

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Carfilzomib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. April 2016
von 11.10 Uhr bis 12.13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Dr. Grajer
Herr Ikenberg
Herr Dr. Rieth
Frau Dr. Schöhl

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

Frau Dr. Kaspar
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Eisenblätter
Frau Finkler

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

Frau Wilbertz

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

Herr Dr. Kaskel

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

Herr Dr. Claus
Frau Dr. Reinhard

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & CO. KG:**

Frau Knierim
Frau Nicht

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele (nicht anwesend)
Herr Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmer für die **German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Scheid
Herr Dr. Salwender

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für einige erneut, für andere erstmalig: Herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, mündliche Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zu einem Orphan. Basis ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des G-BA vom 15. März 2016.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen AMGEN als pharmazeutischer Unternehmer, dann Janssen-Cilag GmbH, MSD Sharp & Dome GmbH, Takeda GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Celgene GmbH, Novartis Pharma GmbH, dann Frau Professor Weisel, Herr Professor Goldschmidt, Herr Professor Scheid und Herr Dr. Salwender von der deutschsprachigen Studiengruppe Myelom, dann Herr Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und Herr Professor Einsele von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen – das dauert jetzt ein bisschen länger, weil wir ein relativ großes Aufgebot haben –: Ich begrüße Herrn Dr. Grajer, Herrn Ikenberg, Herrn Dr. Rieth und Frau Dr. Schöhl von AMGEN, Frau Dr. Kaspar und Frau Plesnila-Frank von Bristol, Frau Dr. Eisenblätter und Frau Finkler von Celgene, Herrn Professor Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Knop von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom – Herr Professor Einsele fehlt –, Herrn Professor Scheid und Herrn Dr. Salwender von der GMMG, Herrn Dr. Rasch vom vfa, Frau Wilbertz von Janssen, Herrn Dr. Kaskel von MSD, Herrn Dr. Claus und Frau Dr. Reinhard von Novartis sowie Frau Knierim und Frau Nicht von Takeda.

Wir sollten uns heute neben dem, was der pharmazeutische Unternehmer und andere vortragen wollen und vortragen werden, mit der Fragestellung beschäftigen, wie der Stellenwert der jetzt hier zu bewertenden Therapieoption im Vergleich zu den anderen verfügbaren Therapieoptionen ist. Wir schrappen bei diesen Daten ja relativ knapp an Signifikanzen vorbei. Bei mir ist der Eindruck entstanden, dass man in einer Reihe von Stellungnahmen sagt: Es ist gut, dass es eine weitere Therapieoption gibt, aber eine Überlegenheit dieser Therapieoption gegen andere, auch vom G-BA bewertete Therapieoptionen abzuleiten, ist ein bisschen problematisch.

Dann müssten wir uns über ein paar methodische Fragen unterhalten: Sind die Ergebnisse übertragbar? Inwieweit ist die Studienpopulation deckungsgleich mit den Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet?

Weiter geht es um das, was ich gerade schon angesprochen hab: Wie schätzen die klinischen Experten den rechnerisch signifikanten Vorteil beim Overall Survival ein? Hier sind wir ja, wie gesagt, im Grenzbereich, wo man sich fragt, ob das signifikant ist.

Außerdem sollten wir uns über die Bedeutung von PFS in der hier zu beurteilenden und zu besprechenden Indikation unterhalten und über die Bedeutung der Folgetherapie auf das Gesamtüberleben.

Das reicht, glaube ich, um die nächste Stunde zu füllen, zumal ich der sicheren Erwartung bin, dass Sie auch noch den einen oder anderen Punkt haben, auf den Sie unsere Aufmerksamkeit lenken wollen. Ich gehe davon aus, dass Sie beginnen? – Bitte schön, Herr Rieth, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für die einleitenden Worte und Fragen. Nachdem es in der vorangegangenen Anhörung um akute lymphatische Leukämie ging, kommen wir jetzt zum multiplen Myelom.

Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen über den Zusatznutzen von Carfilzomib in der Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten G-BA Nutzenbewertung und der zugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren.

Ich möchte zunächst gerne meine Kollegen bei AMGEN kurz vorstellen: Frau Dr. Schöhl zu meiner Rechten ist für den medizinischen Teil des Dossiers verantwortlich, Herr Ikenberg, rechts daneben, hat die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert, und Herr Dr. Grajer leitet die Abteilung Marktzugang. Mein Name ist Dr. Achim Rieth; ich bin ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung im Bereich Hämatologie/Onkologie.

Für die nachfolgende Diskussion zum Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplen Myelom sind für uns folgende Aspekte unseres Arzneimittels besonders bedeutsam: erstens die bereits frühzeitig evidente, statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens, zweitens die bislang in diesem Ausmaß nicht dagewesene statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens über zwei Jahre und das Hinauszögern der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie auf über drei Jahre sowie drittens die signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei bemerkenswert guter Verträglichkeit der Dreifachkombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason.

Lassen Sie mich nun zuerst kurz die Erkrankung rezidiertes/refraktäres multiples Myelom vorstellen, dann Behandlung/Behandlungsziele und abschließend Carfilzomib und die Studienergebnisse und damit den beträchtlichen Zusatznutzen dieses wegweisenden Medikamentes beschreiben.

Die Erkrankung multiples Myelom ist eine seltene, besonders schwere und in der Regel nicht heilbare Krebserkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark mit Bildung monoklonaler, meist funktionsloser Immunglobuline. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 6.000 Menschen neu daran, und ungefähr 4.000 Menschen versterben pro Jahr an den Folgen des multiplen Myeloms.

Insbesondere für Patienten in der Rezidivsituation, also solchen mit mindestens einer Vortherapie, ist die Prognose sehr schlecht. Nach einem ersten Rezidiv liegt die Lebenserwartung dieser Patienten bei nur noch etwa drei Jahren, und die krankheitsfreie Zeit verkürzt sich mit jedem weiteren Rückfall. In immer kürzeren Abständen wiederkehrende Rückfälle und eine zunehmende Refraktärität, das heißt Resistenz gegenüber den aktuell verfügbaren Therapien, führen zu einer zunehmenden Verschlechterung, psychischen Belastung und letztlich auch zum Tod.

Primäres Ziel der Rezidivbehandlung ist gemäß den Leitlinien daher eine Verzögerung der Krankheitsprogression, die mit erneutem Therapiebedarf einhergeht, und damit verbunden eine Verlängerung des Überlebens. Zudem wird das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle, Rückbildung, aber vor allem Vermeidung myelombedingter Komplikationen wie zum Beispiel Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochen- oder Weichteilläsionen angestrebt. Dies ist essenziell, um eine Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität zu erreichen.

In der Rezidivtherapie gelten Bortezomib und Lenalidomid jeweils in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason als Therapiestandard. Rezidierte Patienten weisen unter diesen Therapien bisher ein medianes progressionsfreies Überleben von nur etwa 6 bis 18 Monaten auf. Zudem erreicht lediglich ein geringer Anteil von circa 10 bis 15 Prozent dieser Patienten im Rezidiv ein komplettes Ansprechen. Es besteht daher ein großer Bedarf für effektivere Therapieoptionen wie Carfilzomib, die sich durch sehr hohe Ansprechraten, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, aber auch des Gesamtüberlebens auszeichnen.

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation und zeigt eine direkte antitumorale Wirkung auf Myelomzellen. Carfilzomib unterscheidet sich maßgeblich von Bortezomib, dem bisher einzigen zugelassenen Proteasom-Inhibitor, durch seine hochselektive und irreversible Hemmung der Proteasomen und dadurch verbesserter antitumoraler Aktivität. Die spezifische Hemmung des Proteasoms blockiert wichtige Funktionen der Myelomzellen und induziert dadurch ihren Zelltod. Andere Enzyme werden von Carfilzomib nicht bzw. nur minimal gehemmt, was auch als Erklärung für die in Studien beobachtete deutlich geringere Inzidenz von peripheren Neuropathien im Vergleich zu Bortezomib gilt.

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib bei vorbehandelten Myelompatienten erfolgte anhand der die Zulassung begründenden Studie ASPIRE. Hierbei handelt es sich um eine sehr große randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason bei 792 Patienten prüfte. Die Zweifachkombination aus Lenalidomid und Dexamethason gilt als hochwirksamer Therapiestandard in Deutschland. Somit erlaubt die ASPIRE-Studie eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag.

Ich möchte im Folgenden kurz auf die überzeugenden klinischen Ergebnisse dieser schon im Januar 2015 im *New England Journal of Medicine* publizierten Studie eingehen:

Bereits zum Datenschnitt der zweiten Analyse zeigte sich in dieser Studie, dass Patienten, die zusätzlich mit Carfilzomib behandelt wurden, ein um 21 Prozent geringeres Risiko hatten, zu versterben. Eine solche richtungsweisende Verbesserung des Gesamtüberlebens bei rezidierten Patienten im Vergleich zu einer bis dato als Standard betrachteten Kombinationstherapie zu diesem frühen Zeitpunkt ist bemerkenswert.

Die zusätzliche Therapie mit Carfilzomib ermöglicht es zudem, das progressionsfreie Überleben im Vergleich zum Therapiestandard um 8,7 Monate auf 26,3 Monate zu verlängern. Diese bislang nur in Primärtherapien, aber nicht durch andere Rezidivtherapien erreichte progressionsfreie Überlebensdauer von mehr als zwei Jahren ist außergewöhnlich. Sie wurde dadurch möglich, dass bei 9 von 10 Patienten ein Ansprechen erfolgte und bei dreimal mehr Patienten unter Carfilzomib die Erkrankung selbst im Knochenmark nicht mehr nachweisbar war, das heißt, 31,8 Prozent der Patienten sprachen auf die Therapie komplett an. Eine solche Remissionsqualität konnte bislang in dieser Indikation bei keinem Medikament beobachtet werden. Die Tiefe der Remission war für Patienten insbesondere auch deshalb relevant, da ein tieferes Ansprechen mit einem längeren Gesamtüberleben einherging.

Des Weiteren konnte die mediane Zeit bis zur Einleitung der nächsten Myelom-Therapie auf 37,6 Monate erhöht werden, was gegenüber dem Therapiestandard einer Verlängerung um mehr als 13 Monate entspricht und einen nachhaltigen Therapieeffekt bedeutet.

Während der G-BA die Verlängerung des Überlebens in seiner frühen Nutzenbewertung als relevanten Effekt bewertet hat, erkennt er weitere außergewöhnliche Ergebnisse dieser für das rezidierte multiple Myelom essenziellen und für die Patienten äußerst relevanten Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Ansprechen“ und „Zeit bis zur Einleitung der nächsten Myelom-Therapie“ bedauerlicherweise nicht gänzlich an. Wir sind jedoch der festen Überzeugung, dass auch diese Ergebnisse den von uns dargestellten beträchtlichen Zusatznutzen untermauern.

Neben den beeindruckenden Ergebnissen zur Mortalität und Morbidität weisen die zusätzlich mit Carfilzomib behandelten Patienten eine nicht nur erhaltene, sondern sogar deutlich verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Die Validität des verwendeten Messinstruments, die hohe Rücklaufquote von über 80 Prozent sowie die Überlegenheit von Carfilzomib wurden in der G-BA-

Nutzenbewertung anerkannt. Weitere Antworten bezüglich der Methodik und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse finden sich in den in der Stellungnahme präsentierten Analysen.

Die Gruppenunterschiede der EORTC QLQ-C30-Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zeigten über 18 Monate hinweg eine signifikant bessere Lebensqualität unter Carfilzomib. Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte war Carfilzomib überlegen. Der Vorteil nahm im Behandlungsverlauf zu, und nach 18 Monaten erreichten 17,7 Prozent der Patienten im Vergleich zu 10,6 Prozent im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusammenfassend zeigen diese Analysen eine signifikant bessere Lebensqualität unter Carfilzomib mit hoher klinischer Relevanz.

Die zusätzliche Verabreichung von Carfilzomib führte zu keiner nennenswerten Erhöhung von Nebenwirkungen. Das Sicherheitsprofil war zwischen beiden Behandlungsarmen trotz einer um 31 Wochen längeren Behandlungsdauer im Arm mit Carfilzomib insgesamt ausgeglichen, was in Anbetracht einer Dreifachkombination besonders bemerkenswert ist.

Lassen Sie mich nochmals kurz den Mehrwert von Carfilzomib gegenüber der Standardtherapie aus Lenalidomid und Dexamethason zusammenfassen: Carfilzomib eröffnet Patienten mit rezidivierendem/refraktärem multiplen Myelom eine neue Chance auf Verlängerung des Überlebens, tiefe und dauerhafte Remissionen, über zwei Jahre anhaltende Progressionsfreiheit mit Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie auf über drei Jahre und eine klare Verbesserung der Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit.

Aus unserer Sicht stellt Carfilzomib einen bedeutenden Fortschritt für die Behandlung von Patienten mit rezidivierendem multiplen Myelom dar. Von daher ist sein Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Sie haben jetzt sehr ausführlich zum Gesamtüberleben vorgetragen. Wir haben es hier mit den Ergebnissen der Interimsanalyse zu tun, finale Ergebnisse haben wir wahrscheinlich erst in anderthalb bis zwei Jahren vorliegen. Deshalb vielleicht zum Einstieg die erste Frage an die Praktiker: Wie schätzen Sie die Ergebnisse dieser Interimsanalyse ein?

Dann zum PFS – darüber ist hier ja auch sehr lange gesprochen worden –: Gibt es hier einen Effekt? Dabei interessiert mich die Patientenrelevanz – darüber diskutieren wir immer wieder –, weil dieser Wert hier über Laborparameter operationalisiert worden ist.

Dann haben Sie auf die Lebensqualität rekurriert. Beim Krankheitsspezifischen sehen wir ja – so sage ich einmal – keine relevanten Effekte, bei den generischen Erfassungsinstrumenten haben wir Effekte. Hier ist die Frage: Wie ist das am Ende zu bewerten? Bei Sicherheit und unerwünschten Ereignissen sehen wir ja keine so signifikanten Unterschiede, und da würde mich interessieren, weil auch von den Fachgesellschaften vorgetragen worden ist, dass es sich um eine wichtige, wirksame, gut verträgliche Therapieoption handelt – es wird ja teilweise gesagt: effektivste Behandlungsoption, die im Augenblick zur Verfügung steht –, wie von Ihnen die Interimsanalyse zum Überleben angesehen wird, wie Sie die PFS-Endpunkte bewerten und wie Sie die Bedeutung der über generische Erfassung nachgewiesenen Verbesserung der Lebensqualität sehen, damit wir uns hier noch einmal ein etwas klareres Bild zu den anderen Therapieoptionen machen können.

Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht mache ich den Aufschlag, fange mit den ersten Daten an, und dann können Sie, Herr Scheid, Herr Knop, Herr Salwender, vielleicht noch etwas zu Lebensqualität, Toxizität sagen. Ich glaube, das ist ein kritischer Punkt.

Die Daten zur Überlebenszeit sind ziemlich bemerkenswert und für mich eigentlich unerwartet. Wir haben ja vor gut zehn Jahren schon drei neue Arzneimittel bekommen, und von den sechs neuen Arzneimitteln bei multiplem Myelom haben Sie inzwischen ja auch schon drei beraten. Dass bei diesem Präparat überhaupt noch ein Überlebensvorteil herauskommt, bedeutet wahrscheinlich, dass es zum einen eine sehr wirksame Substanz ist, bei der es aber wohl auch wichtig ist, dass sie recht frühzeitig eingesetzt wird, obwohl die Patienten noch relativ lange gelebt haben. Wir hatten uns ja ein bisschen zurückhaltend ausgedrückt, weil wir natürlich schon sehen, dass es ein signifikantes Ergebnis ist; der p-Wert ist eindeutig; das ist so. Dass trotzdem das präspezifizierte Ziel nicht erreicht worden ist, ist eine Methodenfrage. Wir sehen also mit erstaunten Augen, natürlich auch erfreuten Augen, dass da jetzt solch eine Wirksamkeit herauskommt, und halten das für einen hochrelevanten Parameter. Wenn sich das bestätigt, dass dieses Präparat so frühzeitig einen Überlebensvorteil zeigt, dann wird das eine Standardtherapie werden.

Beim PFS wiederhole ich, was wir gesagt haben. PFS ist für Studien wichtig, um Wirksamkeit zu messen, und auch, um das zu objektivieren. Es geht um Laborparameter, darum, was am besten zu messen ist. Wir hatten schon vor ein paar Jahren gesagt, wir hätten gerne „PFS plus“, also PFS plus irgendetwas klinisch Relevantes. Wir hatten schon mehrfach verlangt: Schön wäre, wenn man obendrauf hätte „Zeit bis zur nächsten Therapie“. Wir sind jetzt dankbar, dass jemand auf uns hört und eine Studie macht, wo genau das getestet wurde. Bei der Zeit bis zur nächsten Therapie kommt ein Unterschied von einem Jahr heraus. Diese Verlängerung ist ziemlich bemerkenswert. Hier wurde nicht nur einfach ein Parameter gemessen, sondern wir sehen, dass es auch einen Einfluss auf die Therapie hat. Es bestätigt aber auch, dass PFS alleine nicht reicht. Man sieht, dass eine ganze Reihe von Patienten Progress hatte und trotzdem noch keinen Switch der Therapie, was genau die Realität abbildet: Der Patient ist immer noch besser drauf als vor der Behandlung, hat keine kritischen Nebenwirkungen, also behandeln wir ihn erst einmal weiter, bis er wirklich so progredient ist und Symptome hat, dass man wechseln muss. Insofern ist für uns „Zeit bis zur nächsten Therapie“ ein sehr patientenrelevanter Endpunkt, und der ist mit über einem Jahr Verlängerung ziemlich dramatisch.

Das sind die beiden Anmerkungen von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sie müssen mir irgendwann einmal erklären, ob Augen erfreut sein können, oder ob Augen etwas wahrnehmen, was dann zur Erfreuung anderer Hirnregionen führt. Aber das diskutieren wir außerhalb dieser Anhörung, damit füllen wir das Protokoll nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich freue mich jedenfalls über die exakte juristische Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte Ihnen dokumentieren, dass ich genau zuhöre. – Jetzt sollte noch ergänzt werden. Wer macht das? – Herr Salwender, bitte schön, und dann hat Frau Müller eine Frage.

Herr Dr. Salwender (GMMG): Ich möchte vor allem etwas ergänzen. Es haben sich viele Parameter verändert. Vor circa 25 Jahren, Anfang der 90er-Jahre, hat die Hälfte der Patienten mit dieser Erkrankung, die ich behandelt habe, etwa 3 Jahre überlebt. Diese 3 Jahre, diese Zeit, wo wir die Erkrankung bremsen konnten, waren geprägt von bestimmten Knochenveränderungen – die Knochen brachen, große Schmerzen –, Nierenfunktionseinschränkungen, und die Therapie war hochgradig toxisch. Pa-

tienten wurden damals noch mit Ganzkörperbestrahlungen behandelt. Sie waren teilweise monatelang im Krankenhaus mit größtem Leiden. Mittlerweile ist es so, dass eine ganze Reihe meiner Patienten 10, 15 und mehr Jahre mit dieser Erkrankung nach Beginn der Behandlungsbedürftigkeit leben kann und vor allem ohne das große Leiden durch fortschreitende Erkrankung. Deshalb ist für mich auch das progressionsfreie Überleben oder von mir aus auch die Zeit bis zur nächsten Therapie so wichtig, weil es nicht einfach nur um das Gesamtüberleben geht, was, wie gesagt, heutzutage schon gegenüber der Vorzeit deutlich verlängert ist, sondern auch um die Beschwerden der Patienten, die Knochenbrüche, die Frakturen, die Schmerzen, die man teilweise nur noch mit hochdosierten Opiaten behandeln kann. Hierfür ist Ausdruck das progressionsfreie Überleben und die Rate an kompletter Remission. Wenn ich erst einmal die Erkrankung komplett zum Stillstand gebracht habe, dann schreiten auch die Knochendefekte nicht weiter voran. Die Dauer, wo ich dieses Voranschreiten aufhalten kann – das wird am besten oder am präzisesten durch das progressionsfreie Überleben widergespiegelt –, ist für mich deswegen so wichtig. Wenn das Gesamtüberleben damit vergesellschaftet wäre, dass die Patienten elend leiden, wäre das meines Erachtens keine Möglichkeit. – Das ist das eine.

Der zweite Punkt betrifft die Giftigkeit, die Toxizität der Therapie; ich hatte vorhin die Situation Anfang der 90er-Jahre erwähnt. Wir haben im Verlauf der Jahre, der Jahrzehnte viel an Toxizität verloren und befinden uns mittlerweile in einem Bereich, wo viele Patienten arbeitsfähig bleiben. Wir haben ja auch jüngere Patienten und eine große Zahl von Patienten, die ganz normal im Berufsleben stehen. Die können das aufgrund der guten Verträglichkeit der Therapie. Wir haben zum Beispiel viele Patienten auf der Kombination Revlimid® und Dexamethason. Das ist nur eine Tablette, die sie schlucken müssen, aber die Dauer der Wirksamkeit dieser Therapie liegt in der Größenordnung von 1 Jahr bis 1,5 Jahren. Durch die Hinzunahme von Carfilzomib, das in der Toxizität minimale bzw. überhaupt gar keine messbaren Unterschiede erbracht hat, können wir die Notwendigkeit der Gabe einer anderen, möglicherweise toxischeren Therapie auf über 3 Jahre hinausschieben. Das ist, finde ich, das Entscheidende. Wenn es keine zusätzliche Toxizität gibt, aber die Freiheit von Problemen durch die Erkrankung effektiv so weit verlängert werden kann, ist das für mich eigentlich schon ein Beleg für den Parameter Lebensqualität. Die Messmethoden der Lebensqualitätserhebung finde ich immer sehr schwierig, insbesondere wenn eine Therapie länger dauert, die Erfassung der Daten nach Ende der Progression stattfindet oder der Patient zum Beispiel in einem Arm gestoppt wird.

Das Entscheidende ist jedoch für mich: Die Erkrankung ist im Griff, die Therapie macht keine Nebenwirkungen. Und da sehe ich einen gewaltigen Zusatznutzen. – Danke.

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

Herr Müller: Eine Rückfrage dazu. Wir bewerten hier nicht den Therapiefortschritt seit den 90er-Jahren, sondern wir bewerten ihn zu den verfügbaren Alternativen, die wir jetzt in der Versorgung haben. Können Sie noch ein bisschen konkretisieren, wie Sie da den Stellenwert einschätzen?

Vielleicht noch eine Frage an Herrn Wörmann. Wir haben ja zurzeit Therapiealternativen – Sie haben es angesprochen; wir haben sechs bis neun zugelassene Substanzen in der Versorgung –: Wie schätzen Sie denn da die Datenlage im Vergleich ein? Wir haben Panobinostat, wir haben Pomalidomid und andere Alternativen. Ist das sozusagen immer noch so? Wie würden Sie das einschätzen? Gerade im Hinblick auf Progressionsfolgetherapien, also wenn ich einen Progress habe, habe ich ja eine Reihe von Therapiealternativen, die ich noch einsetzen kann.

Herr Dr. Salwender (GMMG): Vielen Dank für die Rückfrage. – Ich hatte das, was Herr Wörmann gesagt hat, aufgreifen wollen, nämlich dass es wirklich überraschend ist, zu dem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zu erkennen, gerade weil wir, wie Sie sagen, eine Reihe

von Therapiemöglichkeiten haben. Aber diese werden auch alle verwandt; sie werden in der Reife verwandt. Wir haben im Rezidiv bei einer Therapiesequenz einen Nutzen von, wie gesagt, 1 Jahr, 1,5, vielleicht 2 Jahren, aber wir haben eine Reihe von Patienten mit einem Überleben von 10 bis 15 Jahren. Sie müssen also die einzelnen Bausteine sinnvoll untereinander ergänzen. Das ist der Punkt. Sie können jetzt nicht auf eines verzichten. Genauso unsinnig wäre es, zum Beispiel auf die Hochdosis-Chemotherapie oder die Transplantation eigener Stammzellen zu verzichten. Auch das sind Bausteine, die in der Summe zum Gesamtüberleben führen. Die Summe der progressionsfreien Zeiten bzw. Zeiten bis zur nächsten Therapie ergeben das Gesamtüberleben. Und, wie gesagt, dass angesichts der Vielzahl der Möglichkeiten trotzdem jetzt schon ein Effekt auf das Gesamtüberleben messbar war, hat auch mich hochgradig überrascht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Knop, dann Herr Professor Wörmann, Frau Wenzel-Seifert – ich hatte eben falsch aufs Blatt geguckt – und Frau Teupen.

Herr Dr. Knop (DSMM): Vielen Dank. – Ich arbeite an der Medizinischen Klinik II in Würzburg. Mir scheinen – ganz präzise – zwei Punkte aus der Studie wichtig zu sein.

Das eine ist die Geschwindigkeit des Ansprechens. Wir sehen im experimentellen Arm 1,6 Zyklen bis zur Erreichung einer objektiven Remission – vier Wochen dauert ein Zyklus, das heißt, die Patienten können wirklich sehr rasch aus einer kritischen Situation, wenn sich etwa die Nierenfunktion verschlechtert, Knochenläsionen zunehmen, herausgebracht werden; wir brauchen aber auch einen zweiten bestätigenden Messpunkt – vs. 2,3 Zyklen im Standardarm mit Lenalidomid/Dexamethason.

Der zweite Punkt: Wir haben eine Dreifachkombination. Klassischerweise wird damit immer assoziiert, um es einfach noch einmal klarzumachen – denken wir an die Daten Bortezomib/Thalidomid –, dass wir erheblich an Toxizität gewinnen, was das Ganze dann nivelliert. Aber obwohl die Patienten in der ASPIRE-Studie eine Dreifachkombination bekommen, halten sie länger durch, das heißt, sie bleiben länger auf der Therapie und haben weniger toxizitätsassoziierte Abbrüche. Ich glaube, das ist etwas, das irgendwie den Beginn einer neuen Ära markiert.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Müller, mit einer Antwort auf Ihre Frage überfordern Sie uns. Wir können noch nicht einordnen, wo welche Substanz steht. Wir haben zu Dexa mit Absicht in unserer Stellungnahme vier Studien zum refraktären multiplen Myelom aufgeführt. Wenn Sie die Daten und die Remissionsraten vergleichen, stellen Sie fest, dass sie in den Kontrollgruppen dramatisch auseinander liegen, auch die Remissionsraten. Hier sind nicht immer dieselben Kollektive miteinander verglichen worden. Da gibt es Remissionsraten zwischen 10 und 50 Prozent in den Kontrollarmen, und auch die progressionsfreie Überlebenszeit variiert entsprechend. Die Kollektive waren nicht alle identisch, es ist nicht gegeneinander verglichen worden. Wir können, glaube ich, im Moment immer nur gucken, den bestmöglichen Vergleich zu haben. Wir können die Daten nicht mit Pomalidomid vergleichen, auch der indirekte Vergleich wird nicht funktionieren, weil die Daten so ungleich sind, und wir können sie auch nicht mit Panobinostat vergleichen, weil auch da die Daten in den Vergleichskollektiven völlig unterschiedlich sind. Im Moment lassen wir das nebeneinander laufen, werden Erfahrungen sammeln. Aber indirekt zu sagen, wir tun da so, als ob man eine Kohortenstudie machen könnte, ist, glaube ich, zu diesem Zeitpunkt nicht machbar.

Ich muss noch einmal zurückgehen. Ich glaube in der Tat, dass in diesem Falle die von Ihnen gewählte Vergleichstherapie – da gab es ja viele Möglichkeiten – die richtige war. Herr Salwender hat es gesagt: Lenalidomid und das niedrig dosierte Dexamethason sind korrekte Vergleichstherapie. Die an-

deren sind noch nicht etabliert genug. Wir hatten ja noch andere aufgeführt, Chemotherapie als Beispiel. Wir können zum Beispiel auch Bendamustin als Vergleich nehmen. Sie dürfen das nicht, weil es in dieser Indikation nicht vollständig zugelassen ist. Ich glaube also, Lenalidomid mit Dexamethason ist der korrekte Vergleich, weil auch praktisch der richtige Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Professor Scheid.

Herr Prof. Dr. Scheid (GMMG): Ich möchte einen Punkt grundsätzlich ergänzen. Sie hatten angesprochen, was dieser Überlebensvorteil bedeutet. Dass Patienten mit Myelom bis in die 80er-Jahre im Mittel noch 2 Jahre lebten und wir ihnen heute vielleicht im Mittel 10 Jahre an Überlebenszeit anbieten können, liegt daran, dass wir in der Ersttherapie sehr tiefe Remissionen erreichen und viele Patienten einfach über das längere Überleben in den Genuss von Rezidivtherapien kommen können. Etwas Ähnliches sehen wir jetzt in der Rezidivsituation, dass nämlich Patienten in den ersten beiden Jahren vor dem Tod durch das Myelom geschützt werden und deswegen länger therapiert werden können. Deswegen, glaube ich, wiederholen wir jetzt in der Rezidivsituation mit solchen aktiven Substanzen, die 30 Prozent komplettes Ansprechen erreichen lassen, den gleichen Vorteil, den wir in der Primärtherapie erreicht haben.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine ganze Reihe an Fragen. Ich möchte aber erst einmal auf eine Bemerkung von Herrn Professor Wörmann eingehen. Sie hatten angeführt, dass Sie die Zeit bis zur nächsten Therapie als einen sehr patientenrelevanten Endpunkt betrachten. Würden Sie das vielleicht noch einmal genauer erläutern? Es geht ja hier vor allen Dingen darum: Was wäre im Verhältnis zur Nachfolgetherapie die Alternative, also was ist das Relevante, welche Nebenwirkungen, welche potenziellen Therapien, die infrage kämen, würden dadurch eingespart?

Dann eine Frage zur zVT – auch darauf sind Sie eingegangen –: Es gibt ja in der Stellungnahme der Fachberatung Medizin die Kritik, dass hier eine zu niedrige Dexamethason-Dosis im Sinne der Zulassung gewählt worden sei. Da stellt sich dann die Frage: Wirkt sich das niedriger dosierte Dexamethason – also nicht dieselbe Dosis, wie sie in der Zulassung in Kombination mit Lenalidomid in der Kontrollgruppe eigentlich vorgesehen wäre – nachteilig oder vorteilhaft aus? Wie sieht die Studienlage beim Vergleich Lenalidomid mit High-dose- und Low-dose-Dexamethason aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich Herrn Wörmann das Wort gebe, bitte ich um Präzision in dem Punkt. Ich hatte den Vorteil der Zeit bis zur nächsten Therapie nicht darin gesehen, dass da irgendwelche Nebenwirkungen oder Gott weiß was vermieden worden wären, sondern dass man einen Zeitraum der Stabilisierung des Patienten hat, der sich verlängert, der im Prinzip damit das Einsetzen der nächsten Therapiekaskade oder der nächsten Stufe in dieser Therapiekaskade hinauschiebt und Ausdruck ist, dass der Patient in bestimmten Befindlichkeiten, in bestimmten Lebensereignissen für einen längeren Zeitraum auf dieser Dreierkombination stabilisiert ist, und damit zum Ausdruck gebracht wird, dass es hier jedenfalls für ihn vernehmlich oder merkbar keinen Progress gibt. Das war für mich der Vorteil, der hier herausgearbeitet worden ist, und nicht die Frage: Welche Nebenwirkungen kommen danach in der nächsten Therapiekaskade auf ihn zu? Ich wäre dankbar, Herr Wörmann, wenn man das noch einmal ein bisschen herausarbeiten könnte. Das war ja der erste Teil der Frage von Frau Wenzel-Seifert. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte das auch so dargestellt, wie Sie es jetzt gerade zusammengefasst haben. Die nachfolgende Therapie ist bisher nicht komplett standardisiert, aber in der

Regel wird dann zum Beispiel auch in die Chemotherapiegruppe hineingegriffen – eine Chemotherapie, die bisher nicht eingesetzt wurde – und zu Präparaten mit Panobinostat gegriffen; das hatten wir auch schon diskutiert, dass es nicht nebenwirkungsfrei ist. Wir haben aber keine Studie, wo die Postprogressionstherapie mit Parametern der Lebensqualität verglichen worden ist. Insofern fehlt uns dieser Parameter; aber das ist ja in den meisten Studien leider so.

Die zweite Frage war zu dem niedrig dosierten Dexamethason. Hoch bzw. niedrig dosiertes Dexamethason haben wir auch hier bei einer Anhörung schon einmal intensiv diskutiert. Niedrig dosiertes Dexamethason führt zu einer Verbesserung der Überlebenszeit – eine von Rajkumar publizierte Studie –, und die Zulassung ist da nicht auf dem neuesten Stand – kurz zusammengefasst.

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

Frau Teupen: Ich habe noch einmal die Frage – Herr Hecken hatte sie auch schon gestellt – nach den beiden Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität. Wir haben ja den QLQ-C30 und den QLQ-MY20. Sie haben noch einmal Daten nachgereicht. Wenn ich es richtig verstehe, sind die Daten des QLQ-MY nicht unterschiedlich, also keine signifikanten Verbesserungen, und in dem QLQ-C30 ist es in dieser einen Skala. Jetzt ist meine Frage: Sie haben quasi einen generischen und einen für diese Patientengruppe validierten Fragebogen, der ja sehr wichtig ist und das abbildet. Haben Sie jetzt auch Daten zur Baseline nachgeliefert? Das konnte ich auf die Schnelle nicht sehen.

Herr Ikenberg (AMGEN): Ich möchte mit den Daten zur Baseline beginnen. Es ist so: Wir haben die Daten zum Studienbeginn im Rahmen unserer Stellungnahme für beide Erhebungsfragebögen, für den MY20 und den C30, dargelegt. Die Ergebnisse zeigen ganz eindeutig, dass hier kein Unterschied in der Lebensqualität zur Baseline vorliegt; und das ist ja das, was wir sehen wollen. Zu Studienbeginn haben die Patienten also eine ausgeglichene Lebensqualität, unabhängig davon, in welchem Arm sie sind, obwohl hier keine Verblindung stattfand.

Die zweite Frage zielte darauf ab: Wie sind der MY20 und der C30 gegenüberzustellen? Der Fragebogen QLQ-C30 hat eine Gesamtskala, die die Gesamtlebensqualität abbildet. Diese Skala ist die am besten geeignetste, um den Gesamtzustand des Patienten abzubilden. Daher wurde diese Skala auch als sekundärer Endpunkt in der Studie definiert und entsprechend detailliert ausgewertet, und daher haben wir diese auch im Detail im Dossier dargestellt. Darüber hinaus wurde auch noch einmal der krankheitsspezifische Fragebogen, der MY20 erhoben, der verschiedene Skalen hat, keine Gesamtskala, sondern verschiedene Subskalen. Und in diesen Skalen zeigt sich neben den weiteren Skalen des C30 durchweg ein positiver Effekt zugunsten von Carfilzomib, der nicht signifikant ist, wie Sie richtig angesprochen haben. Aber diese Subskalen, diese weiteren Ergebnisse, unterstreichen noch einmal das Ergebnis in der Gesamtskala und damit die überlegene gesundheitsbezogene Lebensqualität.

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

Herr Dr. Vilbrandt: Ich habe eine Frage zum Gesamtüberleben. Es wird immer so dargestellt, als wenn der Wert signifikant ist. Das sind Daten aus einer Interimsanalyse mit einem angepassten p-Wert, und dieser p-Wert wurde nicht unterschritten. Nach meiner Kenntnis ist das damit nicht signifikant. Ist das korrekt?

Herr Ikenberg (AMGEN): Wie in der G-BA-Nutzenbewertung dargestellt, ist dieser p-Wert zum Gesamtüberleben signifikant im Vergleich zu einem Signifikanzniveau von 5 Prozent. Die durchgeführte Stopp-Regel, die Sie hier ansprechen, und die Adjustierung des Signifikanzniveaus sind für die Nut-

zenbewertung deshalb nicht heranzuziehen, da sie je nach Verfahren, das verwendet wird, völlig unterschiedlich sein kann. Die normierte und für die Nutzenbewertung relevante Signifikanzschwelle sind die 5 Prozent für zweiseitiges Testen.

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

Frau Dr. Müller: Das war auch meine Frage zu dem Punkt. Sie haben ja bei Blincyto[®], dem Produkt, über das wir in der vorherigen Anhörung gesprochen haben, auch die α -Adjustierung für Multiples Testen gemacht. Also Ihre Begründung ist jetzt, dass die sozusagen für die frühe Nutzenbewertung nicht heranzuziehen wäre, weil sie auf etwas anderes abhebt. Das ist ja eigentlich das, was man sich für einen primären Endpunkt vornimmt, wenn man unsicher ist, wie viele Ereignisse man hat, und sozusagen flexibel bleiben will. Ihre Begründung ist jetzt, dass es hier nicht relevant ist, multiples Testen zu berücksichtigen. Könnten Sie das noch ein bisschen ausführen?

Herr Ikenberg (AMGEN): Wie Sie richtig beschrieben haben, dient diese Adjustierung des α -Levels dazu, die sogenannte Stopp-Regel zu definieren. Bei Unterschreitung hätte es keine weitere Analyse zum Gesamtüberleben gegeben – Unterschreitung hat nicht stattgefunden. Jedoch, wie eingangs bzw. zuvor erwähnt, ist es so: Es gibt diverse Möglichkeiten zur α -Adjustierung, und diese kann von Studie zu Studie unterschiedlich sein. Daher ist es nicht zielführend, jetzt mit der α -Adjustierung zu beginnen und statt der gemeinhin gültigen 5 Prozent, die in der Nutzenbewertung heranzuziehen sind, diese als Referenz zu nehmen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Frau Wenzel, oder anderer Punkt?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Aber die anderen Daten, die Sie jetzt heranziehen wollen – p-Wert unter 0,05 –, diese Berechnung ist in Ihrem Dossier jetzt auch zu finden? Mir liegt eigentlich jetzt nur Ihre Berechnung zur α -Adjustierung vor.

Herr Ikenberg (AMGEN): Der dargestellte relevante p-Wert aus der Studie liegt bei 0,0182. Das ist der relevante p-Wert. Der liegt für einseitiges Testen klar unter 0,025 und zeigt eine Signifikanz.

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

Frau Groß: Herr Professor Hecken hat es ja schon bei seinen Eingangsfragen erwähnt, dass es eine gewisse Diskrepanz zwischen dem Anwendungsgebiet und den Einschlusskriterien der Studie gibt. Könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen und auch auf die Übertragbarkeit und auch auf die Relevanz in der Praxis eingehen?

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): In ASPIRE sind Patienten eingeschlossen worden, die für den Einsatz der Substanz, wie er in Deutschland wahrscheinlich sein wird, in der Patientenpopulation repräsentativ sind. Es wurden alle relevanten Vortherapien berücksichtigt; das heißt, in Deutschland ist es so, dass als Vortherapie hauptsächlich Bortezomib in verschiedenen Kombinationen gegeben wird. So ist es auch im Patientenkollektiv in ASPIRE abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, nicht ganz befriedigend?

Frau Groß: Die Frage war auch, inwieweit eben eine Krankheitsprogression unter Bortezomib innerhalb der ersten drei Monate zu einer Einschränkung der Patientenpopulation führt.

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Danke für die Klärung. – Sie haben refraktäre Patienten angesprochen. Es ist richtig, dass primär refraktäre Patienten nicht in ASPIRE eingeschlossen waren. Sie haben eben zum Beispiel Bortezomib-refraktäre Patienten angesprochen. Es ist aber auch so, dass grundsätzlich refraktäre Patienten – sprich Patienten, die zum Beispiel kein Ansprechen auf Bortezomib zeigten oder die im späteren Verlauf, das heißt zum Beispiel später als 60 Tage nach Abschluss der Therapie, refraktär wurden – durchaus eingeschlossen wurden. Die erste Population, die primär refraktären Patienten, stellen die absolute Minderheit dar, wenn man die Gesamtpopulation der refraktären Patienten betrachtet, und die refraktären Patienten, wie sie in ASPIRE eingeschlossen wurden, wurden bezüglich der Wirksamkeit untersucht. Und auch hier zeigt sich stets in allen Wirksamkeitsparametern ein Vorteil zugunsten der Carfilzomib-Gruppe.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (GMMG): Vielleicht als Ergänzung. Wir haben ja in der GMMG-Studiengruppe sehr klare Daten, wie viele Patienten einer Velcade[®]-basierten Primärtherapie progredient sind. Das sind unter 5 Prozent der Patienten. Die allermeisten Patienten sind mit Bortezomib vorbehandelt, aber nicht progredient unter Bortezomib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe es statistisch immer noch nicht ganz verstanden, wie das jetzt mit diesem präspezifizierten p-Wert war, bzw. ich konnte nachlesen, dass auch die EMA letztendlich von einem Fehlen der Signifikanz bei positivem Trend – wie sie es auch formuliert hat – ausgeht, weil diese Interimsanalyse eben bei 60 Prozent stattfand. Gibt es jetzt noch eine spätere Analyse oder eine andere präspezifizierte Überlebensanalyse, die sozusagen diese nicht von Ihnen eigentlich festgelegte Adjustierung auf dieses strenge Signifikanzniveau notwendig machte? Ich verstehe es leider immer noch nicht so ganz, warum der eine von Nichtsignifikanz und der andere von Signifikanz spricht. Ich verstehe es nicht.

Herr Ikenberg (AMGEN): Es sind zwei Punkte, die ich jetzt verstehe. Zum einen geht es darum, ob es noch eine spätere Analyse gibt, und zum Zweiten darum, wie sich jetzt diese Aussage zur Signifikanz einordnen lässt.

Bezüglich der Signifikanz ist es so: Der gezeigte p-Wert, der bei 0,0182 für einseitiges Testen liegt, unterschreitet die 0,025, die relevant sind, deutlich. Was für diese sogenannte Stopp-Regel und die α -Adjustierung vorgenommen wurde, war lediglich, dass man sich die Frage gestellt hat: Beendet man die Auswertung nach dieser Interims-OS-Analyse, also der Analyse zum Gesamtüberleben, oder macht man eine weitere? Und das führt uns zu der zweiten Frage: Ja, es gibt eine weitere, im Protokoll ganz klar präspezifizierte OS-Analyse nach 510 Ereignissen. Die kommt.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Direkt dazu der Hinweis, dass der etablierte p-Wert in allen Nutzenbewertungsverfahren, ob das jetzt eine IQWiG-Bewertung oder eine der Fachberatung Medizin ist, bei einem Fehlerniveau bei 0,05 liegt. Das liegt auch daran, dass man multiple Endpunkte untersucht. Auch dort müsste man theoretisch adjustieren. Es ist keine confirmatorische Analyse, deswegen hat sich das so etabliert. Wenn man sich auch die vorliegende Nutzenbewertung, beispielsweise die gesamten Subgruppenanalysen, die hier von der Fachberatung Medizin untersucht wurden, anschaut, stellt man fest: Auch dort wurde nicht adjustiert, sondern dort wurde zum Standard-p-Wert-Niveau un-

tersucht. Insofern sollten wir da, glaube ich, nicht mitten im Verfahren die Methodik wechseln. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Kulig, bitte.

Herr Dr. Kulig: Ich habe eine kurze methodische Frage. Was ist denn Ihre Rationale, jetzt nur einseitig zu testen und das p-Niveau dann auf 2,5 anzupassen?

Herr Ikenberg (AMGEN): Es ist letztlich so, dass die Studie per Studienprotokoll und Studienplan auf Überlegenheitstesten und damit einseitiges Testen ausgelegt war.

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

Frau Teupen: Ich habe noch einmal eine kurze Nachfrage zum QLQ-C30. Sie hatten gerade gesagt, dass es einen Gesamtscore gibt, den man auswerten kann, aber Sie beziehen sich ja nur auf eine Skala in dem Fragebogen, also nicht die Zusammenfassung, sondern nur die eine Frage: Sind sie mit Ihrem Gesundheitszustand ...? Ich habe Sie nämlich gerade falsch verstanden. Ich wollte das nur klarstellen: Nur die eine Skala?

Herr Ikenberg (AMGEN): Ich stelle das gerne klar. Es ist eine Skala, die zwei Fragen umfasst. In dem Zusammenhang ist ein Hinweis wichtig, der sich auch in dem Manual der EORTC zu diesem Fragebogen findet. Den Gesamtgesundheitszustand legt diese Skala dar. Eine Saldierung über die Einzelskalen hinweg wird nicht angeraten, sondern es soll diese Gesamtskala herangezogen werden, wie wir das getan haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und Frau Wenzel-Seifert, ich nehme an, zu der von Herr Kulig angesprochenen Frage nach der Rationale? – Nein, nicht? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte das nur mal kurz zusammenfassen und jetzt nicht darauf eingehen, ob man regelmäßig, wenn man eine Überlegenheit nachweisen will, einseitig testet. Das ist mir jetzt so erst einmal nicht bekannt. Ich möchte nur, dass Sie mir zusammenfassen, was wir hier haben, weil, glaube ich, immer noch etwas hier im Auditorium durcheinandergeht, und Sie korrigieren. Wir haben hier bezüglich des Overall Survival einmal eine Auswertung, wo es um die Frage geht, wann der Überlebensvorteil so groß war, dass die Studie abgebrochen wird? Da haben Sie diese α -Spending-Function verwendet. Die ziehen Sie hier nicht heran und wollen Sie nicht berücksichtigt sehen, weil das nicht üblich sei. Das stimmt auch in gewissem Maße für unser Vorgehen. Dann haben wir hier für das Overall Survival praktisch ein einseitiges Testen, und das ist die Signifikanzgrenze, die Sie für Ihre Bewertung heranziehen. Ist das für das Overall Survival richtig?

Herr Ikenberg (AMGEN): Wenn ich kurz auf die beiden Punkte – es waren ja zwei Punkte – eingehen darf.

Frau Dr. Müller: Ich mache noch weiter. – Und dann gibt es eben das Übliche für zweiseitiges Testen. Das aber haben Sie hier jetzt nicht herangezogen, weil Sie das nicht gemacht haben. Das wurde ja von Ihnen auch noch einmal kurz genannt. Ist das für das Overall Survival richtig, oder habe ich das jetzt nicht verstanden? Ich sehe rundum noch immer ratlose Gesichter.

Herr Ikenberg (AMGEN): Ich versuche es noch einmal mit meinen Worten zusammenzufassen.

Die erstgenannte Zwischenanalyse ist eine aussagekräftige und valide und präspezifizierte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Sie wäre die einzige gewesen, wäre dieser Schwellenwert unterschritten worden.

Zum Zweiten bezüglich der Frage, welcher p-Wert relevant ist. Es ist der einseitige p-Wert, der bei 0,025 liegt – Herr Rasch hat es vorhin angesprochen –, für das Verfahren heranzuziehen. Unser p-Wert – und an dem haben wir nichts gemacht, nicht im Nachhinein, nicht von vornherein – ist 0,0182 und liegt damit unter dieser Schwelle.

Und das dritte – zweiseitig oder einseitig –: Wir haben die einseitige Testung herangezogen. Damit halbiert sich der p-Wert von 0,05 auf 0,025.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vom Fachbereich Medizin wurde ja auch erwähnt, dass es in der Begleitmedikation Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen gab, dass also in der Interventionsgruppe mit Carfilzomib zu 100 Prozent quasi Virustatika eingesetzt wurden und zu einem geringeren Prozentsatz im Kontrollarm. Sie haben ja dann an Nebenwirkungen durchaus auch Infekte, Pneumonien, Fieber, Infektionen der Atemwege. Inwieweit könnte das Einfluss auf die Ergebnisse haben?

Die zweite Frage ist: Ich vermisste zu den UE nach CTCAE-Grad 3 bis 4 eine statistische Berechnung. Warum ist diese denn nicht erfolgt?

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Ich möchte gerne auf Ihre drei Punkte eingehen. Ich starte mit der Begleitmedikation. Sie haben richtig angesprochen: Es gibt, wenn man sich die Begleitmedikationen ansieht, eigentlich nur einen wesentlichen Unterschied bezüglich der virustatischen Prophylaxe. Das ist nicht weiter verwunderlich, weil die virustatische Prophylaxe obligat im Verum-Arm war. Hintergrund ist der bei Proteasom-Inhibitoren ja bekannte substanzklassenspezifische Effekt, dass es zu einer Herpes-Zoster-Reaktivierung kommen kann. Im Kontrollarm war diese Gabe lediglich fakultativ vorgesehen. Das erklärt die Unterschiede.

Als zweiten Punkt haben Sie die Rate der Infektionen angesprochen. Wenn man die klinisch relevanten Raten an unerwünschten Ereignissen betrachtet, also unerwünschte Ereignisse mindestens Grad 3 nach CTCAE oder auch alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, sieht man keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Infektionsraten, die Sie angesprochen haben. Grundsätzlich ist es so – da haben Sie Recht –, dass man, wenn man alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, einen leichten numerischen Unterschied sieht. Das ist eine mögliche Erklärung dafür.

Wenn ich Sie richtig verstanden habe, war die Frage, ob es einen Zusammenhang bezüglich der virustatischen Prophylaxe gibt. Also das hat eigentlich keinen Zusammenhang, weil die Fälle, die aufgetreten sind, im Wesentlichen Erkältungseffekte waren, also unerwünschte Ereignisse, die höchstwahrscheinlich auch bakteriell aufgetreten wären. Eine mögliche Erklärung kann sein, dass, wie Sie wissen, im Verum-Arm Dexamethason deutlich länger gegeben worden ist, insgesamt 31 Wochen länger, weil natürlich die Therapiedauer insgesamt im Verum-Arm entsprechend länger war. Das ist höchstwahrscheinlich die Erklärung, warum es zu diesen häufigeren Infektionsraten kommt, nämlich einfach aufgrund der immunsuppressiven Wirkung, die Dexamethason ja bekannterweise hat. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass diese Infektionsraten tendenziell über den Verlauf der Therapie zunehmen.

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

Herr Dr. Knop (DSMM): Ich möchte noch zwei Punkte anfügen. Die von mir schon kurz zitierte, chronologisch früher gelaufene Studie Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason zeigt im Triple-Arm 28 Prozent toxisitätsassoziierte Abbrüche, die aktuell diskutierte ASPIRE knapp 16 Prozent. Da scheint also schon etwas zu passieren. Wir haben wesentlich mehr Effektivität, aber weniger Toxizität, die dann zum Therapieabbruch führt.

Wenn man von virustatischer Behandlung spricht, dann kommt das daher, dass das Präparate sind, die tatsächlich das Risiko von Herpes-Virus-Infektionen bzw. -Reaktivierungen reduzieren. Das hat keinen Einfluss auf anders geartete Infektionen, bakterielle oder durch andere Viren. Dort hat man einen sehr spezifischen Effekt, das heißt, wenn man es präzise machen möchte, kann man auch nur Herpes-Virus-Infektionen in beiden Armen heranziehen.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. Damit ist die erste Frage beantwortet. Bei der zweiten Frage ging es um die Signifikanz von den UEs nach CTCAE, die nicht berechnet worden ist.

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Wir haben im Nachgang die Signifikanz aller unerwünschten Ereignisse mindestens eines Grades 3 nach CTCAE nachberechnet, und zwar bezüglich aller unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 1 Prozent der Patienten in einem Arm aufgetreten sind. Da zeigt sich bei allen klinisch relevanten unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen Sie so zur Kenntnis, Frau Wenzel?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe die Werte, die Sie hier vorgelegt haben, selber einmal ausgerechnet, und dabei kommt bei mir eine Signifikanz heraus. Also, wenn Sie jetzt andere Werte zugrunde liegen haben – –

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Darf ich nachfragen, bei welchem Wert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zahlen austauschen!

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe mir die Werte angeguckt, die berichtet worden sind und die ich auch in der Bewertung der Fachberatung Medizin zu den UEs nach CTCAE 3 bis 4 gefunden habe.

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Ich möchte wiederholen, dass alle unerwünschten Ereignisse größer Grad 3 in ihrer Gesamtheit keine statistische Signifikanz gezeigt haben. Betrachtet man die Subklassen, dann ist es ebenfalls so, dass bei allen, die klinisch relevant sind, keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt wurden. Es gibt lediglich einen Fall, der einen statistisch signifikanten Unterschied gezeigt hatte. Das ist die Hypokaliämie. Die war in der Studie gut beherrschbar durch eine entsprechende Substitution und kann daher als nicht klinisch relevant eingestuft werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Danke schön. – Ja, bitte schön, Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Ich darf dazu kurz etwas sagen, und zwar: Frau Wenzel-Seifert sprach von allen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, gruppiert nach Grad 3 und höher. Wenn man da alle Einzelentitäten aufsummiert, ergibt sich ein statistisch signifikanter Rate-Ratio-Unterschied. Sie sprachen von den Einzelentitäten. Es ist klar – das haben Sie auch dargestellt –, dass man da, wenn man in die einzelnen unerwünschten Ereignisse geht, keinen Unterschied sieht, dennoch ist dieser auf Gruppenebene zu finden.

Frau Dr. Schöhl (AMGEN): Danke für die Klärung. Es ist so, dass wir umfangreich, wie eben gerade ausgeführt, alle klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse ausführlich im Dossier der Nutzenbewertung aufgeführt haben, ebenso alle für die Nutzenbewertung selbst relevanten unerwünschten Ereignisse, wie grundsätzlich gefordert. Aus unserer Sicht ist per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses jedes dieser Ereignisse höchst relevant für den Patienten. Daher war es unser Anliegen, alle darzustellen, auch bezüglich der einzelnen Subgruppen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur kurz, damit kein falscher Eindruck entsteht. Wir finden das Präparat wirklich sehr gut verträglich. Wir sind viel Schlimmeres gewohnt; das hat Herr Scheid eben betont. Trotzdem, eine Hypokaliämie Grad 3 ist patientenrelevant, weil sie mindestens kontrolliert werden muss. Also das ist schon eine relevante Nebenwirkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Patientenzahlen sind auch noch kritisiert worden, müssen wir uns angucken. Ansonsten ist auch das angesprochen worden, was in den Stellungnahmen der anderen pUs dargestellt worden ist. Ich frage aber trotzdem: Möchte noch jemand von seinem Recht Gebrauch machen, das, was er in seiner Stellungnahme geschrieben hat, hier dem geneigten Publikum auch mündlich zum Vortrag zu bringen? – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Professor Scheid. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Scheid (GMMG): Ich möchte zu den Nebenwirkungen kurz ergänzen. Neben aller Statistik muss man sich ja fragen, ob diese Dreierkombination so toxisch ist, dass man sie dem Patienten nicht zumuten kann, er sie nicht toleriert oder es zu gefährlich wäre, sie in Anbetracht der deutlich besseren Wirksamkeit zu geben. Ich glaube, da kann man ganz klar sagen – auch mit aller Statistik –: Es ist keinesfalls zu toxisch, zu belastend für den Patienten, um diese insgesamt von den Prozentzahlen her geringgradigen Nebenwirkungen für den deutlichen Therapiefortschritt in Kauf zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, noch einmal Frau Sixtensson.

Frau Sixtensson: Ich habe noch eine Frage zum Patientenfluss, den Sie im Flussdiagramm dargestellt haben, und den Ereignissen, die beim primären Endpunkt aufgetreten sind. Es wurde in der Nutzenbewertung angesprochen, dass es da Diskrepanzen bezüglich der Fallzahlen in Bezug auf die Ereignisse gibt, nämlich PFS und Mortalität zusammengefasst. Da unterscheidet sich die Anzahl der Ereignisse deutlich zwischen diesen beiden Darstellungen. Ich möchte jetzt gerne noch einmal nachfragen, woher dieser Unterschied in den Ereigniszahlen rührt. In der schriftlichen Stellungnahme sagten Sie dazu, dass das aufgrund der Gruppierung untersucherbasierter Ereignisse und IRC-klassifizierter Ereignisse rühren würde. Dem können wir nicht ganz folgen. Könnten Sie dazu bitte noch einmal Stellung nehmen?

Herr Ikenberg (AMGEN): Sie haben angesprochen, was wir in der Stellungnahme bereits dargelegt haben, dass sich diese Diskrepanzen im Patientenfluss und der Darstellung zum primären Endpunkt durch diese verschiedenen Perspektiven der Zeit und des Beurteilers erklären lassen. Daher sehen wir die in der Stellungnahme dargelegten Erläuterungen als die relevanten an, die diesen Unterschied erklären können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen wir einfach so zur Kenntnis nehmen, ist halt manchmal so im Leben.

Okay, weitere Fragen, Ergänzungen? – Keine. Herr Rieth, Sie haben das zusammenfassende letzte Wort, bitte schön.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Herzlichen Dank. – Vielen Dank für die wichtigen zusätzlichen Fragen und auch die gute Diskussion und Ergänzung. Wir freuen uns, dass wir mit Carfilzomib ein bedeutsames Medikament für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom anbieten können. Es bietet in dieser prognostisch ungünstigen Situation eine neue Chance für Patienten, und die Effekte, die wir beschreiben, sind, wie Sie ja gesehen haben, alle gleichgerichtet, also eine tiefe und dauerhafte Remission, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens über zwei Jahre, Hinauszögern der Zeit bis zur Einleitung der nächsten Therapie über drei Jahre, die bereits frühzeitig evidente statistisch signifikante Überlebensverlängerung und Reduktion der Sterblichkeit um 21 Prozent und eben – auch intensiv besprochen – die signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei doch bemerkenswert guter Verträglichkeit dieser Dreifachkombination.

Wir sind daher überzeugt, dass die vorgelegten Daten und Informationen und auch die Argumente vonseiten der Fachgesellschaften, der Experten, aber auch von AMGEN einen großen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation, die klinische Relevanz von Carfilzomib, den damit verbundenen Fortschritt und somit auch den beträchtlichen Zusatznutzen dieses Medikamentes unterstrichen haben. – Vielen Dank für Ihre Zeit und für die gute Diskussion. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie auch hier noch einmal Rede und Antwort gestanden haben und Fragen beantworten konnten. Wir werden das jetzt zu werten haben und in unseren Entscheidungsprozess selbstverständlich auch einbeziehen.

Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12.13 Uhr