haben uns trotzdem entschieden, im Zusammengehen mit dem BfArM diesen Rote-Hand-Brief herauszuschicken, einfach im Sinne der Patientensicherheit. Ich glaube, es ist hervorzuheben, dass das BfArM keine weiteren Maßnahmen vorgesehen hat und auch die EMA die Ereignisse so bewertet, dass sie sagt, dass das Nutzen-/Risiko-Verhältnis von Po-

malidomid unbeschadet dieser hepatischen Ereignisse immer noch positiv ist, und keine weiteren Maßnahmen angesetzt hat. Wir haben auch – das war eine Auflage nach der Zulassung von Pomalidomid – Studien gemacht, die den Einfluss von Leberinsuffizienz auf eine Pomalidomid-Behandlung untersucht haben. Auch hier gab es kein Signal, dass es Probleme geben könnte, es sei denn, Pomalidomid wird mit einer hohen Dosis von CYP1A2-Inhibitoren appliziert. Das führt aber nicht automatisch zu einer Toxizität, sondern nur zu einer Erhöhung des Pomalidomidplasmaspiegels. Hier wird angeraten, diese Patienten verstärkt auf Nebenwirkungen zu monitorieren. Es bleibt also dabei: Bisher gibt es keinen Anhaltspunkt, anzunehmen, dass Pomalidomid hepatotoxisch wäre.

Vielleicht darf ich in diesem Zusammenhang, weil das Ihre zweite Frage war, etwas zur Best-Supportive-Care-Gruppe sagen. Die Literatur diskutiert eine Best-Supportive-Care-Gruppe, wie sie hier definiert war, also unter Ausschluss von zielgerichteten Therapien, nicht. Insofern war es schwierig, Daten zu generieren. Wir haben Umfragen bei Therapeuten gemacht, weil die am besten wissen, ob es diese Gruppe gibt. Wir sind hier, wie wir das dargelegt haben, auf eine Größenordnung von 1 bis 3,5 Prozent der Patienten in diesem Anwendungsgebiet gekommen, sodass wir diese Gruppe bei der Betrachtung einer Zusatznutzenbewertung als vernachlässigbar gering ansehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend, Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Zu dem Punkt Adjustierung für das Gesamtüberleben bezüglich des Behandlungswechsels. Im neuesten Datenschnitt, September 2013, haben bereits 56 Prozent der Patienten im Arm mit hoch dosiertem Dexamethason einen Behandlungswechsel zu Pomalidomid durchgeführt. Wir haben daraufhin adjustierte Modelle berechnet, da die fünf Monate aus dem ITT-Modell natürlich eine Unterschätzung sind. Der Vorteil von Pomalidomid gegenüber dem Vergleichsarm ist größer als fünf Monate. Wir haben dafür das RPSFT-Modell durchgeführt, das Sie angesprochen haben, mit der Annahme, dass der relative Behandlungsvorteil, der durch Pomalidomid induziert wird, zu Beginn der Studie noch gleich groß ist, auch später, wenn ein Patient wechselt. Diese Annahme kann man nicht beweisen oder widerlegen. Von daher ist es ein bisschen schwierig, zu wissen, ob diese Annahme in der Realität gegeben ist. Deswegen werden diese Modelle auch kritisch hinterfragt. Wir haben dieses Modell nur als Sensitivitätsanalyse vorgelegt, um mehrere verschiedene Adjustierungen zu machen.

Das andere Modell, das wir berechnet haben, ist das sogenannte Two-Stage-Modell. Das hat die primären Annahmen, dass es einen Zeitpunkt gibt, ab dem für den Patienten entschieden werden kann, dass er einen Behandlungswechsel durchführt, der möglicherweise durchgeführt wird oder auch nicht. Dieser Zeitpunkt liegt in der Studie exakt vor. Das ist die Progression des Patienten. Ab dann wird entschieden – jetzt spreche ich vom Kontrollarm –: Soll der Patient von der Pomalidomid-Therapie profitieren oder nicht? Von daher haben wir diese Adjustierung durchgeführt. Bei den Sensitivitätsanalysen kommen natürlich leicht unterschiedliche Ergebnisse vor. Insgesamt liegt der Behandlungsvorteil gemäß diesen Ergebnissen grob im Bereich von sieben bis acht Monaten. Von daher: Unabhängig davon, ob man diese Modelle kritisiert und die Annahmen belegen kann oder nicht, es ist auf jeden Fall gegeben, dass die fünf Monate eine klare Unterschätzung des Vorteils der Behandlung mit Pomalidomid sind.

Vielleicht noch ein kleiner Punkt, weil Sie das angesprochen haben: der neueste Datenschnitt. Da möchte ich ergänzen, weil das bisher noch nicht thematisiert war. Wir sehen durch die längere Nachbeobachtungszeit inzwischen einen Lebensqualitätsvorteil von Pomalidomid, den wir im ersten Verfahren noch nicht gesehen haben.

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

Herr Prof. Dr. Einsele (Poliklinik Würzburg): Die Frage bezüglich der Verträglichkeit der möglichen anderen Komparatoren kam auf. Da muss man klar sagen: Beim fortgeschrittenem Myelom ist zum Beispiel eine Anthrazyklin-Therapie bei einem Patienten, der eine eingeschränkte kardiale Funktion hat, nicht durchführbar. Das Gleiche gilt für Patienten mit eingeschränkter Hämatopoese, auch ein häufiges Phänomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelom, bei denen eine Alkylanzien-Therapie nicht infrage kommt. Vincristin ist absolut obsolet bei einem Patienten, der eine Neurotoxizität bereits in der Vortherapie erlitten hat. Mit dem zusammengenommen sehe ich schon, dass das Dexamethason wahrscheinlich die Substanz ist, die am breitesten in einer solch fortgeschrittenen Patientenpopulation als Vergleichstherapie durchführbar ist.

Zu der Frage Pomalidomid und Nebenwirkungen. Ich sehe ganz klar, dass diese Substanz – vielleicht komme ich auf die einführenden Bemerkungen von Professor Ludwig zu sprechen – tatsächlich eine echte neue Substanz für unsere Patienten mit Myelom darstellt. Es ist die wirksamste Substanz innerhalb der immunmodulatorischen Substanzen. Es ist die mit Abstand am besten verträgliche Substanz in dieser Substanzgruppe. Wir haben eine Reihe von Patienten, die zum Beispiel Thalidomid, Lenalidomid nicht vertragen aufgrund von Hämatoxizität, aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion, aufgrund von Hauttoxizität, die bei Lenalidomid zum Teil erheblich sein kann, die sich aber sehr gut und sehr erfolgreich mit Pomalidomid behandeln lassen. Ich kann nur noch einmal bestätigen, was Frau Professor Weisel vorhin ausgeführt hat. Wir haben teilweise Patienten in der Betreuung, die nach allem, was der Markt bisher hergibt, auch diese ganze Liste abgearbeitet haben, die wir vorher als mögliche Vergleichssubstanzen gesehen haben, inklusive Bortezomib, inklusive Lenalidomid, und die jetzt zum Teil bis zu vier Jahre unter einer Pomalidomid-haltigen Therapie in einer guten Krankheitskontrolle bei sehr guter Lebensqualität sind. Diese Substanz für unsere Patienten verfügbar zu haben, ist ein wirklicher Fortschritt.

Vielleicht zurück zur Targeted Therapy. Es gibt möglicherweise demnächst Möglichkeiten, die Patienten zu definieren, die schlechter oder besser auf Imide ansprechen. Es gibt erste Anhaltspunkte, dass es im Cereblon-Gen Mutationen gibt und dass das mit einem entsprechenden besseren oder schlechteren Ansprechen auf eine solche Therapie assoziiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, noch eine Frage.

Herr Dr. Kaiser: Eine Anmerkung und eine Frage. Die Anmerkung zu den adjustierten Analysen, also adjustiert nach dem Therapiewechsel. Es kam so rüber, als wäre damit klar, dass fünf Monate die Untergrenze ist. Das gilt natürlich nur dann, wenn man die Grundannahme hat, dass auch in dieser Patientengruppe, die dann gewechselt hat, Pomalidomid einen entsprechenden Vorteil hat. Es kann auch allein eine Selektion stattgefunden haben: Diejenigen, die einen Progress erleben, ohne früh zu versterben, und in einen solchen Therapiewechsel kommen und von den Ärzten so ausgewählt werden oder sich selber dazu auswählen, stellen womöglich eine Positivselektion dar. Genau für die reduzieren Sie durch das Modell das Überleben, weil Sie das für die Vergleichsgruppe herunterrechnen wollen. Es ist schlicht und einfach so nicht haltbar, dass die kongruenten Sensitivitätsanalysen beweisen, dass das die Untergrenze ist, weil all diesen Sensitivitätsanalysen eine bestimmte Annahme zugrunde liegt, die Sie aber nicht beweisen können.

Zur Lebensqualität, weil Sie gesagt haben, Sie haben neue Lebensqualitätsdaten. Was mich sehr gewundert hat, ist, dass Sie in den Stellungnahmen ein Argument zu den Lebensqualitätsdaten bringen. Sie bringen für den zweiten Datenschnitt, März 2013, neue Daten zur Lebensqualität, aber nicht zu September, im Gegensatz zu anderen. Das Argument, das Sie in den Stellungnahmen nennen, ist: weil die Daten zum März 2013 schon so positiv waren. Entschuldigung, aber wir wollen hier die ge-

samte Datenmenge sehen. Das kann sich durch die weiter beobachteten Patienten, die bis zu dem Datenschnitt März 2013 noch nicht eingegangen sind, ändern. Dieses Argument habe ich nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schindler, bitte.

Herr Schindler (Celgene): Uns liegen wirklich keine weiteren Lebensqualitätsanalysen nach März 2013 vor. Das sind sehr aufwendige Analysen. Es ist durchaus gang und gäbe, dass man nur bestimmte Sachen in Folgeanalysen, nachdem die Studie schon abgeschlossen ist, weiter durchführt.

Bezüglich der adjustierten Modelle: Natürlich lassen sich die Annahmen nicht beweisen. Trotzdem sind gerade in dieser Studie und zum Zeitpunkt des Progresses noch sehr viele Variable bezüglich ECOG, bezüglich anderen Punkten erhoben, sodass wir versucht haben, hierfür zu adjustieren. Ob das zu 100 Prozent hingehauen hat, können wir natürlich nicht beweisen. Trotzdem: Schon in der ITT-Analyse zeigt sich ein solch großer Vorteil von Pomalidomid, dass ich denke, abgesehen von der Statistik ist auch intuitiv plausibel, dass die Patienten, die danach wechseln, noch einen gewissen zusätzlichen Vorteil haben, im Vergleich zu den Dexamethason-Patienten aus dem Kontrollarm, die überhaupt kein Pomalidomid bekommen haben. Über die Quantifizierung, um wie viel das größer wird, kann man sicherlich vortrefflich streiten. Aber dass es eine untere Grenze ist, ist unserer Meinung nach trotzdem ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Keine weiteren Fragen. – Dann würde ich Ihnen, Frau Briswalter, wenn Sie es wünschen, oder jemand anderem die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, was sich in den letzten eindreiviertel Stunden hier zugetragen hat. Bitte schön.

Frau Briswalter (Celgene): Danke für die Gelegenheit. Das möchte ich gerne tun. – Wir haben kontrovers diskutiert. Umso mehr möchte ich grundsätzlich hervorheben, dass in der Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms noch immer ein hoher Behandlungsbedarf existiert. Wir haben vonseiten der Fachgesellschaft als auch vonseiten der Ärzte gehört, welche Erfahrung sie mit Pomalidomid gemacht haben und welchen Stellenwert sie diesem Wirkstoff zuordnen. Wir haben mit hoch dosiertem Dexamethason die ZVT aus unserer Sicht adäquat umgesetzt und gezeigt, dass grundsätzlich alle Patienten, die für eine zugelassene zielgerichtete Therapie infrage kommen, hoch dosiertes Dexamethason erhalten können, unabhängig von Vortherapien und Ansprechen. Hoch dosiertes Dexamethason stellt damit eine adäquate Wahl dar und ist mindestens gleichermaßen oder besser als andere zugelassene zielgerichtete Therapien für Patienten in diesem Krankheitsstadium geeignet.

Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose für Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid bereits ausgeschöpft haben, stellen die in unserer Studie für Pomalidomid gezeigten fünf Monate gewonnene Lebenszeit bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität und einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil weiterhin eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Pomalidomid dar.

Wir hoffen, dass der G-BA im weiteren Verfahrensablauf die vorgelegten Ergebnisse im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf angemessen berücksichtigen wird und eine versorgungsorientierte Bewertung vornehmen wird. Dank an Sie alle für Ihre Fragen und die damit verbundene Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, vor allem an Sie als Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, an alle Sachverständigen, Experten, die hier waren. Wir werden das zu

gewichten und zu wägen haben. Die Diskussion wird in unsere Entscheidung einfließen. Wir können diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 14.04 Uhr