

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Elotuzumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Oktober 2016
von 11.00 Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda
Herr Dr. Rieth

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

Frau Dr. Kaspar
Frau Dr. Kupas
Herr Neugebauer
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Finkler
Frau Herzog

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

Herr Dr. Kampfenkel
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

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

Frau PD Dr. Hübner
Herr PD Dr. Paulides

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Heidelberg (UK Heidelberg):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im 35a-Verfahren. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. August 2016, die Ihnen vorliegt. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen BMS GmbH & Co. KG auf Aktien, dann die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, dann die DGHO, dann Frau Professor Dr. Weisel, dann Professor Dr. Goldschmidt und Dr. Knop, dann AMGEN, dann Celgene, Janssen-Cilag, Medac, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Takeda und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Wir haben einige Verluste wegen des Nebels, sodass einzelne Personen nicht anreisen konnten. Es müsste da sein: Frau Lebioda für AMGEN – ja, ist da. Dann fehlt noch Herr Dr. Rieth von AMGEN, er kommt gegebenenfalls nach. Dann sind von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Dr. Hübner und Herr Dr. Paulides da. Dann Frau Dr. Kaspar von BMS – ja. Dann Frau Dr. Kupas von BMS – auch da. Herr Neugebauer hat sich entschuldigt, der saß eben noch in Nürnberg. Ich weiß nicht, ob er mittlerweile in der Luft ist. Dann Frau Plesnila-Frank von BMS – ja. Dann fehlt komplett Celgene: Frau Finkler und Frau Herzog. Dann ist da Herr Professor Wörmann. Dann müsste hier sein Herr Dr. Kampfenkel von Janssen – ja. Dann Frau Löllgen-Waldheim von Janssen – ja. Dann fehlt Herr Dr. Erdmann von Medac. Es müsste da sein Herr Dr. Albrecht von Novartis – ja. Dann Frau Dr. Reinhardt von Novartis – ja. Dann von Takeda Frau Pitura und Herr Ratsch – ja. Dann müsste da sein Herr Professor Goldschmidt – ja, sehe ich. Dann Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ein geschäftsleitender Hinweis für diejenigen, die noch nicht hier waren: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils vor Abgabe einer Wortmeldung Mikrofon einschalten und dann Ihren Namen nennen und Ihr Unternehmen oder Ihre entsendende wissenschaftliche Institution benennen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer zu einer kurzen Einleitung das Wort erteile, zwei Punkte, die aus meiner Sicht für die Anhörung auch sehr wichtig sind: Zum einen die sicherlich von Ihnen erwartete Frage, inwieweit die niedrigdosierte Dexamethasongabe in der Kontrollgruppe in der Studie ELOQUENT 2 dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Dann die Fragestellung: Wie ist der Effekt beim Gesamtüberleben einzuschätzen in Bezug auf Folgetherapien und auf die höhere Toxizität? Welchen Stellenwert hat das progressionsfreie Überleben als Surrogat in der Indikation multiples Myelom? Letzteres ist eine Frage, die wir an verschiedenen Stellen zu anderen Produkten hier schon erörtert hatten. Das sind aber jetzt nur drei Dinge, die aus meiner Sicht jedenfalls angesprochen werden sollten. Ansonsten ist selbstverständlich alles andere auch möglich, um hier eben noch an der einen oder anderen Stelle Erkenntnisse zu generieren, die wir vielleicht nach den schriftlichen Stellungnahmen nicht haben. Wer möchte für den pU mit einer kurzen Einleitung beginnen? – Ja, bitte schön, Frau Plesnila-Frank.

Frau Plesnila-Frank (Bristol-Myers Squibb): Guten Morgen. Wir wollten eigentlich zu viert hier sein. Sie haben schon gesagt, Herr Neugebauer ist in Süddeutschland im Nebel gefangen, wie einige heute, glaube ich.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, ich möchte wenigstens uns als Dreierteam vorstellen. Zur Linken Frau Dr. Kaspar aus der Medizin, dann Frau Dr. Kupas aus „Statistik und Methodik“ in unserem Team, und mein Name ist Carlotta Plesnila-Frank aus der Abteilung Market Access; ich bin verantwortlich für das Dossier Elotuzumab.

Wie Ihnen bekannt ist, ist die Firma Bristol-Myers Squibb führend in der Entwicklung von immunonkologischen Therapien. Wir sind bei Ihnen ja schon mehrfach gewesen mit Ipilimumab und auch ganz aktuell mit Nivolumab.

Heute geht es um einen anderen immunonkologischen Antikörper: um das Elotuzumab in der Indikation des vorbehandelten multiplen Myeloms. Wenn Sie erlauben, würde ich gern kurz auf die Erkrankung eingehen, wirklich kurz. Das multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung, die nach wie vor unheilbar ist und an deren Chronifizierung durch neue Therapiealternativen gearbeitet wird. Die Patienten befinden sich in einem ständigen Prozess aus Therapien und immer schneller eintretendem Progress, so dass jede neue Therapieoption einen wichtigen Beitrag in der Behandlung darstellt. In diesem Spektrum ist auch Elotuzumab zu sehen, das als erster Antikörper für diese Indikation in Europa zugelassen wurde und ein neues, nämlich ein immunstimulierendes Prinzip verkörpert.

Das Behandlungsziel beim multiplen Myelom ist, wie gesagt, das nächste Rezidiv zu verzögern, dabei das Leben zu verlängern, und zwar bei guter Lebensqualität. Dieses Ziel verfolgen wir auch mit Elotuzumab. Elotuzumab ist zusammen mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des vorbehandelten multiplen Myeloms zugelassen. Die Kombination Lenalidomid plus Dexamethason ist auch als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt worden, ist also zVT und gleichzeitig Basistherapie.

Wir würden heute auch gerne zwei Themen zur Diskussion stellen, die sich mit Ihnen decken, Herr Professor Hecken. Zuerst natürlich die Frage: Wie ist das niedrigdosierte Dexamethason im Vergleichsarm unserer Studie zu bewerten? Das ist ein wichtiger Punkt. Wir hatten dann die Punkte, die Sie aufgeführt haben, zu einer zweiten Fragestellung subsumiert: Welchen Zusatznutzen kann man aus der Studie ELOQUENT 2 ableiten? Zur Dexamethason-Diskussion ganz kurz einige Vorüberlegungen: In unserer Studie ELOQUENT 2 wurde Dexamethason in beiden Armen niedrig dosiert. Im Elotuzumab-Arm wurde Dexamethason laut Zulassung von Elotuzumab korrekt dosiert. Im Vergleichsarm wurde Dexamethason niedriger als in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlen dosiert. Wie Sie unserer Stellungnahme entnehmen können, sind wir der Meinung, dass niedrigdosiertes Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid als richtige zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt werden sollte. Das IQWiG hatte die Abweichung von der Zulassung sehr kritisch bewertet und die Zulassungsstudie ELOQUENT 2 nicht zur Bewertung herangezogen. Warum wir der Überzeugung sind, dass niedrigdosiertes Dexamethason als zVT anerkannt werden sollte, basiert auf der in der Stellungnahme vorgelegten Evidenz. Zum einen konnten wir durch einen historischen Vergleich nachweisen, dass es keinen Hinweis gibt, dass sich niedrigdosiertes Dexamethason von hochdosiertem Dexamethason bei der Effektivität unterscheidet. Die zugrundeliegende sehr umfangreiche systematische Literaturrecherche haben wir der Stellungnahme beigelegt.

Zum anderen zeigen Daten aus der deutschen Versorgungswirklichkeit, dass heutzutage niedrigdosiertes Dexamethason überwiegend beim vorbehandelten multiplen Myelom zum Einsatz kommt und eben nicht die in der Lenalidomid-Fachinformation empfohlene höhere Dosierung. Dies zeigen Daten aus einer retrospektiven Datenbankauswertung und auch aus einer prospektiven

Erhebung bei Patienten mit vorbehandelten multiplen Myelomen. Demnach ist niedrigdosiertes Dexamethason bereits seit längerem der Therapiestandard im Anwendungsgebiet.

Ich kann mir vorstellen, dass zu diesem Thema speziell noch Fragen sind und denke, dass wir diese dann auch gleich diskutieren werden. Trotzdem würde ich gerne kurz auf diesen zweiten Punkt, subsumiert unter der Frage des Zusatznutzens, kommen. Hier sind wir ja ein klein wenig im Blindflug unterwegs, da das IQWiG die ELOQUENT 2-Studiendaten nicht bewertet hat. Aus diesem Grund haben wir die Ergebnisse zu den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkten nochmals in die Stellungnahme aufgenommen.

Die ELOQUENT 2-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, Open-label Phase-III-Studie mit 646 Patienten, von denen 50 Prozent aus europäischen Zentren kommen. Sehr kurz zusammengefasst können wir sagen, dass sowohl beim progressionsfreien Überleben als auch beim Überleben ein signifikanter und auch patientenrelevanter Vorteil im Elotuzumab-Arm vorliegt. Der Unterschied im medianen Überleben liegt bei etwas über vier Monaten. Was uns wichtiger erscheint, ist, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben aber um 23 Prozent reduziert ist. Also wir beziehen uns hier eher auf das Hazard Ratio in der Studie.

Selbstverständlich wollen wir hier auch über die Verträglichkeit von Elotuzumab sprechen. In einer der drei patientenrelevanten Kategorien sehen wir bei den Nebenwirkungen einen knapp statistisch signifikanten Nachteil, der sich jedoch nicht auf die Lebensqualität auswirkt. Wir haben uns sehr genau angesehen, welche unerwünschten Ereignisse zu diesem Ergebnis beigetragen haben und können dies gerne auch im Anschluss ausführlicher erörtern.

In der Gesamtschau aus Effektivität, Verträglichkeit und Lebensqualität leiten wir daher einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die Diskussion unserer Studiendaten ist uns ein wichtiges Anliegen, und wir würden uns freuen, wenn Sie die Gelegenheit heute nutzen würden, hier auch Ihre Fragen zu adressieren. – Das wäre es von unserer Seite, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Plesnila-Frank. – Fragen? – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich komme zum letzten Punkt, Fragen zur Studie, also gar nicht unbedingt zur zVT, sondern erst einmal zur Studie. Ich habe die Nachbeobachtungsdauern nicht verstanden. Sie schreiben medianes Überleben ist ungefähr 40 Monate, Behandlungsdauer ist 17 Monate, das mediane Überleben liegt irgendwo dazwischen. Ich habe das nicht so ganz verstanden, für welche Endpunkte was gilt. Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie ja für die UEs bis 60 Tage nach Progress bzw. nach Behandlungsabbruch nachbeobachtet; für die Lebensqualitätsdaten ist Progress. Aber können Sie mir vielleicht einfach noch genauer erläutern, wie es zu dieser Zahl 33 oder 32 Monate Nachbeobachtung im Median in der gesamten Studie kommt, für welche Endpunkte, und was eben kürzer ist als der Tod aber auch länger ist als die Nachbehandlung? Das ist mir jetzt nicht klar, was für welche Endpunkte wie lange nachbeobachtet worden ist.

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

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Wir haben in der Studie verschiedene Datenschnittpunkte dargestellt. Wir haben für das PFS einen Datenschnittpunkt von zwei Jahren, das war die geplante Interimsanalyse, die auch gleichzeitig die Finalanalyse war, und dann gab es da noch eine Dreijahresanalyse. Das OS ist ein Jahr nach dem PFS analysiert worden. Das heißt, da haben wir diesen Dreijahresdatenschnitt mit den 32 Monaten Nachbeobachtungszeit für die Patienten.

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

Herr Dr. Eyding: Das heißt, die 33 Monate stammen aus dem letzten Datenschnitt und die Zeiten zum Teil aus anderen Datenschnitten? Daraus erklärt sich die Diskrepanz. Habe ich das richtig verstanden?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ja, ist richtig, die CSR-Analyse ist die Zweijahresdatenschnittanalyse, in der auch das PFS dargestellt ist, und das OS ist dann ein Jahr später analysiert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kupas. – Herr Eyding, Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Noch einmal bezüglich der Endpunkte: Habe ich es richtig verstanden, dass die Lebensqualitätsdaten oder Morbiditätsdaten mit dem QLQ-C30 und dem MMY20 bis zum Progress beobachtet worden sind und die UE-Daten eben 60 Tage nach Behandlungsabbruch? Ist das auch richtig? Habe ich das auch richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ja, das ist richtig, UEs werden immer bis 60 Tage nach Behandlungszeitraum beobachtet, Lebensqualität bis Progress, wobei wir immer noch zwei volle Auswertungszeitpunkte nach Progress haben, wo wir die Lebensqualität noch einmal erheben. Die sind aber bei jedem Patienten im Zeitpunkt unterschiedlich, deswegen immer etwas schwierig zu analysieren, aber sie werden weiter zu zwei vollen Auswertungszeitpunkten erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler. – Zu dem Komplex noch einmal Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Bei den Zeitauswertungen haben Sie zum Progress oder zum Behandlungsabbruch auch jeweils zensiert, also bei den zeitbasierten Auswertungen. Richtig?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Bei der Lebensqualität für die Zeit bis zur Verschlechterung sind diese Zeitpunkte mit eingegangen, während, wenn wir ein MMRM betrachten, ist der Zeitpunkt für jeden Patienten unterschiedlich, und da kann man es nicht mit aufnehmen; aber bei der Zeit bis zur Verschlechterung sind auch die nach Progress mit eingegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf den historischen Vergleich zurückkommen, den Sie vorgelegt haben, und mit dem Sie nachzuweisen versuchen, dass die niedrigere und die höhere Dosis von Dexamethason gleichwertig sind. Einen historischen Vergleich können wir nur als aussagekräftig ansehen, wenn Sie sehr große Effekte beobachten können. Es ist also grundsätzlich einfach nicht möglich, mit einem historischen Vergleich nachzuweisen, dass es keine Unterschiede gibt; dieser Ansatz ist so also nicht nachvollziehbar. Ich möchte darüber hinaus darauf hinweisen,

dass Sie, was das Gesamtüberleben angeht, auch ein relativ weites Konfidenzintervall von 0,85 bis 1,28 haben. Also, ich glaube auch, das würde man nicht unbedingt als Äquivalenz bezeichnen. Ich denke, der Versuch, zu zeigen, dass etwas gleich ist, ist mit einem historischen Vergleich einfach nicht möglich.

Dies bringt mich zu meiner Frage, um die es hier ja tatsächlich geht: den Stellenwert dieser niedrigeren Dosierung im Vergleich zu der höheren zugelassenen Dosierung mit Lenalidomid. Alle Ausführungen dazu beziehen sich auf diese Studie von Rajkumar; ich habe keine andere Evidenz gefunden, die diese niedrigere Dosierung stützt. Die Studie von Rajkumar – das haben wir auch in unserem Bericht beschrieben – hat ja eine Reihe von Problemen. Also einmal ist ab dem fünften Zyklus weiter durchgängig diese sehr hohe Dosierung gegeben worden. Vielleicht können wir da zur Erstlinie einfach auch noch eine Einschätzung von Klinikern bekommen. Mir ist aus der Datenlage unklar, wie es zu dem Gebrauch dieser niedrigeren Dosierung im klinischen Alltag tatsächlich gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Wörmann und dann Herr Goldschmidt. Vielleicht dann auch AkdÄ. Fangen wir mit Herrn Wörmann an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann ja anfangen. Es ist ein riesiges Thema für uns. Wir müssen eben kritisch sagen – Sie haben es, glaube ich, schon richtig formuliert –: Wir reden nicht über niedrigdosiertes Dexamethason, auch nicht über niedrigerdosiertes. 40 mg sind ein Hammer. Es wird eben nur nicht über vier Tage gegeben. Der Punkt ist, dass die von Rajkumar publizierte Studie randomisiert und dieses niedrigerdosierte gegen hochdosiertes verglichen hat, und da gab es eine erhöhte Mortalität in dem höherdosierten Arm. Ich habe Ihre Kritik dazu gelesen; ich kann es auch nicht völlig wegwischen. Trotzdem kann man es eigentlich in dem Moment, in dem man eine hochdosierte Therapie mit einer höheren Mortalität hat, nicht noch wiederholen. Das Problem ist, glaube ich, gewesen, dass wir, seit es die Imide auf dem Markt gab, gemerkt haben, dass es ein hohes thrombolisches Risiko gibt: Sterblichkeitserscheinung, Lungenembolien. Das ist also nicht völlig überraschend. Da Dexamethason das pathophysiologisch unterstützt, ist für uns erst mal eine Rationale da, warum aus dem hochdosierten plus Lenalidomid dann auch eine erhöhte Mortalität resultiert hat. Das hat dann dazu geführt, dass wir das, was wir seit den 80er-Jahren als ein- bis vier-Tage-Schema – das hochdosierte – gemacht haben, grundsätzlich geändert haben.

Ich kann Ihren Anspruch nachvollziehen, dass man eigentlich noch eine zweite Studie hätte machen sollen, rein wissenschaftlich; aber ich glaube, ethisch wäre das kaum noch möglich gewesen, zumal in dem Moment, in dem man eine erhöhte Mortalität hat. Dann hat es sich eben durchgesetzt, dass sich alle – Herr Goldschmidt leitet, glaube ich, das Zentrum mit den größten Patientenzahlen in Deutschland mit dem multiplen Myelom – auf den Tag-1-8-15-Rhythmus eingeordnet haben, und das seit etwa sechs, sieben Jahren. Problem für uns wäre jetzt: Wenn wir eine Studie durchführen würden, wo im einen Arm niedrig-, im anderen, im Kontrollarm, hochdosiert Dexamethason eingesetzt würde, am Beispiel von Pomalidomid haben wir es ja hier diskutiert, dann würde man von vorneherein der neuen Substanz einen Vorteil verschaffen, weil der Kontrollarm schlechter laufen könnte. Ich glaube, dass es richtig ist, dass sich alle jetzt auf die „niedriger dosierte“ Therapie einlassen. Also wir machen es so, Sie machen es so; das entspricht auch dem, worauf sich, glaube ich, die Zentren heute wegen des erhöhten Mortalitätsrisikos der hochdosierten Therapie geeinigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Direkt Nachfrage, oder sollen wir Herrn Goldschmidt zuerst zu Wort kommen lassen? – Nein, Frau Wieseler bitte, danach Herr Professor Goldschmidt.

Frau Dr. Wieseler: Ja, die Frage ist: In dieser Studie wurde ja nicht die zugelassene hohe Dexamethason-Dosis eingesetzt, sondern eine höhere Dosis. Also da wurde ja nicht nur in den ersten vier Zyklen mit diesen 480 mg behandelt, sondern ab dem fünften Zyklus durchgängig. Die Autoren in der Publikation sprechen das ja auch ausgesprochen kritisch an. Es war in der Studie noch nicht einmal eine Absenkung dieser Dosis vorgesehen. Die Autoren haben eine Reihe von Kritikpunkten an ihrer eigenen Studie, dass zum Beispiel eben keine Thromboseprophylaxe durchgeführt wurde. Sie beschreiben, dass dieser Vorteil auch nur bei Patienten mit der niedrigeren Dosierung und auch nur bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, sichtbar geworden ist, und Sie beschreiben eigentlich selbst, dass diese Studie die niedrigere Dosierung nicht als Standard of Care etablieren sollte. Hier ist für mich eine gewisse Diskrepanz. Die Autoren kritisieren die Studie selbst ganz massiv und trotzdem wird auf diese niedrigere Dosierung umgestellt. Ich meine nicht, dass man diese Studie in dieser Form wiederholen sollte. Für mich ist nur unklar, welches Ergebnis sich für die Patienten ergibt. Vielleicht da auch noch mal ein Punkt aus der Diskussion um die Kontrollgruppe mit der EMA, die auch diese niedrigere Dosierung als Kontrolle zu dem Zeitpunkt erst einmal kritisch gesehen hat, weil sie zum Beispiel beschreibt, dass diese Studie in der First-Line durchgeführt wurde, es hier jetzt um eine Second-Line geht und dass in dieser Second-Line eben gegebenenfalls eine schnelle Kontrolle der Erkrankung für den Patienten besonders wichtig sein könnte, und dass dies gegebenenfalls mit der niedrigeren Dosierung nicht erreicht wird.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich das an Herrn Goldschmidt weitergeben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, gerne.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (UK Heidelberg): Ich spreche hier für die Heidelberger Gruppe und die Studiengruppe GMMG. Mir ist es noch ganz wichtig, darauf hinzuweisen, dass wir nicht über ein niedrigdosiertes Dexamethason per se reden, sondern, wie Herr Wörmann ausgeführt hat, über eine große Menge an Dexamethason, die im Vergleich reduziert worden ist. Man muss, glaube ich, auch die Praxis sehen. Die Studie von Rajkumar, die hier zitiert worden ist, ist auf Patientenwunsch durchgeführt worden, weil ein Patient von der International Myeloma Foundation gesagt hat, wie sehr die Patienten unter den hohen Dosen 1 bis 4, 9 bis 13, 17 bis 21 Dexamethason leiden. Deshalb ist diese Studie durchgeführt worden. Sie hat die von Ihnen genannten Kritikpunkte; die muss man akzeptieren. Allgemein in der Myelomszene ist akzeptiert, dass die Toxizität in den ersten drei Zyklen die höchste ist, wenn ich jemanden behandle. Wenn der Patient das dann verträgt, wird die Toxizität in der Regel hochsignifikant geringer sein.

Aus unserer Historie der Studiengruppe: Wir haben dieses alte VAD mit hochdosiertem Dexamethason einmal als Goldstandard gehabt, also Vincristine, Adriamycin, Dexamethason. Wir hatten in der Induktionstherapie der neu diagnostizierten Patienten eine Letalität von 5,3 Prozent prospektiv randomisiert gegen andere Substanzen bis zum Alter von 65 Jahren, und es hat uns große Bauchschmerzen gemacht, einen von 20 Patienten in den ersten vier Monaten zu verlieren. Wir haben dann 2010 als Studiengruppe auch die Daten, die sicherlich kritisch sind, für die Rezidivtherapie übernommen und hier in Deutschland eine Studie begonnen, die den Stellenwert der Transplantation beim ersten bis zum dritten Rezidiv des Myeloms analysiert. Dort haben wir auch klar entschieden, das mit allen Kritikpunkten zu übernehmen, weil einfach eine Frühletalität, die so hoch ist, und auf Infektionen, dexamethasonbedingten Entgleisungen des Glukosestoffwechsels basiert, für uns nicht akzeptabel ist.

Wenn man jetzt fragt, wie denn die Realität seit 2010 in Deutschland ist, lautet die Antwort: Die hochdosierte Dosis wird sowohl im neu diagnostizierten Setting als auch im Rezidiv nur angewendet,

wenn schwere Komplikationen wie Niereninsuffizienz oder Hyperkalzämie vorliegen. Ansonsten ist es gang und gäbe bei uns am Zentrum als auch in der Studie, die Dosierung von Dexamethason von diesen 1 bis 4, 9 bis 13 auf einmal wöchentlich zu reduzieren.

Es ist richtig, dass hier randomisierte Daten fehlen, die uns sehr wichtig wären; aber ich kann für unser Zentrum als auch für die deutschen und nordamerikanischen Gegebenheiten, eigentlich die Gegebenheiten weltweit sprechen, dass der Standard sich aufgrund dieser mit Kritikpunkten versehenen Studie geändert hat und es meiner Ansicht nach auch ethisch gar nicht mehr durchsetzbar wäre, eine neue Studie oder hochdosierte Gabe den Patienten zu präsentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Wieseler? – Oder ist das okay, was Herr Goldschmidt sagt?

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht noch ganz kurz dazu! Wenn ich mir die Kaplan-Meier-Kurve des Overall Survivals in der Studie anschau, dann findet der wesentliche Unterschied ja ganz am Anfang der Studie statt, in diesen ersten drei Zyklen; danach verlaufen die Kurven im Grunde genommen parallel. Für mich stellt sich da einfach die Frage: Wäre das aufgefangen worden? In der Studie sind zum Beispiel 40 Prozent Patienten unter 65 Jahre, was hätte man erreicht? Wie sähe diese Studie aus, wenn wir zum Beispiel in dieser Population die zugelassene Dosierung angesetzt hätten?

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (UK Heidelberg): Ich kann Ihnen das nicht sagen. Ich habe zu sagen versucht, dass wir in der Primärtherapie bis zum Alter von 65 Jahren in unserer Studiengruppe diese hohe Dosierung genutzt haben und eine Frühletalität von 5,1 Prozent hatten, die jetzt aktuell bei 1,3 Prozent in der Studiengruppe liegt. Das sind jetzt natürlich keine randomisierten Daten, das zeigt aber auch, dass unter 65 Jahren die hohe Dexamethason-Dosis ein Problem für die Patienten ist, nicht bloß ein Problem, sondern zu Todesfällen führt, und dass in den ersten zwölf Monaten – man muss die Einschränkung sehen – die Kaplan-Meier-Kurven so weit auseinanderlaufen, dass es einen negativen Impact für die hohe Dosierung gibt.

Ich will noch einmal betonen: Wenn jemand stationär ist und Nierenversagen hat, dialysepflichtig ist oder ein Patient mit einer Hyperkalzämie ist – ein Notfall –, dann kann man dieses hochdosierte Dexamethason unter stationären Bedingungen in diesen Notfallsituationen geben, und sonst ist meine ganz feste Meinung, dass weltweit die Dosierung wöchentlich als Standard über viele Jahre akzeptiert ist mit den Einschränkungen, die Sie ganz klar genannt haben, dass diese Studie nicht optimal ist, aber letztendlich meiner Meinung nach eine neue Studie nicht mehr tragfähig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – AkdÄ vielleicht noch ergänzend dazu? Macht das Frau Hübner?

Frau PD Dr. Hübner (AkdÄ): Also es spiegelt genau die Diskussion, die wir intern hatten, und auch wir haben uns – das sieht man in der Stellungnahme – dazu entschieden, dass wir ebenfalls glauben, dass man unter heutigen Gesichtspunkten und auch zum damaligen Zeitpunkt, als wahrscheinlich ein hochdosierter Arm geplant worden ist, wie er in der Zulassung formuliert ist, nicht mehr hätte machen können aufgrund wirklich der Mortalitätsunterschiede, die übrigens auch erhalten bleiben, wenn ASA dazugegeben wird, sodass man das hier also auch nicht mit einer zusätzlichen supportiven Therapie hätte ausgleichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch auf einen Punkt abheben, den Frau Wieseler auch kurz erwähnt hatte. Im Prinzip hat die Rajkumar-Studie übrigens Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid verglichen. Das ist vielleicht auch noch wichtig, weil wir aber jetzt bloß von Dexamethason reden: Highdose versus erniedrigte Dosis mit der First-Line; die Studie wurde in der First-Line durchgeführt.

Frau Wieseler hatte ja kurz angesprochen, dass da mögliche Bedenken seien, dass man in der Second-Line eher angewiesen sei auf ein früheres Ansprechen, wobei man sich natürlich fragen kann, ob das vor dem Hintergrund der frühen Todesfälle denn so relevant ist.

Aber meine Frage an die Kliniker ist noch Folgende: Wie sind Ihre Erfahrungen über Unterschiede dieser beiden Dosierungsschemata für Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid in der First- und in der Second-Line? Sie haben jetzt gesagt, Sie haben sich entschieden, das zu übertragen, aber wie sind Ihre klinischen Erfahrungen?

Dann noch eine ganz kurze Frage an die AkdÄ, weil die Frage ebenfalls von Frau Wieseler gestellt wurde nach weiterer Evidenz außer dieser einen Studie. Sie haben ja noch auf eine retrospektive Studie hingewiesen, die das stützen würde. Vielleicht können Sie dazu auch noch ein, zwei Worte zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? Herr Wörmann. Ich halte für das Protokoll nur fest, dass Herr Dr. Rieth um 11.25 Uhr eingetroffen ist. Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meine erster Punkt ist der Punkt, den Herr Goldschmidt so leise gemacht hat: Dieses hochdosierte Dexamethason ist ja massiv cushingoid. Das ist für Patienten schwer auszuhalten. Jetzt in der Erstlinientherapie weniger zu geben, in der zweiten Linie das noch zu machen, ist auch für Patienten kaum durchsetzbar. Dazu kommt, dass wir keine guten Argumente dazu haben. Also die Stigmatisierung, die die Patienten heute durch das Wegfallen der Chemotherapie ja kaum noch in dieser Krankheitsgruppe haben, weil es eben nicht mehr die Anthracycline mit den Haarausfällen gibt, würde man wieder einführen, ohne dass uns die Daten dafür solide genug erscheinen. Deswegen machen wir diesen Analogieschluss; patientenmäßig ist es ganz klar begrüßenswert. Sie werden mir wahrscheinlich nicht widersprechen von Patientenseite, Frau Holtkamp; sie macht die Beratung dieser Patienten bei der deutschen Leukämiehilfe. Für Patienten sind, wenn man sie fragt, die Nebenwirkungen des Dexamethason schlimmer als vieles, was wir ihnen sonst an Nebenwirkungen zumuten. Es gibt also keinen Grund, damit im zweiten Zyklus wieder anzufangen, auch wenn – alles korrekt – die Studie von Rajkumar nicht in Second-Line reproduziert worden ist.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (UK Heidelberg): Spontan noch dazu: Wir haben hier in Deutschland die sehr glückliche Konstellation für unsere Patienten, dass wir sie nachverfolgen können und die Versorgungsstruktur dies eigentlich fast allen Patienten ermöglicht, sodass die Realität in Deutschland ist, dass immer noch weit fortgeschrittene Myelomerkrankungen neu diagnostiziert werden, weil man nicht daran denkt, da es eine seltene Erkrankung ist. Aber wenn ein Patient, der im Dispensaire bei einem Hämatologen ist und nachverfolgt wird, und dessen Erkrankung jetzt rezidiv aufgrund serologischer Parameter festgemacht wird, und der keine Organschädigungen hat, die Schmerzen verursachen wie eine Nierenfunktionsverschlechterung, halte ich es für meine Begriffe für eine noch größere Schwierigkeit oder gar nicht durchführbar, hochdosiertes Dexamethason zu geben, weil ich gezielter früher eingreifen kann und eine gewisse Zeit habe, den Patienten erfolgreich zu behandeln. Das, was in den Lehrbüchern drinsteht, dass man CRAB-Kriterien abwartet, also Knochen kaputt, Nieren kaputt, Anämie oder Hyperkalzämie – das werden 90 Prozent unserer Ärzte nie und nimmer mitmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. - Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gern auf den historischen Vergleich zurückkommen, auch wenn wir die medizinische Diskussion jetzt gerade schon geführt haben. Uns ist natürlich bewusst, dass man mit dem historischen Vergleich keine Äquivalenz zeigen kann. Dennoch

haben wir versucht, alle Evidenz, die da ist, heranzuziehen, um das einfach zu unterfüttern, was die Realität darstellt. Wir haben einen Punktschätzer von 1,04; also sind wir dicht an der 1. Wir denken, dass das einfach das unterstützt. Zudem haben wir in der Stellungnahme auch noch Daten aus der Versorgungsrealität gezeigt, die auch genau das widerspiegeln: dass das niedrigdosierte Dexamethason einfach standardmäßig angewendet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Fürs Protokoll: Frau Finkler und Frau Herzog sind um 11.32 Uhr eingetroffen. – Nun Frau Dr. Hübner von der AkdÄ.

Frau PD Dr. Hübner (AkdÄ): Vielleicht ergänzend, weil die Frage auch in unsere Richtung ging: Wir haben, weil es uns interessiert hat, genau für die Second-Line eine systematische Recherche gemacht, haben mehrere, allerdings japanische einarmige Studien dazu gefunden, die die Daten auch bestätigen. Außerdem gibt es eben Analysen aus zum Beispiel einem Haus retrospektiv, aus zwei verschiedenen Zeiträumen mit den unterschiedlichen Dosierungen. Auch das bestätigt genau das, was wir dann auch geschrieben haben, dass es in Bezug auf das Myelom äquivalent ist, aber deutlich besser in Richtung auf die Safety. Es gibt ja auch eine gute Hypothese, nämlich dass möglicherweise das hochdosierte Dexamethason – gerade bei den Imiden – gar nicht so günstig in der Kombination ist. Das heißt, wir haben Hypothese und wir haben Daten.

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

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Frage zur Studie, und zwar habe ich mich gewundert, dass Sie für einige Endpunkte den 2014er-Schnitt benutzt haben und für andere den 2015er. Relevant ist ja für uns immer eine längere Nachbeobachtung. Gerade die UEs und auch die SOC's und die PT-Auswertungen fehlen im 2015er komplett, und es fehlt auch eine zeitbasierte Analyse. Ich frage mich, warum Sie das der Vollständigkeit und auch der Balance der Auswertung halber nicht gemacht haben; denn wenn wir den OS-Vorteil auf den 2015er-Schnitt bewerten, dann würden wir gerne die UE-Daten auch auf den 2015er-Schnitt bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Kupas bitte.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Wir haben auch für die UEs beide Datenschnitte im Dossier dargestellt. Die Ergebnisse sind total konsistent; sie sind beide da. Wir haben auch für die Oberkategorien der patientenrelevanten Endpunkte zeitadjustiert analysiert und zeigen Hazard Ratios aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer. Wir haben das nicht auf der Ebene der einzelnen Preferred Terms gemacht, weil wir dieses viele Testen einfach als nicht richtig ansehen, da wir die UEs doppelt zählen, sondern wir haben uns auf die oberen Kategorien beschränkt und dann die einzelnen UEs diskutiert, die dazu geführt haben, dass wir bei den Grad 3 bis 4 diesen leicht signifikanten Nachteil sehen, den wir übrigens bei den Nebenwirkungen, die mit kausalem Zusammenhang bestehen, nicht sehen.

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

Herr Dr. Eyding: Was eben fehlt sind tatsächlich die SOC- und PT-Auswertungen für 2015. Es wäre schon gut, die noch zu haben, weil das die Basis für die anderen Endpunkte ist. Sonst hätten wir einfach Imbalancen sozusagen in der Datenreife der verschiedenen Endpunkte. Das finde ich nicht so einen guten Zustand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Kupas bitte.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Also wie schon gesagt: Dieser zweite Datenschnitt ist so extrem konsistent. Es sind ganz wenig Patienten mit AE dazugekommen, sodass wir der Ansicht sind, dass dieser erste Datenschnitt aussagekräftig genug ist, um das auch zu bewerten.

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

Herr Dr. Eyding: Das sagen Sie jetzt, dass das so ist. Das würden wir halt gerne sehen. Das ist genau der Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ja, also ich meine, wir können natürlich die Zahlen auch für den zweiten Datenschnitt noch nachliefern. Die Frage ist halt, ob das mehr Erkenntnisgewinn bringt. Aber wir tun das natürlich gerne, wenn Sie es wünschen.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie hatten das ja schon zu Eingang Ihrer Ausführungen angeführt, Sie würden uns gerne auch etwas zur Sicherheit zu den Daten sagen. Da würden wir ganz gerne drauf zurückkommen, dass Sie uns das erläutern. Es gibt hier vor allen Dingen Unterschiede bei den schweren UEs nach CTCAE 3 bis 4. Das Ergebnis ist knapp signifikant zuungunsten von Elotuzumab. Könnten Sie vielleicht erläutern, welche Nebenwirkungen das vor allen Dingen sind? Es gibt ja hier auch Bedenken hinsichtlich der Infektionen, was auch im EPAR angesprochen wurde. Vielleicht ein paar erläuternde Worte dazu!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Kupas bitte.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Das ist richtig, wir sehen diesen leicht signifikanten Nachteil. Wie ich eben auch schon sagte: Bei den kausalen UEs, die also die im kausalen Zusammenhang stehen, sehen wir ihn nicht. Auch bei den anderen patientenrelevanten Endpunkten, SUEs, die zum Therapieabbruch führen, sehen wir ihn nicht. Wir haben uns dann bei den Grad 3 und 4 alle die angeschaut, die in größer als 5 Prozent der Patienten auftauchen und haben zusätzlich noch die diskutiert, die mit einem Unterschied von mehr als 5 Prozent aufgetaucht sind. Da sind zwei dabei; das ist die Neutropenie, wo wir einen Unterschied zugunsten von Elotuzumab haben, und die Lymphopenie, wo wir einen Unterschied zuungunsten haben. Bei den Infektionen taucht bei mehr als 5 Prozent der Patienten nur die Pneumonie auf. Und da ist der Unterschied zwischen den Gruppen nur 3,1 Prozent. Deswegen haben wir die im Dossier nicht intensiver diskutiert. – Für die einzelnen medizinischen Ausführungen würde ich gerne Frau Kaspar das Wort übergeben.

Frau Dr. Kaspar (Bristol-Myers Squibb): Wir haben uns die Infektionen und auch die Dauer der Infektionen noch einmal sehr genau angeschaut und gesehen, dass in beiden Armen die Dauer der Infektionen vergleichbar ist. Wir haben auch die Reversibilität der Infektionen untersucht; auch sie ist in beiden Armen vergleichbar. Außerdem hatten wir – das ist, denke ich, besonders wichtig – keine häufigeren Abbrüche in der Studie aufgrund von Infektionen. Die EMA hat uns auch hier bestätigt, da sie keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen gefordert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die AkdÄ hatte sich ja hier auch, wenn ich das richtig sehe, kritisch eingelassen, indem sie eben gesagt hat: Auf der einen Seite haben wir einen geringen Überlebensvorteil, auf der anderen Seite haben wir eben einen höheren Schaden. Was ist aus Ihrer Sicht dazu noch anzumerken? – Dann Herr Eyding.

Frau PD Dr. Hübner (AkdÄ): Also, wir haben auch ein bisschen Bedenken in der gesamten Darstellung, was Nebenwirkungen und Safetydaten angeht, im Hinblick auf Methodik, die hier angewendet worden ist. Das war der Grund, warum wir eben gesagt haben: Zusatznutzen ja, aber eben nicht quantifizierbar. Das ist ein Problem, das man, glaube ich, mit diesen Daten nicht lösen kann.

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

Herr Dr. Eyding: Ja, Sie haben es schon angesprochen, darauf wollte ich jetzt auch hinaus: Sie haben angeregt, eine Competing-Risk-Analyse zu machen. Haben Sie denn eine Vorstellung, in welche Richtung die Verzerrung geht? Gehen Sie davon aus, dass es eine Verzerrung zugunsten von Elotuzumab gibt oder ist das jetzt eine rein methodisch orientierte Einlassung? Es wäre schön, wenn Sie sich dazu noch einmal äußern könnten.

Herr PD Dr. Paulides (AkdÄ): In diesem Fall ist es eher eine methodische Einlassung. Wir hätten natürlich gerne die kumulativen Inzidenzen zu allen Nebenwirkungen gehabt, zusätzlich zu den Überlebenszeitanalysen; denn das Problem ist ja, dass, wenn man operationalisiert, so wie es hier geschehen ist, und sich die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses anschaut, natürlich alle nachfolgenden Ereignisse zensiert werden. Dies verzerrt zwangsläufig die Darstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp bitte und dann Herr Wörmann.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Goldschmidt. Sie reden in Ihrer schriftlichen Stellungnahme von einer nahezu fehlenden Toxizität der Therapie. Jetzt haben wir aber gerade gehört, dass es schon Nebenwirkungen gibt. Was meinten Sie damit genau? Können Sie das noch etwas ausführen?

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (UK Heidelberg): Ja, das ist die Stellungnahme, die gemeinsam mit Frau Professor Weisel erstellt worden ist. Das Elotuzumab wird als Antikörper hervorragend vertragen. Wir selbst behandeln über 50 Patienten in unserer Tagesklinik. Ein Vorteil, der sich zeigt, ist, dass es eine hervorragende Verträglichkeit hinsichtlich der Infusionszeit gibt, dass es also wenige Nebenwirkungen gibt. Hier ist wiederholt die Lymphopenie oder Lymphozytopenie angesprochen worden. Das ist natürlich ein hämatologischer Punkt, den man sehen muss, der vielleicht sogar ursächlich ist für eine erhöhte Inzidenz von Herpes-zoster-Reaktivierung. Ich denke, hier muss man weitere Daten abwarten. Uns ist das bis jetzt nicht aufgefallen. Wir haben aktuell eine Studie, in der prospektiv randomisiert Elotuzumab in der Front-Line-Therapie eingesetzt wird, und wir haben das Studientreffen am Freitag vor 14 Tagen gehabt und auch die Toxizität in der Studie, wo Elotuzumab prospektiv randomisiert in der First-Line-Therapie eingesetzt wird, analysiert. Wir sehen im Augenblick keine Häufung. Man muss natürlich auch wieder sagen: Das ist letztendlich dann First-Line versus Rezidiv. Die Häufung der Inzidenzen von Herpes-zoster-Reaktivierung und Pneumonien ist auffällig, aber im Vergleich zu anderen Antikörpern oder anderen Therapien in meinen Augen – und auch in den Augen von Frau Weisel und anderen – eher als gering einzustufen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Selber Punkt in der Richtung. Dieses Präparat ist erstaunlich gut verträglich. Wir haben gerade unter uns gemurmelt. Wir hatten jetzt gerade zwei Patienten mit einem Herpes zoster, allerdings typische Gürtelrose, sodass man es sehen konnte, und wir hatten gerade für uns diskutiert, ob man Einzelnen, die Risikopatienten sind, vielleicht Aciclovir machen sollte; das ist dann die Diskussion. Steht aber nirgendwo drin, die Zahlen geben es bisher auch nicht her. Das wäre aber vielleicht die einzige Konsequenz, die wir bei Risikoherpespatienten hätten. Sonst sind wir erstaunt, wie gut das geht, obwohl es ein zusätzlicher Eingriff in das Immunsystem ist. ###

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kupas bitte und dann noch einmal Frau Holtkamp.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gerne noch auf die Akkumulierung der AEs eingehen, das wird im EPAR auch diskutiert, und die EMA sieht dort keinen kumulativen Effekt von Elotuzumab im Vergleich zum Vergleichsarm. Wenn wir uns die Lebensqualität angucken, sehen wir

auch keine Beeinträchtigung der AEs auf die Lebensqualität in dieser Studie. Außerdem sind wir der Ansicht, dass der Überlebensvorteil nicht aufgewogen wird, den wir hier eindeutig sehen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage an die Vertreterinnen von Celgene, und zwar geht es um die Frage zu dem hochdosierten und niedrigerdosierten Dexamethason. Die Diskussion haben Sie jetzt gerade eben verpasst, aber das ist Ihnen ja bekannt. Was meinen Sie denn dazu und gibt es eventuell Überlegungen, die Fachinformation einmal anzupassen?

Frau Finkler (Celgene): Ich bin, muss ich sagen, zu wenig medizinischer Experte, um hier weiter Auskunft zu geben. Aktuell ist, glaube ich, eine Fachinformationsänderung nicht angedacht. Aber ja, wir sehen hier auf jeden Fall - - Sagen wir mal, hier geht es im Endeffekt ja auch um Revlimid; von daher können wir an dieser Stelle BMS nur unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen, wenn Sie es wünschen.

Frau Plesnila-Frank (Bristol-Myers Squibb): Jetzt bin ich doch erstaunt. Wir dachten vielleicht, dass noch mehr Fragen kommen, aber es freut uns, wenn soweit Ihre Fragen beantwortet werden konnten. Die Gelegenheit bestand. Es waren durchaus Fragen, die auch uns bewegt haben, wo wir uns nun schon etwas länger mit diesem Antikörper beschäftigen. Also herzlichen Dank für Ihre hier durch die Bank sehr, sehr verständlichen Fragen.

Es gab auch diese kritische Anmerkung: Wie muss dieser Überlebensvorteil gesehen werden bei dem vorliegenden Nebenwirkungsprofil? Wir denken, wie schon gesagt, nicht, dass der Vorteil im Überleben hier aufgehoben wird, der statistisch signifikant und klinisch relevant dargestellt ist. Wir denken, dass Elotuzumab eine wichtige Ergänzung im Behandlungsspektrum darstellt, gerade weil, wenn man sich mit dieser Erkrankung beschäftigt, dieses ständige Wiederauftreten des multiplen Myeloms eine schwere Belastung für den Patienten und auch für die Angehörigen darstellt, und diese Verzögerung des Auftretens eben ein wichtiges Therapieziel darstellt, gerade weil in unserem Fall die Lebensqualität eben nicht beeinträchtigt worden ist. In der ELOQUENT 2-Studie konnte Elotuzumab gegenüber der Standardtherapie zeigen, dass es genau dieses vorhin auch kurz angesprochene Ziel anbietet, nämlich ein längeres Überleben ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse konnten wir, denke ich mir, darstellen, dass es sich hier um in der Wahrnehmung nicht so schwere Ereignisse handelt. Es ist natürlich auch weiter Ziel unserer Firma, dazu Daten zu generieren, um dieses Profil auch noch besser darstellen zu können. – Herzlichen Dank für den offenen Dialog. Das war es von unserer Seite. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir bedanken uns auch, dass Sie da waren und die Fragen beantwortet haben. Damit ist die Anhörung doch noch nicht ganz beendet. Frau Müller hat noch eine Frage.

Frau Dr. Müller: Eine ganz kurze Nachfrage, weil das eben von Herrn Eyding angesprochen wurde: Bis wann könnten Sie zu dieser 2015er-Safety-Auswertung was nachliefern? Sie hatten das ja angeboten, nur dass man eine Vorstellung hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ich habe selber keinen Zugriff auf die Daten. Ich muss die bei Global anfordern. Aber ich versuche, das so schnell wie möglich zu machen, dass Sie die ganz bald zur Verfügung haben, die UEs.

Frau Müller: 2015er-Daten?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): 2015er, also der zweite Datenschnitt, der zum OS gehört.

Frau Müller: „Ganz schnell“ wäre größenordnungsmäßig was?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Die übliche Frist war sonst immer eine Woche. Das haben wir bisher immer geschafft und ich hoffe, das kriegen wir auch diesmal hin.

Frau Müller: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Dann können wir wieder in die Beendigung eintreten. Danke, dass Sie da waren. Dann schauen wir, ob wir die Daten as soon as possible noch kriegen können. Danke, dass Sie da waren, und wir werden dann auf Basis der jetzigen Anhörung und der Stellungnahmen zum Dossier eine Entscheidung zu treffen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr