

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Carfilzomib (nAWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Dezember 2016  
von 11.00 Uhr bis 11.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Ikenberg  
Frau Lebioda  
Herr Dr. Michailov  
Herr Dr. Rieth

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

Herr Dr. Englisch  
Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Johannes  
Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Knop  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Levin

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, Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, konkret Carfilzomib, ein Orphan Drug, neues Anwendungsgebiet, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. November 2016, zu der zum einen AMGEN als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, weiter die DGHO, dann Sachverständige aus der Praxis, nämlich Herr Professor Dr. Knop, Professor Weisel und Professor Goldschmied, dann Janssen-Cilag GmbH, Medac GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit überprüfen. Gemeldet sind für AMGEN Herr Ikenberg – er ist da –, Frau Lebioda – sie ist da –, Herr Dr. Michailov – er ist da – sowie Herr Dr. Rieth – ja –, dann für die DGHO Herr Professor Wörmann – er war eben schon da – und Herr Professor Knop – ja –, weiter für Janssen Herr Dr. Englisch – ja – und ebenfalls für Janssen Frau Löllgen-Waldheim – ja –, für Medac Herr Dr. Johannes – ja – und Herr Meier – ja – und schließlich Herr Rasch und Herr Levin für den vfa. – Alle Anwesenden sind aufgerufen.

Hinweis zum Verfahren: Wie üblich führen wir Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb jeweils bitte Ihren Namen sowie entsendende Institution oder Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon.

Zur Einleitung gebe ich dem pU die Möglichkeit, die aus seiner Sicht wesentlichen Dinge zur Dossierbewertung vorzutragen. Wir müssen uns über den Stellenwert der hier in Rede stehenden Therapie im Verhältnis zu anderen Therapieoptionen unterhalten. Eine Frage, die ebenfalls wichtig ist, lautet: Wann ist mit der finalen Analyse zum OS zu rechnen? Dann beschäftigt uns die Frage, ob die Daten zur Lebensqualität aussagekräftig sind. Die Methodik wird sicherlich auch zu diskutieren sein, und schließlich ist sehr wichtig, wie der Vorteil in Bezug auf die peripheren Neuropathien zu bewerten ist. Damit haben wir uns hier eben in der vorangegangenen Anhörung auch schon hinlänglich beschäftigt. Das ist jetzt aber keine abschließende Aufzählung.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Rieth, bitte schön.

**Herr Dr. Rieth (AMGEN):** Guten Morgen. Entschuldigen Sie bitte meine schlechte Stimme, aber mich haben die Viren erwischt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist im Moment weit verbreitet. Es gibt kein Medikament, das dagegen hilft. Daran sollten Sie mal forschen.

**Herr Dr. Rieth (AMGEN):** Daran forschen wir noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Wenn Sie damit kommen, haben Sie hier einen guten Zusatznutzen.

**Herr Dr. Rieth (AMGEN):** Ja, würde ich auch kaufen. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über den Zusatznutzen von Carfilzomib in der Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten G-BA-Nutzenbewertung und der zugehöri-

gen Stellungnahmen zu diskutieren. Dieser Anhörung liegen die Daten aus der sogenannten ENDEAVOR-Studie zugrunde, in der die Kombination von Carfilzomib mit Dexamethason allein untersucht wurde.

Zuerst möchte ich gerne meine Kollegen bei AMGEN kurz vorstellen: Frau Lebioda zu meiner Rechten hat die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert. Herr Dr. Michailov ganz rechts und Herr Ikenberg auf der linken Seite vertreten die Abteilung Marktzugang. Mein Name ist Dr. Achim Rieth; ich bin der ärztliche Leiter der medizinischen Abteilung im Bereich Hämatologie/Onkologie bei AMGEN.

Für die nachfolgende Diskussion zum Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom in Kombination mit Dexamethason sind für uns folgende Aspekte unseres Arzneimittels besonders bedeutsam: erstens die bereits in der Interimsanalyse gezeigte Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit, zweitens die statistisch signifikante und klinisch relevante Verdopplung des progressionsfreien Überlebens und drittens – das hatten Sie angesprochen – die deutliche Reduktion der schweren peripheren Neuropathien.

Bevor ich diese Aspekte weiter vertiefe, möchte ich in aller Kürze einige Informationen zur Erkrankung rezidiviertes refraktäres Myelom, zu ihrer Behandlung und unserem Medikament Carfilzomib geben. Die Erkrankung multiples Myelom ist eine seltene, besonders schwere und in der Regel nicht heilbare Krebserkrankung des Immunsystems. In immer kürzeren Abständen wiederkehrende Rezidive, Rückfälle, und eine zunehmende Refraktärität, das heißt, eine Resistenz gegenüber aktuell verfügbaren Therapien, führen zu einer zunehmenden psychischen Belastung, Verschlechterung der Lebensqualität und letztlich leider zum Tod.

Primäres Ziel der Therapie ist eine Verzögerung der Krankheitsprogression und die Verlängerung der Überlebenszeit. In der Rezidivtherapie werden die Zweifachkombinationen aus Bortezomib oder Lenalidomid jeweils in Kombination mit Dexamethason eingesetzt. Beide Regime zeigen aber deutliche Limitationen in ihrer Wirksamkeit und auch Verträglichkeit. Zudem stehen Patienten seit Kurzem auch Dreifachkombinationen für die Rezidivbehandlung zur Verfügung, zum Beispiel die Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason. Diese können jedoch insbesondere bei Patienten, die für eine lenalidomidhaltige Behandlung nicht infrage kommen, nicht eingesetzt werden. Daher besteht weiterhin ein großer medizinischer Bedarf für effektivere und gleichzeitig gut verträgliche lenalidomidfreie Therapiekombinationen, die sich durch sehr hohe Ansprechraten, eine Verlängerung des progressionsfreien und auch des Gesamtüberlebens auszeichnen und die Lebensqualität bewahren beziehungsweise verbessern können.

Carfilzomib ist ein Proteasominhibitor der nächsten Generation und zeigt eine direkte antitumorale Wirkung auf Myelomzellen. Hierbei unterscheidet sich Carfilzomib maßgeblich von Bortezomib, einem ebenfalls zugelassenen Proteasominhibitor, und zwar durch eine hochselektive und irreversible Hemmung der Proteasomen und dadurch verbesserte antitumorale Aktivität. Die spezifische Hemmung der Proteasomen blockiert wichtige Funktionen der Myelomzelle und induziert dadurch ihren Tod. Andere Enzyme werden von Carfilzomib nicht beziehungsweise nur minimal gehemmt, was auch als Erklärung für das in vielen Studien beobachtete deutlich geringere Auftreten peripherer Neuropathien im Vergleich zu Bortezomib gilt. Dies trifft auch für die Studie ENDEAVOR zu, die Grundlage für die Zulassungserweiterung ist und anhand derer die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib bei vorbehandelten Myelompatienten erfolgte.

Bei ENDEAVOR handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bei 929 Patienten prüfte. Die im Vergleichsarm eingesetzte Kombination aus Bortezomib und Dexamethason gilt in Deutschland als gut wirksame Therapie und erlaubt daher eine direkte Übertragung

der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag. Ich möchte im Folgenden kurz auf die überzeugenden klinischen Ergebnisse dieser bereits im Dezember 2015 mit *Lancet Oncology* publizierten Kopf-an-Kopf- beziehungsweise Head-to-Head-Studie eingehen.

Bereits im Datenschnitt bei der ersten Interimsanalyse zeigte sich in dieser Studie, dass Patienten, die mit Carfilzomib behandelt wurden, ein um 20 Prozent geringeres Risiko hatten zu versterben. Obwohl es sich bei den vorliegenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben noch nicht um die finale Analyse handelt, war bereits ein deutlicher Vorteil zugunsten von Carfilzomib zu verzeichnen. Die Therapie mit Carfilzomib ermöglichte es zudem, das progressionsfreie Überleben im direkten Vergleich mit Bortezomib um 9,3 Monate auf 18,7 Monate zu verdoppeln. Eine derartige Verbesserung konnte im direkten Vergleich von aktuell in der Rezidivsituation zugelassenen Zweifachkombinationen bisher nicht erreicht werden.

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib zeigte sich darüber hinaus auch im Gesamtansprechen und insbesondere in einer verbesserten Tiefe der Remission. So erreichten Patienten unter Carfilzomib mehr als doppelt so häufig eine komplette oder stringente komplette Remission, was mit einer günstigeren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens verbunden war. Des Weiteren wurde auch die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie signifikant verlängert.

Aus unserer Sicht sind diese Endpunkte – progressionsfreies Überleben, Ansprechen und Ansprechdauer, Zeit bis zur Einleitung der nächsten Myelomtherapie – für die Patienten mit einem rezidierten Myelom äußerst relevant, zumal sie in einer Head-to-Head-Studie im direkten Vergleich zu einer etablierten Therapie mit einem Proteasominhibitor erzielt wurden. Sie untermauern daher den von uns dargestellten beträchtlichen Zusatznutzen.

Neben einer Verbesserung der Lebensqualität unter Carfilzomib mit hoher klinischer Relevanz war insbesondere beachtlich, dass periphere Neuropathien generell deutlich seltener auftraten. Periphere Neuropathien sind eine bekannte, schlecht behandelbare und teilweise irreversible Folge der Therapie mit Bortezomib. Symptomatische periphere Neuropathien, also solche vom Schweregrad größer gleich zwei, wurden unter Carfilzomib fünfmal seltener beobachtet. Neuropathien vom CTC-Grad größer gleich drei, die definitionsgemäß das tägliche Leben beeinträchtigen, waren viermal seltener. Die Verringerung des Risikos peripherer Neuropathien ist für die Patienten von großer Bedeutung, da diese mit Sensibilitätsstörungen, Missempfindungen und/oder Schmerzen einhergehen und zu erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten bis hin zu einer Paralyse, kompletter Unselbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit führen können. Für die Patienten bedeutet die nachgewiesene signifikante Reduktion der Rate peripherer Neuropathien unter Carfilzomib eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität; sie stellt einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Zusammenfassend erfüllt die Kombination aus Carfilzomib und Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom die initial geforderten Vorgaben für eine effektivere und gleichzeitig gut beziehungsweise sogar besser verträgliche lenalidomidfreie Therapiekombination. Zwar stehen Patienten seit Kurzem auch neue Dreifachkombinationen für die Rezidivbehandlung zur Verfügung; diese können jedoch insbesondere bei Patienten, für die eine lenalidomidhaltige Behandlung nicht infrage kommen, nicht eingesetzt werden. Diese therapeutische Lücke kann die Kombination aus Carfilzomib und Dexamethason füllen.

Carfilzomib eröffnet Patienten mit rezidiertem/refraktärem multiplem Myelom im direkten Vergleich mit der Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason insbesondere eine Chance auf Verlängerung des Überlebens, doppelt so lang anhaltende Krankheitsfreiheit und eine klinisch relevante Reduktion des Risikos für eine therapieinduzierte periphere Neuropathie. Aus unserer Sicht stellt Carfilzomib einen bedeutenden Fortschritt und Gewinn für die Behandlung von Patienten mit

rezidiviertem multiplen Myelom dar, und daher ist sein Zusatznutzen auch in Kombination mit Dexamethason allein als beträchtlich einzustufen.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns wichtigsten Punkte vorzutragen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen allen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rieth. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Von der DGHO wurde ja angesprochen, dass es wünschenswert gewesen wäre, Informationen zu den Nachfolgetherapien zu bekommen. Also erst einmal die Frage: Gibt es solche Informationen überhaupt, und können Sie sie liefern?

Die zweite Frage, die sich uns jetzt hier in dieser Behandlungssituation mit einer sehr, sehr langen Überlebenszeit und immer wieder nachfolgenden, eventuell auch sehr potenten Therapien stellt, ist aber, welchen Stellenwert diese Ergebnisse dann hätten, wenn man diese Information hätte, und ob der Endpunkt OS, wie wir ihn bislang eigentlich kennen, zum Beispiel beim Lungenkarzinom, eigentlich in dieser Anwendung noch ein solch harter Endpunkt ist oder ob man ihn aufgrund der Nachfolgetherapien, die sich dann eben in den Krankheitsverläufen ergeben, eigentlich noch als diesen harten Endpunkt heranziehen kann. – Das sind eigentlich Fragen an den pU und an Herrn Wörmann.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die erste Vorbemerkung ist: Wir freuen uns, dass eine Firma sich getraut hat, überhaupt einmal einen Head-to-Head-Vergleich zu machen. Wir haben ja viele Substanzen, die alle parallel mit Placebo und mit irgendetwas verglichen wurden, die eigentlich in dieselbe Gruppe gehören. Dass sich hier bei dem Proteasom-inhibitor jemand getraut hat, Bortezomib gegen Carfilzomib zu führen, ist erst einmal grundsätzlich positiv.

Der Punkt, den Sie anmerken, kam von unserer Seite aus folgendem Grund: Es gibt ja einen marginal signifikanten Unterschied bei der Gesamtüberlebenszeit, 0,053 und dann muss man gucken, wie wertvoll das ist. Aufgrund dessen, dass wir inzwischen Substanzen haben, die Sie hier zugelassen haben, also hier bewertet haben – neben Panobinostat und Pomalidomid haben wir inzwischen Elotuzumab und Daratumumab; das Neuste ist Ixazomib –, also fünf Substanzen, die alle eine deutliche Verlängerung der progressionsfreien Zeit und vielleicht auch des Gesamtüberlebens bewirken, haben wir das extra so angemerkt, dass die nachfolgenden Therapien natürlich potenziell von hoher Bedeutung sind, weil wir da eine erhebliche Ungleichgewichtigkeit haben.

Ich bin aber völlig Ihrer Meinung: Wir sehen inzwischen, dass diese Patienten sieben bis zehn Jahre leben. – Sie dürfen das noch einmal bestätigen. – Herr Knop ist ja einer der Myelomspezialisten. Wir sehen, dass sie doppelt so lange leben wie früher, und das ist genau der Punkt, den Sie machen: Irgendwann wäscht sich der Effekt heraus, weil ganz andere Faktoren hineinkommen. Deswegen glaube ich auch, dass Gesamtüberleben hier nur einer der Faktoren ist. Ich glaube, wir müssen es immer beobachten; aber ich glaube inzwischen auch nicht mehr, dass das der entscheidende Punkt sein darf, weil er viel zu sehr verwischt, verwässert oder durch viele andere Faktoren außer dem beeinflusst wird, was am Anfang passiert, hier in diesem Falle Carfilzomib. – Ja, ich sehe den Punkt genauso.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht ergänzend Herr Professor Knop?

**Herr Prof. Dr. Knop (DGHO):** Ich kann mich nur anschließen. Wir haben natürlich keine systematischen Untersuchungen, was Folgetherapien auf eine definierte Vortherapie auslösen. Aber dass man überhaupt eine Tendenz zugunsten des verbesserten Gesamtüberlebens sieht, zeigt natürlich einerseits die Potenz des hier experimentellen Regimes aus Carfilzomib und Dexamethason, und es zeigt sicherlich auch, dass zumindest keine Patienten in irgendeiner signifikanten Art und Weise in einen schlechteren Zustand gebracht werden und sie also für weitere Folgeregime offensichtlich sehr, sehr gut tauglich sind und sehr breit behandelt werden können. Eine systematische Erfassung wäre natürlich die ideale Welt; aber durch die Vielzahl laufender Studien, durch die mittlerweile kaum mehr zu überblickende Vielzahl an Kombinationen, wird es natürlich mit jeder weiteren Welle an klinischen Studienangeboten noch schwieriger und noch komplexer, da irgendwelche Kreuzabhängigkeiten zu erfassen.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte in diesem Zusammenhang auch noch einmal auf das Konzept zu sprechen kommen, das Sie ja eigentlich auch schon in früheren Bewertungen oder Stellungnahmen zum multiplen Myelom vorgeschlagen haben, dieses PFS plus, und darum bitten, dass Sie uns noch einmal genau erläutern, was Sie darunter verstehen. Wir wiederholen uns hier, aber ich denke, wir sind auch in einem gewissen Lernprozess: Wir haben in diesem Jahr sechs Verfahren zum multiplen Myelom – demnächst kommen dann auch noch weitere Kombinationen mit den Antikörpern, so dass wir uns auch weiterhin damit werden beschäftigen müssen –, und die Überlebenszeiten werden immer länger. Also müssen wir irgendwie damit umgehen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die kritische Frage, die wir in vielen Runden hinsichtlich des multiplen Myeloms, aber auch schon in Bezug auf solide Tumoren diskutiert haben, ist: Reicht uns ein reiner laborchemischer Progress, um Progress wirklich zu definieren, oder reicht uns ein bildgebender Progress dazu? Beim multiplen Myelom ist es eben ein Laborprogress.

Der kritische Punkt, den wir hier sehen, besteht darin, dass es formal Patienten gibt, die erneut einen Anstieg ihres Paraproteins haben, aber trotzdem unter dem Progress besser drauf sind als vor Beginn der Therapie. Das heißt, wir messen schon, dass langsam wieder das Eiweiß schlechter wird, und trotzdem geht es ihnen – Fatigue, Anämie – deutlich besser. Das heißt, die Feststellung des Progresses ist wichtig für Studien; aber das heißt nicht automatisch, dass wir auch die Therapie sofort ändern. Deswegen haben wir PFS plus gesagt, für den Zeitpunkt, wenn der Patient symptomatisch wird oder eine andere Therapie eingeleitet wird. Deswegen halten wir den Parameter „Zeit bis zur nächsten Therapie“ für höchst relevant, weil über „Zeit bis zur nächsten Therapie“ einmal eindeutig Progress hineinkommt, aber auch ein Grund, etwas zu ändern, und das geht eben über den reinen Anstieg eines Laborparameters hinaus, obwohl wir es in Studien natürlich erst einmal so definieren müssen, damit wir es sauber haben.

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

**Frau Teupen:** Wir haben Fragen zur Lebensqualität, wie Sie sich denken können. Sie haben ja erfreulicherweise mehrere Instrumente eingesetzt. Vielleicht können Sie noch einmal etwas dazu sagen – es gab ja auch ein bisschen Kritik daran –, wie die Nutzenbewertung mit den Ergebnissen umgeht. Vielleicht können Sie auch noch etwas zu den MIDs und zu den Daten zu Woche zwölf sagen. Dann gibt es noch eine Frage, die aus unserer Sicht auch nicht uninteressant wäre: Sie haben

ja bei den drei Instrumenten ausgewählte Skalen erhoben. Was war die Rationale dafür, nur diese darzustellen, oder haben Sie alle erhoben? Das würde uns noch interessieren.

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

**Herr Ikenberg (AMGEN):** Zunächst einmal haben Sie allgemein gefragt, welche Lebensqualität erhoben wurde. So, wie Sie richtig angedeutet haben, sind zum einen allgemeine, in der Onkologie validierte und eingesetzte Fragebögen verwendet worden, zum anderen für das multiple Myelom spezifische. Was wir sehen, sind über diese verschiedenen Fragebögen und deren Subskalen hinweg konsistent vorteilhafte Ergebnisse zugunsten von Carfilzomib. Hierbei wurden zum einen die Ergebnisse dargestellt, wie sie im klinischen Analyseplan vorab spezifiziert waren, und darüber hinaus wurden entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung noch Responderanalysen nachgereicht, die im Einklang mit den Ergebnissen der klinischen Studie einen Vorteil gezeigt haben.

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

**Frau Dr. Sixtensson:** Genau zu diesen Lebensqualitätsdaten habe ich eine Rückfrage. Sie stellen im Dossier dar, dass Sie die Lebensqualität alle vier Wochen in beiden Armen erhoben haben, aber nur alle zwölf Wochen eine Darstellung der Lebensqualität als relevant ansehen. Das sind genau diejenigen Messzeitpunkte, an denen sich die beiden Therapiezyklen in den Armen überschneiden, das heißt, Tag eins des nachfolgenden Zyklus. Mich würde nun interessieren, warum Sie es als relevant erachten, in Ihre statistischen Modelle und Analysen alle Daten einfließen zu lassen, obwohl Sie sagen, dass nur zu den sich überschneidenden Messzeitpunkten valide Aussagen möglich sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Sixtensson. – Herr Ikenberg.

**Herr Ikenberg (AMGEN):** Es ist in der Tat so, dass bei unseren Analysen, und zwar sowohl bei den präspezifizierten als auch bei den posthoc für die Nutzenbewertung durchgeführten, alle Messzeitpunkte berücksichtigt wurden. Nach unserer Auffassung ist genau dies das Valide, dass wir all das, was wir an Beobachtungen gemacht haben – das war die Messung alle vier Wochen –, in unsere Auswertung einschließen. Würden wir diese Messzeitpunkte nur auf jene reduzieren, die eine Überlappung des ersten Tages eines jeweiligen Therapiezyklus haben, würde sich die betrachtete Anzahl an Messzeitpunkten auf ein Drittel reduzieren. Daher haben wir uns dazu entschlossen, alle Messzeitpunkte in die Analysen einzuschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das als Antwort? Oder Nachfrage? – Nachfrage, Frau Sixtensson.

**Frau Dr. Sixtensson:** Wie schätzen Sie dann die Messzeitpunkte unter einer Chemotherapie im Kontrollarm ein? Ich frage dies, weil nur im Kontrollarm die Lebensqualität unter einer Chemotherapie gemessen wird, während im Verum-Arm, also unter Carfilzomib, die Messung der Lebensqualität stets nach einem abgeschlossenen Therapiezyklus, nach einer Pause von dem Medikament, durchgeführt wurde. Sehen Sie da potenzielle Verzerrungsmöglichkeiten?

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

**Herr Ikenberg (AMGEN):** Wir haben keine Anhaltspunkte und auch keine Evidenz dafür vorliegen, dass es hier zu Verzerrungen kommen sollte. Daher gehen wir davon aus, dass eine valide Aussage aufgrund aller Messzeitpunkte möglich ist.

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

**Herr Dr. Carl:** Eine Frage zur Polyneuropathie: Haben Sie diese Patienten länger verfolgt, und können Sie etwas zur Reversibilität sagen?



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet darauf? – Herr Rieth.

**Herr Dr. Rieth (AMGEN):** Wir haben die Neuropathie als Nebenwirkung im Schweregrad erhoben, und es hat sich ja gezeigt, dass im Carfilzomib-Arm eine deutlich geringere Anzahl an Neuropathien mit einem Grad größer gleich zwei oder größer gleich drei insgesamt kumulativ aufgetreten ist. Besonders interessant war auch der Verlauf in den ersten Monaten. Auch in den ersten sechs Monaten war der Unterschied sehr ausgeprägt; auch das haben wir analysiert. Vielleicht noch zu Ihrer Frage: Wir haben auch eine Zeitadjustierung nach Expositionszeit durchgeführt. Auch da ist der Unterschied hoch signifikant, also ein sehr konsistenter Effekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frage, Herr Dr. Carl.

**Herr Dr. Carl:** Aber zur Reversibilität nach Absetzen oder unter längerer Behandlung haben Sie keine Daten?

**Herr Dr. Rieth (AMGEN):** Dies wurde jetzt nicht systematisch nachgeschaut. Es ist nur eben bekannt, dass diese peripheren Neuropathien größtenteils irreversibel sind. Aber es wurde in der Folgezeit jetzt nicht nachbeobachtet, weil ja dann auch zum Teil neue Therapien anstanden, die möglicherweise auch weitere Nebenwirkungen induzieren. Aber ich denke, dazu können vielleicht auch die hier anwesenden Experten Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er hat sich schon gemeldet. – Ergänzend Herr Professor Knop, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Knop (DGHO):** Ich glaube, man kann festhalten, dass unter Carfilzomib/Dexamethason eine deutlich längere Behandlungsdauer realisiert werden konnte. Die beiden Arme waren ja als kontinuierliche Therapie ausgelegt, und die Exposition gegenüber Carfilzomib/Dexamethason war deutlich länger. Das heißt, das, was man sozusagen aus dem Bauch erwarten würde, dass die kumulative Inzidenz deutlich ansteigt, scheint tatsächlich nicht so zu sein. Das heißt, die Tolerabilität ist offensichtlich definitiv nicht schlechter als bei Bortezomib, und deshalb würde ich unterstellen – dies zeigen eigentlich auch unsere Erfahrungen zum einen mit den Studienpatienten und zum anderen jetzt die ersten Erfahrungen in der zugelassenen Situation –, dass der Schweregrad geringer und auch die Rückbildungsrate tendenziell besser ist als unter Bortezomib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller und dann Frau Teupen.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch einmal eine Frage an die medizinischen Experten zu den Messzeitpunkten der Lebensqualität. Bei einer klassischen Chemotherapie stellt man sich ja vor, dass es Patienten, die gefragt werden, während sie unter Therapie sind, eher schlechter geht als solchen, die man nach einer längeren Pause danach befragt, wenn zumindest die Neutropenie vorbei ist. Wie ist das hier, bei diesen Therapien, wie sind da Ihre Erfahrungen? Geht es den Patienten also dann sehr viel schlechter, während sie direkt unter Therapie stehen, zu Beginn der Therapie, schlechter als in einer Therapiepause? Wie sind da die Verläufe?

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

**Herr Professor Dr. Knop (DGHO):** Wir sprechen hier über Nicht-Chemotherapieregime; also ist es ja quasi vom Nebenwirkungsprofil her sowieso deutlich besser verträglich. Das heißt, insbesondere die frühen Toxizitäten – Nausea, Emesis – spielen natürlich eine deutlich geringere Rolle. Meines Erachtens kann man nicht sagen, dass direkt unter der Applikation mehr Nebenwirkungen zu erwarten sind. Im Gegenteil kann man sagen, das Applikationsschema unter Carfilzomib/Dexamethason ist ja eigentlich unbequemer, weil die Patienten im Vier-Wochen-Intervall jeweils an zwei aufeinander fol-

genden Tagen dreimal kommen müssen. Das heißt, auch hier wäre es wieder sehr suggestiv gewesen, zu denken, dass es den Patienten allein durch den größeren Aufwand, durch das größere Delta eher schlechter gehen müsste. Aber ich glaube, weil das eine andere Substanzklasse ist, ist das Ausmaß der akuten Nebenwirkungen deutlich geringer als unter einer konventionellen Chemotherapie, und das, was sich eben auch im Nebenwirkungsprofil unter dem experimentellen Arm reflektiert, übersetzt sich da so. Ich halte dies also durchaus für eine reale Abbildung, und deshalb sind auch die Messpunkte zulässig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** War das okay, Frau Dr. Müller?

**Frau Dr. Müller:** Das war genau das, was relevant war, denke ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen und dann Herr Kulig.

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine Nachfrage zu meiner Frage von vorhin. Ich war nicht ganz sicher, ob Sie darauf geantwortet haben, warum Sie welche Skalen gewählt haben, auch wenn sie präspezifiziert waren. Bei dem QLQ-MY20 sind es ja 20 Fragen, und soweit ich es sehen kann, sind wohl nur zwei Subskalen ausgewählt worden. Vielleicht können Sie noch kurz sagen, wieso dies geschehen ist.

**Herr Ikenberg (AMGEN):** Es ist in der Tat so: Auch hier handelt es sich wiederum um eine Präspezifizierung, welche der Subskalen ausgewertet wurden. Diese Auswahl fußt auf der Erfahrung und einer Relevanzeinschätzung zum Zeitpunkt der Erstellung des statistischen Analyseplans, welche dieser Subskalen für Patienten mit dem multiplen Myelom besondere Relevanz haben. Konsistent zu dem klinischen Studienplan haben wir dann für all jene Subskalen die Darstellung im Dossier vorgenommen und die weiteren Analysen – die Responderanalysen, die hier noch zusätzlich durchgeführt wurden – dann auch konsistent dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Teupen? – Nachfrage.

**Frau Teupen:** Wie haben Sie das entschieden – ich habe es nicht ganz mitgekriegt –, welche das sind, welche relevant sind?

**Herr Ikenberg (AMGEN):** Die Entscheidung erfolgte jetzt nicht im Zuge dieser Dossiererstellung, sondern sie erfolgte im Zuge der Erstellung des klinischen Analyseplans. Nach unserem Kenntnisstand ist durch die die Studie betreuenden Ärzte und natürlich dann auch durch das Unternehmen die Entscheidung getroffen worden, welche der Subskalen für diese Indikation relevant sind.

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

**Frau Teupen:** Herr Professor Wörmann, sehen Sie das auch ähnlich?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Meines Erachtens ist das Entscheidende, dass trotzdem der Myelom-Fragebogen verwendet worden ist. Der QLQ-MY20 ist dazu verwendet worden. Man hat also nicht nur den EQ5D-VAS genommen oder den allgemeinen Fragebogen Lebensqualität, sondern man hat den spezifischen Myelom-Bogen genommen, und das ist meines Erachtens korrekt. Das passt auch dazu, dass eine Reihe von deutschen Zentren sehr aktiv bei dieser Studie dabei war. Aber der Myelom-Bogen ist vorher als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität festgelegt worden.

**Frau Teupen:** Aber da sind ja nur zwei Skalen herausgenommen worden. Er ist ja quasi insgesamt für das Myelom insgesamt validiert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Da müssen Sie die Firma noch weiter grillen.

(Heiterkeit)

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

**Herr Kulig:** Ich habe auch noch einmal eine Nachfrage zur Lebensqualität. Sie haben ja vorhin gesagt, Sie haben auch Responderanalysen gemacht, die in Ihrem Sinne auch gut ausgefallen seien. Noch einmal eine Nachfrage zur Art der Analyse: Es gab ja eine Response-Schwelle Verschlechterung um zehn Punkte. Wenn das einmal eingetreten ist, haben Sie dieses Ereignis, also eine Response, fortgeschrieben. Es gab ja im Verlauf der Studie doch relativ viele Missings, weil das nicht mehr erhoben wurde. Zum Beispiel bei Progress, bei Therapieabbruch und aus anderen Gründen sind Lebensqualitätsdaten nicht weiter erhoben worden. Ist denn die Annahme gerechtfertigt, dass die Response sich nicht mehr ändert, auch wenn die Daten nicht erfasst sind, beispielsweise wegen Therapieabbruch? Man könnte sich vielleicht auch einen Abbruch aus folgendem Grund vorstellen: Weil Nebenwirkungen weniger sind, steigt vielleicht gegebenenfalls die Lebensqualität, jetzt einmal unberücksichtigt gelassen, ob dann doch eine Folgetherapie gemacht werden muss. Ist diese Annahme also gerechtfertigt? Ich frage dies, weil, wie gesagt, gegen den späteren Erhebungszeitpunkt die allermeisten Patienten ja nicht mehr erhoben worden sind, sondern das einfach fortgeschrieben worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Michailov bitte.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Das ist eine berechtigte Frage. Tatsächlich ist es so, dass wir beim multiplen Myelom und insbesondere bei diesen Fällen eigentlich mit einer Abnahme der Lebensqualität im Verlaufe der Studie rechnen. Das zeigen auch die Daten, die wir präsentiert haben, auch in der Stellungnahme, dass die Lebensqualität im Verlauf natürlich deutlich abnimmt. Tatsächlich ist auch hier die Annahme getroffen worden – Bei Response-Analysen müssen Sie eine Annahme treffen: Wie gehen Sie mit den Patienten um, zu denen keine Daten vorliegen? Eine Methode ist die sogenannte LOCF-Methode, die ja in der Vergangenheit eine Standardmethode war, dass dann, wenn tatsächlich ein bestimmter Schwellenwert unterschritten wird, diese Beobachtung dann bei fehlenden Werten fortgeschrieben wird. Das ist eine Standardmethode, die eingesetzt wird. Das haben wir hier auch entsprechend gemacht.

Wir sind zum Beispiel bei denjenigen Analysen anders vorgegangen, bei denen wir das MMRM-Modell genutzt haben. Das ist nämlich mittlerweile das Standardmodell für solche Analysen, weil man festgestellt hat, dass dieses Modell die Realität noch besser abbildet, weil dort natürlich alle Messungen eingehen. Bei den Responderanalysen war das nicht möglich; da ging es um das LOCF-Verfahren, da rechnet man nicht mit Modellen. Bei der anderen Darstellung, die wir aber auch im Dossier haben, haben wir das MMRM-Modell benutzt, und das ist eben auch das Modell, das entsprechend auch anhand der Einzelverläufe und der Werte der Patienten noch einmal fortschreibt, wie denn der natürliche Verlauf dieser Patienten sein würde. Das ist das Modell, was auch heutzutage standardmäßig von Zulassungsbehörden gefordert wird und auch akzeptiert ist.

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

**Herr Kulig:** Gut, dass Sie das auch noch einmal erwähnt haben, genau. Sie haben ja für kontinuierlich skalierten Variablen dieses MMRM-Modell genommen. Das ist sehr charmant; man kann das sehr schön den Computer rechnen lassen, egal, wie viele Missings. Die Frage ist natürlich immer, ob das Modell auch dann noch valide ist, wenn sehr viele Missings auftreten.

Meine Frage aber ist: Solche ähnlichen Modelle gibt es auch bei dichotomen Variablen, wie eine Response ist. Sie sagen ja, für kontinuierlich skalierte Variable ist dies ein valides, gängiges Modell; das ist dieses MMRM. Aber solche Dinge gibt es auch für dichotome Variablen. Deswegen war meine Frage, warum Sie dieses Modell, das ich eingangs beschrieben habe, gewählt haben.

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

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Sie meinen jetzt, wieso wir nicht zum Beispiel ein dichotomes Modell für die Response gewählt haben, Response ja oder nein?

**Herr Kulig:** Genau.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Wie gesagt, in diesem Fall handelt es sich nach unserer Einschätzung eben um eine sich zunehmend verschlechternde Lebensqualität bei diesen Patienten. Deswegen ist es nach unserer Einschätzung im Prinzip eigentlich eine valide Annahme, dass diese Lebensqualität, wenn einmal die Schwelle von zehn Punkten unterschritten ist, per se auch im Verlauf der Erkrankung, die ja dann letzten Endes auch mit immer stärkeren Symptomen einhergeht, teilweise auch dann mit neuen Therapien, die aber ebenfalls mit Nebenwirkungen assoziiert sind, zunehmend schlechter wird, einfach zu sagen, wir betrachten hier die LOCF-Methode.

**Herr Kulig:** Kommentar: Das wäre ja dann das Gleiche, wie wenn Sie beim MMRM, also bei den kontinuierlich skalierten Variablen, auch einmal Last Observation Carried Forward machen würden. Das ist ja auch nichts anderes; aber es gibt für das andere auch Modelle. Warum Sie da eine unterschiedliche Herangehensweise wählen, ist mir weiterhin unklar.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Vielleicht kann ich darauf kurz antworten. Uns sind eigentlich für Responderanalysen die anderen Modelle nicht so geläufig; meines Wissens sind sie auch nicht so akzeptiert. Man muss ja letzten Endes immer überlegen: Um welche Erkrankung handelt es sich, und wie würde der natürliche Verlauf dieser Patienten aussehen? Dieser Annahme folgend, haben wir dann entsprechend die LOCF-Methode gewählt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Wenzel-Seifert und dann Frau Dr. Müller. – Nein. – Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur noch einmal eine ganz kurze Rückfrage an den Unternehmer zu dem Last Observation Carried Forward, weil Sie ja gesagt haben, das war eigentlich das Standardmodell. Sehen Sie das so, dass es das Standardmodell war, unabhängig davon, ob man von einer Verschlechterung oder von einer Verbesserung ausging? Also, meiner Kenntnis nach hat man doch immer die Voraussetzungen – Sie haben es ja eben selbst gesagt – geprüft, die eigentlich im engeren Sinne ja eher nicht gegeben sind, weil man von einer Verschlechterung der Lebensqualität ausgeht. Würden Sie das also wirklich so vertreten, dass das das Standardmodell war, egal, unter welcher Annahme?

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

**Frau Dr. Müller:** Ich kenne es eher so, dass man das dann anwendet, wenn man eigentlich von einer Verbesserung ausgeht; dann ist Last Observation Carried Forward eigentlich eine konservative Schätzung, und hier ist es ja eigentlich das Gegenteil.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Nein. Ich stehe nach wie vor dazu, dass das eben ein Standardmodell ist. Natürlich hängt es immer davon ab, wie die Verläufe sind, wie Sie selber beschrieben haben. Das heißt, wenn die Erkrankung tatsächlich im Verlauf auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht, dann wäre es natürlich falsch anzunehmen, dass ein schlechterer Wert fortgeschrieben werden müsste. Wenn die Annahme aber ist, dass die Lebensqualität über die Zeit nicht besser wird, sondern eher schlechter, was ja hier vorliegt, dann ist aus meiner Sicht die konservativere Vorgehensweise, zu sagen: Okay, der letzte Wert ist derjenige, der dann am konservativsten ist, weil dann ja letzten Endes der Abfall fortgeschrieben wird. Aber das ist natürlich eine methodische Frage. Aber Sie haben recht: Das hängt letzten Endes immer von den einzelnen Verläufen ab, um da auch eine valide und statistisch wertvolle Aussage treffen zu können.

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

**Frau Dr. Müller:** Entschuldigung, dass ich noch einmal ganz kurz nachhake. Aber ich habe das bisher genau andersherum interpretiert. Für mich wäre eine konservative Schätzung, wenn ich mit einer Verschlechterung rechne, auf keinen Fall etwas, bei dem ich etwas fortschreibe. Das wäre eine antikonservative Schätzung. Also, ich kann im Moment nicht folgen: Wenn ich ein Ergebnis fortschreibe und eigentlich weiß, es wird schlechter, dann überschätze ich doch den Effekt. Das ist doch keine konservative Schätzung, oder ich habe jetzt etwas falsch verstanden. Vielleicht ist es auch ein Missverständnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Sie haben nichts falsch verstanden. Es kommt nur darauf an, wie man konservativ definiert. Ich habe gesagt, hier wird etwas linear fortgeschrieben, von dem ich weiß, dass es mit zunehmendem Verlauf ein Delta zwischen der linearen Fortschreibung und der tatsächlichen Entwicklung gibt; etwas, das ich, aus welchen Gründen auch immer, nicht mehr erheben kann, aber damit – absolut korrekt – wird eigentlich die Wirkung überschätzt; das muss man einfach sehen. Aber es mag ja sein, dass das konservativ heißt; es wird ja an vielen Stellen darüber gestritten, was konservativ ist.

Herr Michailov, bitte, zum letzten Mal. Aber richtig ist: Sie ziehen das linear fort und wissen aber, dass Lebensqualität dann im fortschreitenden Erkrankungsstadium trotzdem unter die fortgeschriebene Kurve absackt.

**Herr Dr. Michailov (AMGEN):** Ja. – Wie gesagt, ich glaube, das Missverständnis, das hier vorliegt, ist Folgendes: Konservativ betrachtet, ist natürlich die Frage, welchen Arm man betrachtet. Wenn Sie die Verum-Therapie betrachten, es dort sehr viele fehlende Werte gibt und Sie eine Verschlechterung haben, dann wäre das natürlich das Gegenteil von konservativ. Wenn Sie den Vergleichsarm betrachten, dann wäre es natürlich eine konservative Herangehensweise.

Tatsächlich ist es so: Es geht im Endeffekt um Folgendes: Wir haben eine Erkrankung, bei der letzten Endes die Lebensqualität zunehmend schlechter wird. Natürlich haben Sie aber nur eine begrenzte Datenmenge zu jedem der betrachteten Zeitpunkte, weil die Patienten ja später keine Bögen mehr ausgefüllt haben. Nun ist natürlich die Frage: Wie geht man mit diesen Missings um? Wenn tatsächlich davon ausgegangen werden kann, dass die Lebensqualität dieser Patienten schlechter wird, in beiden Armen aber eine ausgeglichene Missing-Quote vorliegt, dann, so denke ich, ist die Verzerrung

sehr gering; denn das ist dann immer eine Frage der Annahme. Tatsache ist, dass die Frage am Ende des Tages eigentlich ist – das ist ja auch die Betrachtungsweise bei Responderanalysen; deswegen haben wir auch die „Zeit bis zur Response“ betrachtet –, bei welcher Gruppe es schneller zu einer Verschlechterung kommt. Dies haben wir in unseren Daten präsentiert.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe jetzt noch eine andere Frage, nicht zur Lebensqualität, sondern zu der Zykluslänge beziehungsweise der Anzahl der Zyklen im Vergleichsarm mit Bortezomib. Da ist ja, damit man die Behandlungsdauer angleicht, über die in der Fachinformation empfohlene Anzahl von acht Zyklen hinaus behandelt worden. Also, im Median waren es dann acht; aber es sind offensichtlich einige dabei, die länger behandelt worden sind. Da ist eigentlich eine Frage an die DGHO: Sehen Sie das kritisch? Sie haben gelobt oder hervorgetan, dass es eine Head-to-Head-Studie ist. Aber an dieser Stelle gab es ja ein methodisches Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das, Herr Knop oder Herr Wörmann? – Herr Professor Knop, bitte.

**Herr Prof. Dr. Knop (DGHO):** Wir kennen ja aus unterschiedlichen anderen Studien, häufig Primärtherapiestudien, den Ansatz, dass man mit einer Therapie, die man unbefristet geben kann, also über eine fixierte Zykluslänge, bei Patienten bessere Ansprechraten und bessere Ansprechdauer sieht. Da gibt es ja auch einige retrospektive Metaanalysen.

Ich glaube, unter diesem Aspekt wurde die Studie aufgesetzt, indem man sagte: Man hat eine Substanz, die man eben nicht nur über eine bestimmte Zykluslänge geben kann, nämlich das Carfilzomib – dadurch, dass keine signifikante kumulative insbesondere Neurotoxizität auftritt –, und hat damit das Potenzial, Patienten länger krankheitsfrei oder unter einer guten Krankheitskontrolle zu halten. Dann musste man natürlich irgendeine Entscheidung zugunsten des Standardarms treffen, und deshalb ist man aus der Befristung der Zykluszahl herausgegangen und halt im Endeffekt wieder bei der maximalen Zykluszahl oder den tatsächlich gegebenen medianen Bortezomib-Zyklen herausgekommen. Da muss man natürlich immer den einen Arm so nehmen, wie er machbar ist, nämlich dass Carfilzomib nicht befristet, und bei dem Bortezomib-Arm hat man gesehen, dass trotz Dosisreduktion, trotz entsprechender nicht mehr intravenöser, sondern mit einer geringeren Toxizität assoziierter subkutaner Gabe halt irgendwo die erreichbare Kumulativdosis geringer ist als unter Carfilzomib. Aber nachdem der Ansatz einer kontinuierlichen Therapie akzeptiert ist und Patienten länger bleibenden Vorteil bieten kann, ist meines Erachtens das Studiendesign insofern folgerichtig gewesen, als dass man zwar eine Substanzklasse Head-to-Head vergleicht, aber dann eben mit der einen, nämlich mit der Standardtherapie, tatsächlich schneller in kumulative Toxizität gelaufen ist.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Herr Wörmann wollte noch etwas sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der kritische Punkt ist ja vielleicht von Ihrer Seite aus, dass der Effekt nur darauf zurückzuführen ist, dass etwas länger behandelt worden ist. Deswegen haben wir ja ziemlich ausführlich dieses Very Good Partial Response betont. Insgesamt liegt ja unter Carfilzomib die Rate von fast kompletten Remissionen doppelt so hoch wie unter Bortezomib, und

das tritt schon am Anfang auf, sodass wir durchaus sehen, dass insgesamt die Therapie effektiver ist und nicht allein die Dauer der Therapie entscheidend zu sein scheint.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich will natürlich auch auf diese Anzahl der Zyklen hinaus. Das ist eben auch immer ein solches Problem, das wir dann hier am Ende haben, wenn wir darüber sprechen und das bewerten: Inwieweit werden denn Behandlungen, die über acht Zyklen hinausgehen, auch im Alltag gemacht? Wenn ich mir die Fachinformation genau angucke, dann ist das irgendwie auch nicht so ganz konsistent. Also, in Kombination mit Dexamethason ist es auf acht Zyklen begrenzt, während man aber in Kombination mit Doxorubicin, bei dem ich sage, das es ja irgendwie noch toxischer ist, länger behandeln kann; das steht zumindest so darin. Wie wird es denn in der Realität gehandhabt?

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

**Herr Prof. Dr. Knop (DGHO):** Die Akzeptanz, das nicht mehr nur für eine bestimmte Zykluszahl – sechs ist ja immer so ein Standard, den wir aus vielen klassisch zytostatischen Protokollen kennen – zu geben, wächst. Das ist ja auch das, was wir bei der anderen Substanzklasse gesehen haben, bei den immunmodulatorischen Substanzen, bei denen anfangs eine sehr große Skepsis bestand und dann häufig aufgehört wurde. Ich glaube, das konsolidiert sich mittlerweile auch in den Fachkreisen. Es wird natürlich nicht immer bis zur maximal akzeptablen und erreichbaren Behandlungsdauer behandelt, aber dass man über eine fixe Zykluszahl von zum Beispiel sechs arbiträr hinaus behandelt, ist mittlerweile gute Praxis geworden, und dies ist eben nur aufgrund von Protokollen zu realisieren, die nichtzytostatischer Natur sind oder bei denen zumindest nicht die Hauptkomponente zytostatisch ist und die kumulativen Toxizitäten dadurch deutlich geringer ausfallen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wegen der Ergänzung mit Doxorubicin: Das ist in der Erst- und Zweitlinientherapie inzwischen out.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht noch einmal kurz die letzte gute Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Bitte schön, Herr Dr. Rieth.

**Herr Dr. Rieth (AMGEN):** Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken; Ihnen vielen Dank für die wichtigen Fragen, für die Rückfragen und jetzt auch die gute Diskussion. Wir freuen uns sehr, dass wir Carfilzomib für Patienten in dieser Situation eines Rezidivs, eines refraktären multiplen Myeloms, zur Verfügung stellen können; das ist sicherlich in dieser Situation für diese Menschen, für die Patienten ein Gewinn.

Wir haben diese Effekte, die alle gleichgerichtet sind, in verschiedenen Schriftstücken dargestellt. Es ist die Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit um 20 Prozent, es ist die Verdopplung des progressionsfreien Überlebens und auch die signifikant längere Zeit bis zur nächsten Therapie – das wurde ja auch gerade intensiv diskutiert – als wesentlicher Endpunkt für das multiple Myelom. Ich denke, es ist ein extremer Gewinn bezüglich der Reduktion dieser schweren, stark belastenden Neuropathien, die eben im Carfilzomib-Arm deutlich reduziert waren, wobei insgesamt die Verträglichkeit sehr gut war, sodass wir meinen, dass die Kombination aus Carfilzomib und Dexamethason eine bedeutsame Erweiterung des therapeutischen Spektrums ist, und dies insbesondere für diejenigen

Patienten – das war ja eingangs auch eine Frage –, für die eine lenalidomidhaltige Kombinationstherapie, von denen es mittlerweile ja viele gibt und die hier wahrscheinlich auch alle diskutiert wurden und werden, nicht infrage kommt.

Für diese Patienten ist das die Therapie der Wahl, und wir sind überzeugt, dass durch die Diskussion heute, durch die Beiträge der ärztlichen Experten, aber auch unsere Beiträge klar geworden ist, was der medizinische Bedarf ist, worin die klinische Relevanz dieser Kombinationstherapie liegt und dass es ein therapeutischer Fortschritt ist. Insbesondere die Reduktion der therapieinduzierten peripheren Neuropathien erlaubt die Quantifizierung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Carfilzomib. – Vielen Dank an alle Beteiligten für ihre Zeit und die Diskussionsbeiträge, herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben dafür zu danken, dass Sie da waren und dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das jetzt natürlich zu werten und zu würdigen haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Wir wünschen Ihnen einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 11.48 Uhr