

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Daratumumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Oktober 2016
von 13.00 Uhr bis 13.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda

Herr Dr. Rieth

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

Herr Dr. Abraham

Frau Dr. Schreiner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Finkler

Frau Herzog

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

Herr Dr. Fleischmann

Herr Dr. Kampfenkel

Frau Klesse

Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Kaskel

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

Herr Dr. Albrecht

Frau Dr. Reinhard

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

Frau Pitura

Herr Ratsch

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss "Arzneimittel" des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stellungnahmeverfahren zu Darzalex, frühe Nutzenbewertung eines Orphans. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. September 2016, die Ihnen gemeinhin bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hatten zum einen die Janssen-Cilag GmbH und zum anderen die DGHO, AMGEN, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Medac, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Takeda sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit kontrollieren, damit wir Sie auch alle ordnungsgemäß erfassen können. Für AMGEN sind Frau Lebioda und Herr Dr. Rieth da, für Bristol Herr Dr. Abraham und Frau Dr. Schreiner, für Celgene Frau Finkler und Frau Herzog, Herr Professor Wörmann für die DGHO, für Janssen ist Herr Dr. Fleischmann nicht da –, wohl aber Frau Erhardt, Herr Dr. Kampfenkel, Frau Klesse und Frau Löllgen-Waldheim. – Medac hat sich abgemeldet. Für Novartis Herr Dr. Albrecht und Frau Dr. Reinhard, dann Frau Pitura und Herr Ratsch von Takeda, Herr Professor Goldschmidt von der DGHO, Herr Rasch und Herr Werner für den vfa und Herr Dr. Kaskel von MSD. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann können wir mit der Anhörung beginnen.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte immer Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und das Mikrofon benutzen.

Für uns ist heute vor allen Dingen mit Blick darauf, dass wir es mit einer bedingten Zulassung auf der Grundlage nicht kontrollierter Studien mit nur wenigen Patienten zu tun haben, ganz wichtig, wann die Daten der von der EMA geforderten kontrollierten Phase-III-Studie zur Bestätigung der vorläufigen Ergebnisse vorliegen. Dann sollten wir uns mit der Fragestellung, welchen Stellenwert die Monotherapie mit Darzalex hat, beschäftigen, dies vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass die laufende Phase-III-Studie nur die Kombinationstherapie untersucht. Insofern ist die Fragestellung: Was kommt aus den weiteren EMA-Daten heraus? Aber das sind nur einige Gedanken, die hier auf alle Fälle erörtert werden sollten. Es steht Ihnen frei, selbstverständlich allen Fragestellern, hier auch andere und weitere Punkte zu adressieren. – Ich möchte jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz einzuleiten. – Wer macht das? – Frau Erhardt, bitte schön.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. Ich möchte in der Tat zum Einstieg einen kurzen Überblick geben, was aus unserer Sicht relevant ist. Bevor ich aber einsteige, erlaube ich mir, kurz vorzustellen, wer von Janssen-Cilag heute hier vertreten ist. Zum einen Noemi Löllgen, Mitarbeiterin im Bereich Marktzugang und aus produktstrategischer Sicht verantwortlich für das Dossier, Frau Klesse, Mitarbeiterin im Bereich Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung und aus methodischer Sicht verantwortlich für das Dossier und zum anderen Tobias Kampfenkel, Facharzt für Hämatologie und Onkologie mit umfassender klinischer Erfahrung auch in der Behandlung des multiplen Myeloms und aus medizinischer Sicht verantwortlich für das Dossier. Mein Name ist Wilma Erhardt; ich leite bei Janssen den Bereich Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung.

Zur heutigen Anhörung stelle ich einleitend den Stellenwert von Daratumumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits eine Vorbe-

handlung mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator erhalten haben, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, dar. Dabei werde ich hoffentlich auch auf Ihre Punkte, Herr Hecken, eingehen.

Gestatten Sie mir zum Einstieg die eine oder andere Anmerkung zur Erkrankung. In der letzten Dekade hat sich die Gesamtprognose von Patienten mit multiplen Myelom erheblich verbessert. Maßgeblich haben hierzu neue Substanzklassen wie die Proteasom-Inhibitoren und Immunmodulatoren beigetragen. Jedoch tritt die Erkrankung auch nach einer erfolgreichen Behandlung fast unausweichlich erneut auf und wird zunehmend schwerer zu therapieren. Es bleibt eine tödliche hämatologische Krebserkrankung. Daratumumab wird bei Patienten mit multiplen Myelomen eingesetzt, die bereits mehrfach vortherapiert sind, die insbesondere schon eine Therapie mit den bekannten und im Umgang vertrauten Standardmedikamenten durchlaufen haben und nun einen Progress zeigen. Im Verlauf ist das multiple Myelom immer wieder rezidivierend, und nach jedem Rezidiv muss erneut eine Therapieentscheidung getroffen werden, um den Progress aufzuhalten. Insbesondere sind die bestehenden Substanzen auf Dauer nicht mehr so effektiv, und neue Wirkansätze sind erforderlich. Das Therapieziel für diese Patienten ist immer, ein langes Leben bei guter Verträglichkeit der Therapie und guter Lebensqualität zu erreichen.

Die etablierten Wirkprinzipien haben bereits therapeutische Anwendung gefunden, und die Erkrankung hat multiple Resistenzen erworben. Weiterhin sind die Patienten durch die lange Krankheit und die wiederholten Therapien schwer gezeichnet, und die Morbidität behindert den Einsatz von möglicherweise noch wirksamen Kombinationstherapien. Diese Situation ist für alle Betroffenen maximal unbefriedigend, und es besteht ein hoher Bedarf in genau dieser Patientenpopulation. Was deshalb besonders für diese Population notwendig ist, ist ein neuartiger Wirkansatz in der Myelomtherapie, der nicht nur zu einer wesentlichen Verbesserung der Prognose führt, sondern auch sehr gut verträglich ist und insbesondere nicht mit nebenwirkungsreichen Substanzen kombiniert werden muss.

Keine der bisher zugelassenen Therapieoptionen erfüllte diese Kriterien. Mit der europäischen Zulassung von Daratumumab am 20. Mai dieses Jahres steht diesen stark vorbehandelten und oftmals auch therapierefraktären Patienten nun eine neue gut verträgliche Therapieoption mit hoher Wirksamkeit zur Verfügung. Daten aus verschiedenen Registern zeigen, dass Patienten mit mehreren Vortherapien und Einschlusskriterien vergleichbar mit denen der zulassungsrelevanten Studien eine nur noch sehr kurze Überlebenszeit von gerade einmal acht Monaten haben. Daten aus kontrollierten Studien mit einem annähernd schwer behandelten Kollektiv erreichen eine mediane Überlebenszeit von etwa 13 Monaten.

Was kann nun Daratumumab darüber hinaus? Der gänzlich neue Wirkansatz von Daratumumab als Antikörpermonotherapie des multiplen Myeloms schafft es, diesen Patienten ein Überleben von 20 Monaten zu ermöglichen. Die Behandlung mit Daratumumab ermöglicht bei einigen Patienten sogar das vollständige Verschwinden der Myelomerkrankung bis unter die Nachweisgrenze. Es wurde also eine stringente komplette Remission erreicht. Dies ist einzigartig, besonders für eine Einzelsubstanz in diesem Anwendungsgebiet. Aufgrund der nicht vergleichenden Daratumumab-Studien haben wir auch einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason durchgeführt. Dies erlaubt einen Vergleich zur Quantifizierung des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Therapien. Dieses Vorgehen ist derzeit bei der gegebenen Studienlage die beste Möglichkeit für einen Vergleich. Bei der Therapie mit Daratumumab wird das Mortalitätsrisiko statistisch signifikant um 44 Prozent gegenüber einer Therapie mit Pomalidomid gesenkt.

In den zur Zulassung eingereichten Phase-II-Studien wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Jedoch hat Janssen ein Early-Access-Programm, die Phase-III-Studie MMY3010 initiiert, um Patienten Zugang zur Therapie mit Daratumumab zu ermöglichen. In dieser Studie wurden auch Sicherheits- und Lebensqualitätsdaten erhoben. Ergebnisse dieser Studie lagen bei Abgabe des Dossiers noch nicht vor. Wir haben jedoch daran gearbeitet, um die ersten Ergebnisdaten schnellstmöglich auszuwerten, und sie Ihnen nun in der Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei diesen vielfach vorbehandelten und oftmals therapierefraktären Patienten in einem sehr fortgeschrittenen Erkrankungsstadium die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten bleibt. In Anbetracht der weit fortgeschrittenen Myelomerkrankung ist eine Stabilisierung der Lebensqualität durch die Reduktion der Tumormasse, aber auch die exzellente Verträglichkeit als gezielte Einzeltherapie ein großer Erfolg mit sehr hohem Stellenwert für die Patienten.

Für unerwünschte Ereignisse bei diesen schwerstvorbehandelten Patienten ist die Unterscheidung in krankheitsassoziierte und therapiebedingte Nebenwirkungen wesentlich. Diese Trennung ist insbesondere bei nicht vergleichenden Datenerhebungen relevant, um den Effekt des zu prüfenden Wirkstoffs auszumachen. Patienten, die beispielsweise länger eine Therapie mit Daratumumab erhalten haben, zeigen deutlich weniger die Nebenwirkungen Anämie und Thrombozytopenie als diejenigen, die aufgrund einer Progression nur kurz mit Daratumumab behandelt worden sind. Folglich führt eine längere Therapie nicht dazu, dass mehr Patienten ein unerwünschtes Ereignis haben.

Das sind Ergebnisse, die bisher von keiner bestehenden Therapie und auch nicht von kürzlich im vergleichbaren Anwendungsgebiet bewerteten Therapien für diese Patientengruppe gezeigt werden konnten. Die Sicherheitsdaten in allen Studien und Analysen zu Daratumumab einschließlich der Daten aus den Studien GEN501 Teil 1 mit drei Patienten und der MMY1002 mit fünf japanischen Patienten sind konsistent, und die beobachteten Sicherheitssignale gehen nicht über ein handhabbares und akzeptables Maß hinaus. Auch in aktuellen vergleichenden randomisierten Phase-III-Studien mit 526 Daratumumab-Patienten sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Die in der Stellungnahme nachgereichte erste Auswertung des Early-Access-Programms der MMY3010 mit Daten von 348 Patienten bestätigt dies ebenfalls.

Darüber hinaus wurde auch für die Sicherheit ein indirekter Vergleich zwischen Daratumumab und Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason durchgeführt. Bei allen Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten zeigte dieser Vergleich einen Vorteil von Daratumumab. In dieser Patientenpopulation, die bereits mehrere Rezidive erlitten hat und sich mit dem sehr schweren Krankungsverlauf auseinandersetzen muss, sind diese Ergebnisse ein erheblicher Fortschritt. Sie sind primär auf den einmaligen Wirkmechanismus von Daratumumab zurückzuführen. Daratumumab ist der erste humane monoklonale Antikörper, der sich gezielt auf CD38 richtet, ein Oberflächenprotein, das sich in großer Menge auf Myelomzellen befindet. Somit werden kaum weitere Zellen und Gewebe in Mitleidenschaft gezogen, und Daratumumab wirkt sehr gezielt an der Stelle, die für die Krankheit verantwortlich ist.

Des Weiteren schafft es Daratumumab, die vom Krebs verursachte Immunblockade zu durchbrechen, und reaktiviert somit die Fähigkeit des Immunsystems, die Myelomzellen zu eliminieren. Die Wirksamkeit als Einzelsubstanz ohne maßgebliche Toxizitäten insbesondere auch auf die Blutbildung machen Daratumumab zu einem idealen Kombinationspartner für bestehende und zukünftige Therapie-regime in den früheren Therapielinien. Perspektivisch ist davon auszugehen, dass Daratumumab zu einer relevanten Veränderung der Myelomtherapie führt, und es besteht die berechtigte Hoffnung, dass wir in diesem Therapiegebiet in einigen Jahren von der Heilung einiger Patienten sprechen können.

Zusammenfassend kann man also sagen: Daratumumab als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist ein bedeutsamer Fortschritt in der Myelomtherapie und schließt genau die vorher aufgezeigte Versorgungslücke für stark vorbehandelte Patienten mit einem erheblichen Therapiedruck. Die überzeugenden Daten für Gesamtüberleben von über 20 Monaten, ein bisher in dieser Population nicht erreichtes schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen, der Erhalt der Lebensqualität und eine bisher nicht erreichte Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in der zu bewertenden Patientenpopulation belegen aus unserer Sicht die Vergabe eines erheblichen Zusatznutzens für die neue Therapieoption Daratumumab. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit, und ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich würde gerne die erste Frage an die DGHO richten. Wir haben bei der Dossierbewertung gesehen, dass die Zulassungsstudien SIRIUS und GEN501 einarmig offen multizentrisch durchgeführt wurden. Direkte Vergleichsstudien sind noch nicht beendet. Das hatte ich in der Einleitung gesagt. Wir haben deshalb einen nicht-adjustierten und einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich für OS und für UE, der hier zur Nutzenbewertung vorgelegt worden ist. Ob und inwieweit das geeignet ist, werden wir sicherlich noch diskutieren müssen. Aber auch die DGHO hatte in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass sie zwar in der anti-CD38-Therapie ein an sich vielversprechendes Konzept sieht, aber mangels direkter vergleichender Studiendaten einen Zusatznutzen der Monotherapie nicht zuverlässig für beurteilbar hält. Sie hält hier auch eine randomisierte Phase-III-Studie für erforderlich und sieht deshalb in den Zulassungsstudiendaten bestenfalls eine Hypothese, auf der man aufbauen kann. Vielleicht können Sie das noch ein bisschen präzisieren. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können uns das aufteilen. – Wir haben den Eindruck, dass Daratumumab eine sehr zukunftssträchtige Substanz ist. Ich bin noch etwas zurückhaltend. Es gibt eine Reihe von Kollegen, die inzwischen sagen: Das ist das Rituximab des multiplen Myeloms, weil es so gut kombinierbar und so gut verträglich ist und die Geschichte so ein bisschen ähnlich ist. Rituximab hatte damals, als es als Blockbuster anging, auch in der Viert/Fünf-Linie mit sehr ähnlichen Remissionsdaten angefangen wie jetzt das Daratumumab. Jetzt kann man sagen, da gibt es unendlich viele, die gehofft haben, Rituximab zu werden, und dann gibt es unerwartete Nebenwirkungen, dann gibt es viel mehr Spättoxizität. Insofern können wir von uns aus nicht von dem Anspruch zurückgehen, dass auch hier vernünftige Phase-III-Studien notwendig sind. Mein persönlicher Eindruck ist auch – das wäre jetzt Rituximab-ähnlich –, dass die Zukunft der Substanz in der frühen Kombination mit anderen Präparaten liegen wird. Deswegen haben wir in unserer Stellungnahme schon einmal die CASTOR- und POLLUX-Daten extra aufgeführt, die inzwischen im *New England Journal* publiziert sind und in Kombination mit Dexamethason, niedrig dosiert, möglicherweise mit Lenalidomid exzellente Daten zu bringen scheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das „niedrig dosiert“ mussten Sie jetzt bringen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich konnte leider nicht drum herum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie konnten es sich nicht verkneifen. Herr Wörmann, immer den Finger in die Wunde legen! Ja, das ist okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen da die Zukunft auf die Dauer hin; trotzdem, es bleibt dabei, Daratumumab ist auch als Einzelsubstanz wirksam. Herr Goldschmidt hatte auch einen Patienten, der nach vielen Linien eine komplette Remission gemacht hat.

Trotzdem glauben wir wiederum: Das ist nicht die Zukunft, und deswegen halten wir diese Anhörung für sehr früh im Verlauf der Entwicklung des Präparates, und würden auch nicht hinter unsere Ansprüche zurückgehen, dass es auch für Zwei-, Dritt- und Viertlinientherapien randomisierte Studien geben muss, die auch grundsätzlich machbar sind. Wir sehen hier eine hohe Wirksamkeit. Die historischen Vergleichsdaten finde ich persönlich immer etwas schwierig, weil wir hier ein extrem heterogenes Patientenkollektiv, biologisch als auch, was die weiteren Therapien angehen, haben. Deswegen haben wir uns so zurückhaltend in der Stellungnahme ausgedrückt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Goldschmidt, vielleicht noch Ergänzungen. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (DGHO): Ich denke, dass in dieser Situation, in der neue Therapieprinzipien möglich sind, Daratumumab eine wesentliche Erweiterung ist und, wie bereits ausgeführt, ein Antikörper ist, der als Monotherapie wirkt. Ein wichtiger Punkt ist, dass er die Hämatopoese nicht beeinträchtigt. Das ist sicherlich bei anderen Präparaten wie Pomalidomid durchaus eine Limitierung, bei denen wir auf solche Substanzen nicht zurückgreifen können. Ich bin auch der Meinung, dass es eine sehr frühe Bewertung dieses Produktes ist. Die Zukunft wird sicherlich weiter vorn für dieses Präparat sein, sodass Kombinationen möglich sind. Man hat aber immer wieder Patienten, die vierte, fünfte, sechste Linie sind, die eine kompromittierte Hämatopoese haben, bei denen vielleicht eine Monotherapie mit Thalidomid oder jetzt wesentlich effektiver mit Daratumumab eine Option darstellt.

Vielleicht noch einen Kommentar: Die Zukunft wird sein, dass diese Substanzen in die Primärtherapie kommen sollen, weil wir gegenwärtig nachweisen können, dass Subgruppen von Myelompatienten, die im Augenblick klein sind, in molekulare Remissionen kommen und dass das die Tür für eine Langzeitremission, vielleicht sogar für eine Heilung, aufstößt. Ich glaube, dass mit den bewährten Medikamenten plus einem Antikörper diese Tür weiter aufgehen kann und das eine Zukunft ist. Ich sehe jetzt, dass wir in einer sehr frühen Phase sind, wo Phase-II-Daten mit sehr guten Ansprechraten vorliegen. Ich sehe aber auch, dass es eine Substanz ist, die perspektivisch nach vorn kommen wird und dort die Prognose des Myeloms ganz entscheidend verbessern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goldschmidt. – Frau Wenzel-Seifert. Dann Herr Kulig. – Bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe zwei Fragen. Die erste stelle ich zu dem Thema, warum es jetzt eine Monotherapie ist, die Sie uns hier vorstellen, es aber dann offensichtlich doch mit einer Kombinationstherapie weitergeht. Sie haben gerade ausgeführt, Frau Erhardt, dass Sie einen Vorteil in späteren Stadien sehen, Monotherapien einzusetzen, weil man dann eine höhere Lebensqualität bzw. weniger Toxizität vielleicht für die Patienten hat. Das erscheint uns als ein sehr plausibles Argument. Warum führen Sie denn dann diese Monotherapie, die ja nun von den Daten her, soweit man das beurteilen kann, gar nicht so schlecht aussieht, nicht weiter, sondern schwenken jetzt auf die Kombinationstherapie um?

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

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Das ist eine sehr gute Frage, die uns auch beschäftigt. Wir sehen aber darin aber eigentlich keinen Widerspruch. Ich finde, es klang auch gut in den Worten von Professor Goldschmidt und Professor Wörmann an, dass man quasi zwei Komponenten der Daratumumab-Therapie betrachten muss, der hohe ungedeckte Bedarf in späten Linien, in denen eben Kombinationstherapien schwer möglich sind, wo Daratumumab als zielgerichtete Therapie eine sehr

gute Alternative darstellt, und die früheren Linien, in denen weitaus mehr therapeutische Optionen und Kombinationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Trotzdem stimme ich Ihnen natürlich zu. Auch Daratumumab als Einzelsubstanz ist theoretisch dem Label folgend nicht in frühen Linien, aber in früheren Linien als die fünfte, sechste, siebte angeklungene Linie einsetzbar. Das ist durchaus möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Goldschmidt. – Dann Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (DGHO): Die geringe Toxizität vom Antikörper ist hier genannt worden. Ich möchte darauf hinweisen, dass es vielleicht vor zehn Jahren schon eine Antikörpertherapie mit ähnlichen Gesichtspunkten in einer Überexpression von Oberflächenantigenen auf Myelomzellen gab, die wegen einer frühen Toxizität eingestellt werden musste, sodass dieses Präparat nicht weiterverfolgt worden ist. Es ist sicherlich zu beachten, dass die CD38-Expression auf den Myelomzellen sehr, sehr hoch ist. Aber auch andere Gewebe exprimieren CD38 in geringer Konzentration. Ich denke, es war in dieser doch nicht nur mit Erfolgen belegten Situation erst einmal konsequent, den Weg in die Monosubstanz zu gehen und erst einmal Toxizitätsdaten und natürlich dann in der Phase II auch Ansprechdaten zu gewinnen.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das leuchtet uns ja auch ein, dass Sie hier eine Monotherapie entwickeln. Aber warum hören Sie jetzt mit Phase II auf? Wäre es da nicht folgerichtig, dass man an eine Phase-III-Studie denkt? Die Daten sind ja jetzt tatsächlich noch nicht so richtig ausgereift. Wir haben hier Sicherheitsdaten in zwei Studien, die ziemlich weit auseinanderliegen, die schweren UEs nach CTCAE-Grad 3 sind in der einen Studie mit 67 Prozent, in der anderen mit 26 Prozent angegeben. Das ist ja ein ziemlich großer Unterschied. Man kann ja die Daten, die Sie hier vorlegen, nicht als ausgereift betrachten. Warum gibt es keine Phase-III-Studie, oder gibt es die?

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

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Wie eingangs von Herrn Hecken angesprochen, gibt es ja derweil auch Phase-III-Daten zu Daratumumab. Diese Studien sind auch mittlerweile beide im *New England Journal* hochrangig voll publiziert. Natürlich findet Daratumumab Anwendung in der Kombinationstherapie. Nichts desto trotz – so schlussfolgern auch die Autoren der Studien – sieht man eine Bestätigung des vorhandenen Sicherheitsprofils für Daratumumab, was wir auch in der Monotherapie sehen. Wir halten es für sehr hilfreich, auch die heute zu diskutierende Indikation mit Daratumumab als Monotherapie zu betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Frage dazu, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe dazu eine Nachfrage. Sie haben ja eben selber gesagt, dass Sie den Einsatz der Kombitherapie eher in früheren Therapielinien sehen; hier haben wir eine relativ späte. Nun haben Sie in der CASTOR-Studie keine Patienten mit Lenalidomid-Vorthherapie, in der POLLUX-Studie keine Patienten mit Bortezomid-Vorthherapie. Wie sehen Sie von der Therapielinie und von der Mono- versus Kombitherapie hier eine Vergleichbarkeit? Ich meine, die EMA hat auch die Daten aus der Kombitherapie nachgefordert, das muss man klar sagen. Vielleicht können Sie auch aus medizinischer Sicht noch etwas dazu sagen. Üblicherweise betrachten wir, wenn wir ein Nebenwirkungsspektrum von der Substanz bewerten wollen, nicht gleichzeitig eine Monotherapie und eine Kombithe-

rapie. Sie haben selbst darauf hingewiesen, dass ein Vorteil der Monotherapie gerade sei, dass sie ohne in Kombination mit anderen Substanzen in dieser späten Therapielinie eingesetzt werden kann.

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

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Ich möchte einmal darauf hinweisen, dass in beiden Studien auch die Patienten mit den Präparaten vorbehandelt wurden. Sie durften nur nicht refraktär darauf sein. Sowohl in der POLLUX-Studie finden sich Lenalidomid-Vorbehandlungspatienten als auch in der CASTOR-Studie welche mit Bortezomid. Es sind in der CASTOR-Studie sogar 60 Prozent.

Zu der Frage Mono und Kombination: Man sieht aus den Kombinationsdaten trotzdem den zusätzlichen Effekt, den Daratumumab auf das Sicherheitsprofil hat. Das ist der große Vorteil von randomisierten vergleichenden Daten. Natürlich stimme ich Ihnen zu, dass auch wir nicht eine Monotherapie gegen – das wäre zum Beispiel die offene Frage – eine zu vergleichende Therapie sehen. Aber Sie haben einen extrem hohen Hinweis auf die additive Toxizität von Daratumumab, wenn Sie sie zu bestehenden Profilen bzw. Therapieregimen mit bekannten Toxizitätsprofilen hinzufügen. Und das lässt sich aus den Phase-III-Daten ganz gut ableiten und unterstützt, glaube ich, in diesem Kontext die Beurteilung von Daratumumab als Monotherapie.

Frau Dr. Müller: Darf ich noch mal?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Sie gehen also davon aus, dass es keine Wechselwirkungen gibt zwischen den einzelnen Therapien. Das nehmen Sie an? – Okay.

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

Herr Kulig: Sie hatten eingangs in Ihrem Statement auf gewisse Vorteile wie den neuen Therapieeinsatz oder die Monotherapie hingewiesen. Aber dass es nur einarmige Studien sind, haben wir dann leider in der Bewertung auch festgestellt und bedauert. Deswegen noch eine Nachfrage: Sie haben versucht, das ein bisschen zu heilen, indem Sie einen indirekten Vergleich durchgeführt haben; die methodische Qualität dieses Vergleichs sei dahingestellt. Was uns aber aufgefallen ist und was wir uns gefragt haben: Warum haben Sie das nicht auch gegen Panobinostat gemacht? Rein deskriptiv hat diese Substanz mindestens so gute Überlebenszeiten wie Sie sie jetzt hier als Vorteil geschildert haben. Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage – sie ist auch schon angesprochen worden – betrifft die unterschiedlichen Ergebnisse dieser einarmigen Studien, die uns hier im Dossier vorliegen. Sie haben in der Stellungnahme auf eine Fortsetzungsstudie hingewiesen, MMY3010. Die Frage ist jetzt: Wie ähnlich schätzen Sie denn diese Studien ein? Sind sie überhaupt vom Design, von den eingeschlossenen Patienten vergleichbar, dass man sie poolen würde, oder sind sie so unterschiedlich, dass auch diese heterogenen Ergebnisse erklärbar sind bzw. – Sie weisen auf diese andere Studie hin – hat sie überhaupt einen Wert bezüglich der Vergleichbarkeit?

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

Frau Klesse (Janssen-Cilag): Wir haben den indirekten Vergleich gegenüber Pomalidomid durchgeführt. Bezüglich Panobinostat ist anzumerken, dass Panobinostat als Drittlinientherapie zugelassen ist, also Panobinostat in Kombination mit Bortezomid und Dexamethason. Die Einschlusskriterien wa-

ren bei der PANORAMA1-Studie ein bis drei Vortherapien, das heißt, wir bewegen uns in einer anderen Patientenklientel. Diese Patienten wurden zwar für die Bewertung zugeschnitten, aber exemplarisch liegen sie im Median bei drei Vortherapien.

Es gibt auch eine weitere Studie, die PANORAMA2-Studie, in der Bortezomid-refraktäre Patienten waren, aber auch diese liegt im Median bei vier Vortherapien. In den Daratumumab-Studien haben wir weitaus stärker vortherapierte und auch mehr therapierefraktäre Patienten; diese befinden sich nicht in den Panobinostat-Studien. Exemplarisch bei der PANORAMA2-Studie liegt das mediane Gesamtüberleben bei 17 bis 18 Monaten, bei weniger refraktären und weniger stark vortherapierten Patienten bei Daratumumab mit im Median fünf Vortherapien weitaus stärker therapierefraktären Patienten bei über 20 Monaten.

Mit Blick auf die Studie 3010, auf das Early-Access-Programm, sind die Einschlusskriterien vergleichbar mit denen der SIRIUS-Studie, das heißt, die Patienten haben auch mindestens drei Vortherapien gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, reicht das? – Okay. – Fragen? – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zu der MAIC-Analyse. Ich habe jetzt nicht in das Modul 5 hineingeguckt. Vielleicht können Sie hier noch einmal kurz darstellen, was Sie da gemacht haben, vor allem, welche Parameter in die Adjustierung mit eingeflossen sind, wie viele Patienten eigentlich in den beiden Armen übriggeblieben sind und wie das mediane Überleben in dieser Matching-Analyse war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wieder Frau Klesse? – Bitte.

Frau Klesse (Janssen-Cilag): Einen kleinen Moment bitte.

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Solange Frau Klesse das richtige Domain sucht, um die exakten Zahlen zu benennen, kann ich vielleicht schon einmal anfangen, die Frage zu beantworten. Der Matching-adjustierte indirekte Vergleich wurde an verschiedenen Parametern durchgeführt, von denen bekannt ist, dass sie die Überlebenszeit beeinflussen. Diese wurden unter anderem aus Experteninterviews ermittelt, um festzulegen, welche die größten Einflussparameter sind. Daraufhin wurden die beiden Studiendaten und natürlich unsere Daten zu Pomalidomid generiert. – Ich übergebe an meine Kollegin, Frau Klesse.

Frau Klesse (Janssen-Cilag): Es wurden von Daratumumab 136 Patienten für den Matching-adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen, alle Patienten aus der MM003 von der Pomalidomid-Studie. Um die Parameter, auf die gematcht wurde, zu nennen, sind dies insbesondere die Refraktärität auf Lenalidomid und Bortezomid, ebenso die Anzahl der vorherigen Therapien, die Kreatinin-Clearance und der ECOG-Status. Auch die Zeit seit Diagnose ist miteingeflossen, ebenfalls die Myelom-Subtypen, die es gibt, wie Rasse, Knochenläsionen, vorherige Transplantationen und Alter. Insgesamt wurde auf 26 Charakteristika gematcht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Herr Eyding? – Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Danke, das reicht erst einmal. – Ich habe noch eine andere Frage. Man hätte das auch angehen können, indem man eine Sensitivitätsanalyse durchführt. Man hat die GEN501 genommen, die in der Prognose deutlich günstiger als die SIRIUS-Studie ist. Das fangen Sie natürlich mit dieser Matching-Analyse auf. Da haben Sie jetzt ein Selektionsbias, der wahrscheinlich nicht so

groß ist, weil Sie ja darin doch fast alle Patienten haben. Trotzdem würde es mich interessieren – die SIRIUS-Studie ähnelt der MM003 deutlich stärker als GEN501 –, ob Sie da die Hazard Ratio im Sinne einer Sensitivitätsanalyse ausgerechnet haben und wie es dann aussehen würde. Man sieht ja schon, dass der Effekt dieses Poolens nicht sehr robust sein kann, weil die eine Studie ein medianes Überleben von 18,7 und der Pool ein medianes Überleben von 20,1 hat. Ich weiß gar nicht, wie es bei GEN501 war. Da ist der Median, glaube ich, noch gar nicht erreicht. Das wäre auch noch eine Möglichkeit, wie man quasi die Robustheit dieses Vergleichs angehen könnte. Können Sie dazu etwas sagen?

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

Frau Klesse (Janssen-Cilag): Beide Studien fallen natürlich in das Anwendungsgebiet von Daratumumab. Wenn ich die Patienten aus beiden Studien zusammenfasse, ist das Patientenkollektiv mit dem der MM003 vergleichbar. Wir haben bislang die Sensitivitätsanalyse rein für die SIRIUS-Studie nicht durchgeführt. Wenn da Bedarf besteht, können wir das gerne ausarbeiten und nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? Keine mehr? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Holtkamp: Aus unserer Sicht ist es bedauerlich, dass es in den Zulassungsstudien keine Erhebungen zur Lebensqualität gab. Können Sie dazu eventuell noch etwas sagen. In den anderen beiden Studien gibt es ja wohl offensichtlich Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Löllgen-Waldheim (Janssen-Cilag): Die Lebensqualitätsdaten haben wir in den aktuellen Zulassungsstudien nicht erhoben. In Phase-I- und Phase-II-Studien werden Lebensqualitätsdaten so üblicherweise nicht erhoben. Es ist primär in der Phase I nur eine Dosisfindungsstudie; da macht man das eher nicht. Allerdings haben wir das natürlich baldmöglichst mit der MMY3010 nachgeholt, und auch in den Folgestudien ist jeweils immer die Lebensqualität mit mindestens zwei Fragen abgefragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Holtkamp? – Herr Kampfenkel.

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Ich möchte gerne flankierend zu dem Thema eines sagen, was vielleicht noch einmal klarstellt, warum dieser Umstand für den Moment so ist. Wir sind mit verhältnismäßig frühen Daten mit Daratumumab im Augenblick da, und die Zulassungsbehörden haben trotz der frühen Studienphasen diese Daten genommen, um die Zulassung sowohl hier als auch in den USA zu erwirken. Ich glaube, das ist sehr wesentlich, weil es eine sehr relevante Therapieoption ist, die dringend gebraucht wird. Das führt auf der anderen Seite zu dem Umstand, dass in diesen Studiendaten tatsächlich Lebensqualitätsdaten fehlen, weil es einfach, wie Frau Löllgen ausgeführt hat, absolut nicht üblich ist, in diesem Stadium der Datengenerierung Lebensqualitätsdaten zu erheben. Wir haben diese Lücke mit den Daten aus dem Early-Access-Programm geschlossen, wo wir sehen, dass die Lebensqualität bei diesen Patienten erhalten bleibt, was in Anbracht dieser schwerstvorbehandelten und sehr morbiden Patienten ein sehr großer Fortschritt ist. In den zukünftigen Studien, die jetzt mehrfach schon angeklungen sind – CASTOR-/POLLUX-Kombinationstherapien ab dem ersten Rezidiv –, sind Lebensqualitäten lege artis Bestandteil der Datenerhebung.

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

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zur Bestätigung, dass ich das richtig verstanden habe: Ist es richtig, dass es in der Monotherapie keine randomisierte Phase-III-Studie mehr geben wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Erhardt.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Ja, das ist korrekt. In der Monotherapie keine weitere Phase III.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Frage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Dann habe ich noch eine Frage zu den Sicherheitsrisiken, die die EMA identifiziert hat. Das waren ja vor allem Infektionen und Hämolyse. Ich weiß nicht, ob es in der Publikation der Kombinationsstudien erwähnt worden ist. Haben Sie denn da irgendwelche Signale gesehen, die das Risiko adressieren oder nicht? Das waren Dinge, die in dem EPAR eigentlich nicht beurteilt werden konnten. Da hat die EMA auch ziemlich rumgeeeiert, weil sie gesagt hat: Na ja, wir sehen da irgendwie keine Dosiswirkungsbeziehung und deswegen gehen wir davon aus, dass nicht; aber jetzt haben wir einen randomisierten Vergleich. Können Sie noch dazu etwas sagen, ob bei diesen spezifischen potenziellen Nebenwirkungen, die sich aufgrund des Wirkmechanismus ergeben, Signale aufgetreten sind oder ob Sie sonst etwas dazu sagen können.

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Sehr gerne. – Es ist so, dass die Hämolyse, die in der Fachinformation als potenzielles Risiko beschrieben ist, tatsächlich in vivo nicht stattfindet. Wir haben in den Daten, die heute diskutiert werden, in der Monotherapie keine Hämolyse-Ereignisse. Zum Beispiel ist in der 501-Studie auch systematisch danach gescreent worden über Haptoglobin, LDH, indirektes Bilirubin. Alles maßgebliche Parameter, die eine Hämolyse nachweisen würden. Das sehen wir nicht. Ich bin ganz froh, dass Sie da die Kombi-Daten ansprechen. Da haben wir halt den schlagenden Beweis, dass Daratumumab keine Hämolysen induziert. Die Rate an Anämien ist in den Daratumumab-Armen, in den vergleichenden Studien, geringer als in den Vergleichsarmen, was für mich ein ganz klares Argument dafür ist, dass Daratumumab in vivo keine Hämolysen induziert.

Sie sprachen, glaube ich, Herr Eyding, Infektionen an. Erfreulicherweise sehen wir auch hier in den Kombinationsstudien keine Signale für vermehrte Infektionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Goldschmidt, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (DGHO): Kommentar zur Hämolyse: Eine spezifische Rolle des Antikörpers ist, dass eine Kreuzprobe bei der Transfusion beeinflusst werden kann und deshalb eben auch dort eine gewisse Angst bestanden hat. Das ist aufgearbeitet worden. Die Transfusionsmediziner sind geschult worden, dass diese Patienten besonders behandelt werden müssen; meines Wissens ist das auch umfassend umgesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage jetzt noch einmal nach. Wir haben die Daten, die zum einen bei der EMA ausstehen, Untersuchungen mit und ohne den hier in Rede stehenden Wirkstoff sollten am 30. September 2017 vorgelegt werden. Dann haben wir noch Daten ausstehen, die zum 31. Dezember 2016 vorliegen sollten, also alles bezogen auf die Kombitherapien. Ich persönlich halte es für bedauerlich, dass man sich die Monotherapie nicht vertieft anschaut; denn die Schlussfolgerung, die Sie ziehen, dass man sagt, dass man aus einer Kombitherapie möglicherweise auch Schlussfolgerungen hinsichtlich der Monotherapie ziehen könnte, ist ein bisschen kühn oder, sage ich einmal, mehr oder weniger evidenzbehaftet. Aber gut; das ist eine Entscheidung, die Sie zu treffen haben. – Jetzt noch die Frage, ganz konkret. Wir müssen hier mit einer Befristung arbeiten,

darum brauchen wir nicht herum zu reden. Wann kommen Sie mit den Daten, damit wir dann noch vernünftig unseren Beschluss befristen können und es dann auch einigermaßen zielgerichtet läuft? – Dann habe ich Frau Conrad. – Bitte schön.

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Die Einreichung der Daten, die in der befristeten Zulassung gefordert waren, ist bereits erfolgt. Das ist also erfüllt. Ich möchte noch kommentierend sagen, dass wir die aktuelle Datenlage für die Monotherapie durchaus für mehr als hypothesengenerierend – ich glaube, das Wort ist gefallen – halten. Wir schließen uns den Zulassungsbehörden sowohl in Europa als auch in den USA an, dass das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Daratumumab als Monotherapie hinreichend belegt ist und dass ein extremer Therapiebedarf für diese stark vorbehandelten Patienten durch diesen Antikörper gestillt wird. Die Kombinationsdaten – da folgen wir Ihren Ausführungen – ersetzen nicht zur Gänze und vollständig eine Prüfung von Daratumumab mono gegen eine zu diskutierende und vielleicht auch schwierig festzulegende Vergleichstherapie. Aber sie stützen doch sehr das Sicherheitsprofil, das wir sehen, und ermöglichen hier eine weiter gefasste Beurteilung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dass Sie diese Auffassung vertreten, das ist für mich noch einigermaßen nachvollziehbar. Für mich bleibt da erneut das, was ich immer adressiere, bei diesen Conditional Approvals genauso wie bei den Adopted Pathways, dass man eben zunächst auf der Basis eines begründeten Medical Needs sagt, möglichst flott auf den Markt, und dass dann danach eben nichts mehr kommt. Punkt. Da wäre es auch für die Monotherapie von erheblichem Nutzen, wenn man dazu Daten hätte, die wir für jede pisselige Schlaftablette hier haben wollen. Immerhin sind wir ja hier in einem Therapiegebiet, zu dem ich sage, da sind wir in einem Bereich, wo es doch auf Validität von Daten ankommt. Aber, wie gesagt, ich möchte mich mit Ihnen in keiner Weise hier über die Bindungswirkung der Zulassungen, oder darüber, was und worauf wir einen Anspruch haben, auseinandersetzen. Die Frage ist nur, dass wir selbstverständlich bei der Nutzenbewertung, die wir vorzunehmen haben, auf der einen Seite an die Bindungswirkung der Zulassungen gebunden sind, auf der anderen Seite aber unsere Nutzenbetrachtungen natürlich auf der Basis eines uns zustehenden Evidenzurteils treffen dürfen und treffen werden. Vor diesem Hintergrund ist das, was die regulatorischen Behörden sagen, das eine, und was wir gerne hätten, das andere. Aber gut, so ist halt die Welt. Man kann nicht alles haben, was man gerne hätte. – Frau Conrad, Sie hatten sich noch gemeldet.

Frau Conrad: Vor diesem Hintergrund hätte ich noch gerne eine deutliche Antwort für die Diskussion, ob die MMY3010-Studiendaten, die Sie jetzt noch aus dem Behandlungsprotokoll nachgeliefert haben, tatsächlich vergleichbar mit den Patienten in den beiden einarmigen Studien sind, die Sie im Nutzendossier vorgelegt haben – insbesondere vor den Eigenschaften, die Sie auch aus Ihrem Expertenkreis für die MAIC hervorgetan haben.

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

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Diese MMY3010 ist tatsächlich, was die Einschlusskriterien angeht, eine mehr oder weniger exakte Nachbildung der SIRIUS-Studie. Das heißt, das Patientenkollektiv ist bezüglich der Baseline-Charakteristika sehr vergleichbar zu den SIRIUS-Daten. Wir sind der Überzeugung, dass damit die Lebensqualitätsdaten, die in dieser Studie gezeigt wurden, sehr gut auf die Studiendaten, die wir für die Zulassung und hier diskutieren, übertragbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Ja, bitte schön.

Frau Conrad: Soweit wir das beobachten konnten, sind diese Eigenschaften nicht vorliegend. Wir haben etwas zum Alter und ein bisschen zum BMI und verschiedensten Eigenschaften gefunden, die

aber eben keinen Aufschluss über die Vortherapien, die Refraktärität usw. geben. Gibt es dazu noch ergänzende Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Kampfenkel, Frau Klesse? – Herr Kampfenkel, bitte.

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Dadurch, dass das primäre Ziel dieser Studie die Bereitstellung von Daratumumab im Vorzulassungsbereich als Early-Access-Programm war, sind die Daten – da stimmen wir Ihnen zu – nicht so umfassend, wie sie es in den Studien SIRIUS und 501 sind. Aber die erhobenen Parameter, die vorhanden sind, sind deckungsgleich. Ich denke, dass die tatsächlich topfengleichen Einschlusskriterien – ich bin mir ziemlich sicher, dass man kaum einen Unterschied feststellen wird, so wortgetreu, wie sie sich gleichen –, zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit groß ist, dass auch zum Beispiel nicht erhobene Parameter sich im gleichen Bereich befinden. Aber ich stimme Ihnen voll und ganz zu, dass das natürlich nicht bewiesen werden kann.

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

Herr Dr. Eyding: Nachfrage dazu: Wir haben alle Daten, die Sie erhoben haben, sie sind als Baseline-Daten in der Stellungnahme niedergelegt, oder gibt es noch andere, die wir nicht gesehen haben?

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

Herr Dr. Kampfenkel (Janssen-Cilag): Das ist tatsächlich der Datensatz, der uns aus dieser Studie vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Fragen? Keine. – Dann möchte ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, und dann können wir die Anhörung beenden. – Wer macht das? – Frau Erhardt, bitte schön.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Ganz herzlichen Dank. – Wie wir auch in der Diskussion gehört haben, handelt es sich hier um eine Patientenpopulation, die stark vorbehandelt ist, also um Patienten, die wiederholt rezidiert sind und eine lange Therapiehistorie hinter sich haben. Für diese ist Daratumumab in der Monotherapie eben auch eine Option, die eine sichere und wirksame Behandlung ermöglicht. Das heißt, wir sehen einen sehr hohen Bedarf in dieser Patientenpopulation. Hier hat Daratumumab tatsächlich seinen Stellenwert als verträgliche Monosubstanz. Vor diesem Hintergrund hoffen wir, dass Sie dann auch in der Bewertung zu einem Beschluss kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir werden das, was wir jetzt hier diskutiert haben, zu gewichten haben. Dann können wir diese Anhörung an der Stelle beenden. Die 4.1.4er-Anhörung haben wir auf morgen früh, 11 Uhr, verschoben. Herr Wörmann, Sie haben geklärt, dass ein Vertreter kommt. Die anderen können auch alle. Dann haben wir jetzt leider eine Stunde Pause. Wir machen dann um 15 Uhr weiter mit der 4.1.5-er, also mit Migalastat. – Ich unterbreche die Sitzung an dieser Stelle.

Schluss der Anhörung: 13.50 Uhr