

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ixazomib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Mai 2017
von 13.24 Uhr bis 14.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AMGEN GmbH**:

Frau Lebioda
Frau Dr. Seitz

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

Frau Dr. Altendorfer
Herr Dr. Tomeczkowski

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

Herr Hahn
Frau Knierim
Frau Pitura
Herr Dr. Ratsch

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



Beginn der Anhörung: 13.24 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung; aber die vorangehende Anhörung hat ein bisschen länger gedauert. Dafür konnten Sie sich auch draußen noch ein bisschen aufwärmen, bevor Sie in diesen etwas kühleren Raum gekommen sind. Herzlich willkommen zum mündlichen Anhörungstermin Ixazomib, § 35a, Orphan Drug, Conditional Approval. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 18. April 2017, zu der Stellung genommen haben zum einen Takeda, die DGHO, Herr Professor Einsele vom Uniklinikum Würzburg, dann Frau Professor Weisel vom Uniklinikum Tübingen und Herr Professor Goldschmidt vom Uniklinikum Heidelberg, dann Amgen, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir ja wie üblich Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, auch für das Protokoll. Es sind gemeldet: Frau Lebioda für Amgen, Frau Dr. Seitz für Amgen, Herr Wörmann und Frau Professor Weisel für die DGHO – beide sind da –, dann Frau Dr. Altendorfer für Janssen-Cilag, Herr Dr. Tomeczkowski – das ist immer wieder dasselbe, ich sage demnächst nur: der Mann mit dem grauen Haar, dessen Namen ich nie kenne –, dann Herr Hahn für Takeda, Frau Knierim für Takeda, Frau Pitura für Takeda und Herr Dr. Ratsch für Takeda, dann Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. Alle aufgerufen, die da sind? – Ja. Wie gesagt: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen, Organisation nennen.

Ich würde jetzt gleich als Erstes Takeda die Möglichkeit geben, ein paar einführende Bemerkungen zu den wesentlichen Punkten der Dossierbewertung zu machen. Uns würde zunächst interessieren, wann mit der finalen Analyse zum OS zu rechnen ist; ich hatte irgendwo gelesen, dass 2020 geplant sei. Dann würde uns interessieren, warum die zweiten Änderungen des Originalstudienprotokolls, die ursprünglich randomisierte Originalpopulation von 722 Patienten, in zusätzlich elf Zentren in China um weitere 115 Patienten erweitert wurde, obwohl die primär geplante Fallzahl mit der Original-ITT-Studienpopulation erreicht wurde, angesichts dessen, dass sich die Baseline-Charakteristika deutlich unterscheiden. Das ist eine Frage, die schon eine größere Relevanz hat, und dann natürlich, das ist dann eine Frage an die Kliniker, wie der derzeitige Stellenwert von Ixazomib in der Versorgung bei der Behandlung des multiplen Myeloms gegenüber Carfilzomib, kombiniert mit den üblichen Kombinationspartnern, insgesamt eingeschätzt wird. Das ist dann für den zweiten Teil der Diskussion sicherlich eine relevante Frage. Aber zunächst die Möglichkeit für Takeda: Wer möchte aus Ihrer Sicht? – Frau Knierim. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Knierim (Takeda): Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, meine Kollegen und ich freuen uns, hier heute persönlich zur Nutzenbewertung von Ixazomib Stellung nehmen zu können. Bevor wir auf die aus unserer Sicht zentralen Aspekte für diese Stellungnahme eingehen, erlauben Sie mir bitte, kurz das Team von Takeda vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Könnten Sie bitte ein bisschen näher ans Mikrofon gehen, sonst haben wir Probleme mit dem Wortprotokoll – Ja, danke.

Frau Knierim (Takeda): Zu meiner Rechten: Silvia Pitura, Gesundheitsökonomin und HTA-Managerin bei Takeda, verantwortlich für die Erstellung des Dossiers, zu meiner Linken: Andreas Hahn, Mathematiker und Statistiker in der Abteilung Market Access, verantwortlich für die Analysen im Dossier, Dr. Boris Ratsch, Biologe und verantwortlich für den Bereich Evidence & Value bei Takeda in Market Access. Mein Name ist Julia Knierim, ich bin Gesundheitsökonomin und leite den Bereich HTA bei Takeda Market Access.

Besonders wichtig für die heutige Diskussion sind uns drei Punkte: Wie Sie eben schon angesprochen haben, erstens die Studie C16010 als Datengrundlage für die Bewertung des G-BA, zweitens die Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität unter Ixazomib sowie drittens Patientenpräferenzen bei der Behandlung von multiplen Myelomen im rezidierten und refraktären Setting.

Da Sie in den letzten Monaten mehrere Verfahren zu multiplen Myelomen betreut haben, möchte ich vor dieser Diskussion nur sehr kurz auf die Erkrankung und die Therapie des multiplen Myeloms eingehen sowie kurz etwas zum Produkt Ninlaro und dem Wirkstoff Ixazomib sagen.

Das multiple Myelom ist eine seltene und besonders schwerwiegende hämatologische Erkrankung. Sie ist durch mehrere Rezidive und immer kürzer werdende Phasen der Remission gekennzeichnet. Mangels kurativer Therapien führt das rezidierte und refraktäre multiple Myelom unausweichlich zum Tod. In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 6.000 Patienten neu an multiplen Myelomen, und 4.000 Menschen sterben an den Folgen der Erkrankung. Patienten benötigen aufgrund der wiederholten Rezidive im Verlauf der Erkrankung natürlich mehrere Therapieoptionen. Gemäß den Leitlinien ist das primäre Therapieziel im multiplen Myelom daher das effektive Herauszögern des nächsten Progresses. Dabei ist es für den Patienten natürlich auch relevant, diesen Nutzen mit möglichst wenigen Nebenwirkungen zu erfahren und ein selbstbestimmtes und nicht therapiebestimmtes Leben mit guter Lebensqualität zu führen.

Zur Erreichung des primären Therapieziels im rezidierten und refraktären multiplen Myelom, – sprich dem Herauszögern des Progresses, hat sich insbesondere nach der zweiten Therapielinie die Behandlung mit Dreifachkombinationen durchgesetzt. Ixazomib ist in der Dreifachkombination zusammen mit Lenalidomib und Dexamethason eine weitere dringend benötigte Therapieoption zur Behandlung des rezidierten und refraktären Myeloms mit mindestens einer Vorbehandlung. Mit Ixazomib ist erstmals ein Proteasom-Inhibitor verfügbar, der oral eingenommen wird und nicht über eine langwierige und logistisch aufwendige Infusion verabreicht wird. Somit ist eine effektive Therapie in einer komplett oralen Dreifachkombination – IxaLenDex – möglich. Schon allein bei Patienten mit rezidiertem und refraktären Myelom, die im Laufe ihrer Erkrankung mehrere Therapiealternativen benötigen, ist die orale Dreifachkombination aus Patientensicht von hoher Bedeutung. Ixazomib wurde als einzige der kürzlich zugelassenen Substanzen im multiplen Myelom im Rahmen einer doppelblinden randomisierten klinischen Studie untersucht. Die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevanten Vorteile von Ixazomib hinsichtlich Mortalität, Morbilität, Sicherheit und Lebensqualität lassen sich daher mit einem hohen Evidenzgrad und hoher Ergebnissicherheit aus der Studie C16010 ableiten.

Nun komme ich zu den drei Aspekten, die hier im Rahmen dieser Anhörung noch einmal unterstrichen werden sollen: Datengrundlage, Studienergebnisse und Patientenpräferenzen. Aufgrund des qualitativ hochwertigen und in der Indikation einzigartigen Studiendesigns ist Takeda besonders wichtig, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die gesamte verfügbare Evidenz der Studie C16010 berücksichtigt wird. Dass der G-BA in seiner initialen Bewertung nur eine Teilpopulation der Studie C16010 berücksichtigt und die Patienten, die im Amendment 2 rekrutiert wurden, ausschließt, widerspricht formal den Vorgaben und ist auch methodisch nicht nachvollziehbar. Grundsätzlich

entspricht der Anteil an asiatischen Patienten in der Studie C16010 dem Anteil in anderen globalen multizentrischen Studien und darf, nur weil ein Teil der Patienten über ein von einer Zulassungsbehörde gefordertes Amendment rekrutiert wurde, nicht ungeachtet bleiben.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat Takeda zahlreiche Analysen vorgelegt, die zeigen, dass die nachgewiesene signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als fünf Monate im 25-Prozent-Quantil für die ITT-Population robust ist und auch über die Subgruppen konsistent ist.

Bezüglich der Mortalität zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit IxaLenDex im Vergleich zu LenDex. Das Risiko, zu versterben, sank signifikant, und im 25-Prozent-Quantil verlängerte sich das Gesamtüberleben um 5,1 Monate. Insbesondere Patienten in der klinisch schwierigen Situation mit zwei bis drei Vortherapien profitieren mit einem um 9,2 Monate verlängerten Gesamtüberleben im 25-Prozent-Quantil. Das mediane progressionsfreie Überleben, welches durchaus relevant für die Patienten ist, war unter IxaLenDex im Gegensatz zu der Kombination aus LenDex um rund fünf Monate verlängert. Das Risiko zu einer Krankheitsprogression oder des Versterbens waren im IxaLenDex-Arm um 23 Prozent reduziert. Für Patienten mit multiplem Myelom, wie gesagt, die mehrere Therapien im Verlauf ihrer Erkrankungen benötigen, ist aber auch die Dauer des Ansprechens von großer Bedeutung. Die mediane Dauer des Ansprechens unter IxaLenDex war um 4,8 Monate verlängert. Im IxaLenDex-Arm lag diese bei 26 Monaten und im LenDex-Arm bei 21,2 Monaten.

Beachtenswert ist, dass der Zusatz von Ixazomib als dritter hochpotenter Wirkstoff zu LenDex zu keiner erhöhten Toxizität führt. Für keine der betrachteten und auch im Dossier präsentierten Kategorien in der Dimension Sicherheit zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies übersetzt sich weiterhin in eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter IxaLenDex.

Aus den in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Responderanalysen aus den Lebensqualitätsfragebögen EORTC-QLQ-MY20 und EORTC-QLQ-C30 konnte sogar eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Zukunftsperspektive aufgezeigt werden.

Ein positiver Trend war auch für die Kategorien Körper und Rollenfunktion sowie im Hinblick auf die emotionale Funktion erkennbar.

Schließlich möchte ich kurz auf die wichtigen Interemsergebnisse einer von Takeda initiierten Studie zur Ermittlung von Behandlungspräferenzen eingehen. Mittels eines Discrete-Choice-Experiments, dem Goldstandard in der Patientenpräferenzforschung, wurden Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zu ihren Präferenzen hinsichtlich der Attribute progressionsfreie Zeit, Therapieschemata bzw. Verabreichung sowie kardiovaskuläre und das Blut betreffende Nebenwirkungen befragt.

Insgesamt konnte dabei gezeigt werden, dass der Gesamtnutzwert für die Kombination IxaLenDex, verglichen mit der Zweifachkombination LenDex und einer Dreifachkombination, mit einem intravenös verabreichten Kombinationspartner am höchsten ist. Treibende Attribute waren dabei die progressionsfreie Zeit und das Therapieschema bzw. die Verabreichung. Das macht noch einmal deutlich, dass neben der Wirksamkeit auch die Art der Verabreichung wichtig ist und Patienten eine einfache orale Einnahme eines effektiven Wirkstoffes als Therapieoption benötigen. Gerade Patienten, die bereits eine oder mehrere intravenöse Therapien erhalten haben, wünschen sich diese Option.

Aus unserer Sicht stellt Ixazomib folglich einen bedeutenden Gewinn für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom dar. Die überzeugenden Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität, gepaart mit der komplett oralen Einnahmemöglichkeit, rechtfertigen, das Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten als beträchtlich einzustufen.

Ich bedanke mich an dieser Stelle für Ihre Zeit und Aufmerksamkeit, unseren Argumenten zuzuhören und freue mich auf die nun folgende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Knierim. – Ich gucke einmal in die Runde. – Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Kulig: Wir haben mehrere Fragenkomplexe. Ich möchte einmal mit zwei anfangen, die sich auch auf diese chinesische Population oder zusätzliche Studienpopulation beziehen. Einmal: Wieso hat denn die chinesische Zulassungsbehörde auch eine Rekrutierung von Patienten gefordert, nachdem in der Hauptstudie fallzahlmäßig und auch laut Protokoll geplant die Fallzahlen erreicht wurden. Dann waren ja für die Hauptstudie die Fallzahlplanung und die Planung auch der Datenschnitte entsprechend der Ereigniszahl durchgeführt. Wie wurde das denn für diese chinesische Patientenpopulation gemacht? Das Dritte noch einmal bezüglich der uns vorgelegten Daten, also Datenschnitten der Nutzenbewertung 2015: Da wurde das getrennt aufgeschlüsselt für die beiden Teilpopulationen, Hauptstudie und diese chinesische Patientenpopulation. 2016 ist es im Datenschnitt von Juli nicht getrennt aufgeführt worden.

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

Frau Pitura (Takeda): Ich möchte auf Ihre erste Frage antworten. Die verlängerte Rekrutierung erfolgte auf Wunsch der chinesischen regulatorischen Behörden, um den Anteil der chinesischen Patienten zu erhöhen, und erfolgte nicht auf Initiative von Takeda. Die Rekrutierung der Amendment-2-Population begann nach Einschluss der 722 Patienten in der Originalprotokollpopulation. Diese wurden zwischen August 2012 und Mai 2014 eingeschlossen in 26 Ländern weltweit, auch in China; allerdings waren zum Abschluss dieser Rekrutierungsphase der globalen Population nur sechs Patienten aus China in der Studie. Somit hat man sich im Rahmen des zweiten Amendments dazu entschlossen, eine verlängerte Rekrutierungsphase in China durchzuführen. Darin wurde der Einschluss von 120 Patienten geplant; letztendlich wurden dann 115 zusätzliche Patienten rekrutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Hahn.– Zweiter Teil.

Herr Hahn (Takeda): Ich möchte zu der zweiten Frage Stellung nehmen: Warum wurden die Datenschnitte zunächst getrennt dargestellt und dann gepoolt? Das Problem ist wie folgt: In einer üblicherweise randomisierten Studie, die gleichzeitig in verschiedenen Zentren in der Welt beginnt, also einer multizentrischen globalisierten Studie, würde man gleichmäßig in allen Zentren Patienten rekrutieren und hätte dann zu den einzelnen Datenschnitten, die ergebnis- oder ereignisgetrieben wären, dann auch die einzelnen Länder oder Teilpopulationen adäquat abgebildet. Das ist in diesem Fall nicht so, weil wir ja erst am Ende der Eignungsrekrutierungsphase begonnen haben, die chinesischen Patienten zu rekrutieren, und das würde bedeuten, dass wir bei der ersten Interimsanalyse beispielsweise die chinesischen Patienten zu einem Zeitpunkt analysiert hätten, zu dem im Prinzip keinerlei Evidenz für diese Patienten vorliegen würde und insbesondere die Follow-up-Zeit viel geringer wäre, als in der gesamten anderen Studie. Das heißt, wenn man die Studien, also diese Follow-up-Zeiten oder die Datenschnitte, auf einen Stand bringen muss, dann muss man die Follow-up-Zeiten harmonisieren, und deswegen haben wir das so gemacht. Die zweite Analyse 2016 von den Chinesen wies eine ähnliche Follow-up-Zeit auf wie die Follow-up-Zeit innerhalb der Originalpopulation, und deswegen wurden diese beiden Datenschnitte so miteinander integriert analysiert.

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

Herr Kulig: Vielen Dank. – Das lasse ich erst einmal so stehen. Ich würde jetzt noch einmal bei dem zweiten Fragenkomplex nachfragen. Wir haben ja auch gesehen, dass es dort unterschiedliche Effekte gibt, dass da schon Effektmodifikatoren für diese Populationen vorliegen. Das, was Sie jetzt auch in der Stellungnahme nachgereicht haben, das war für uns sehr schwer interpretierbar. Es war nicht ganz klar, ob die Interaktionsterme wirklich für das Effekttreatment galten, also zwischen den beiden Behandlungsgruppen; das war nicht besprochen. War das dann wirklich der Interaktionsterm für den

entsprechenden Faktor? Es fehlte wirklich die operationelle Kategorisierung. Auch die Modellspezifizierung war nicht angegeben. Von daher müssen wir, um hier wirklich eine gute, ausreichende Bewertung zu machen, noch einmal Daten eigentlich nachgereicht bekommen. Wir müssen für die Stratifizierungsfaktoren und auch für die Imbalancen zwischen den Gruppen diese entsprechenden Daten haben. Zum Beispiel haben wir zwei Vortherapien in Studienpopulationen, beides signifikante Interaktionsterme, da müssten hier dann eigentlich, wenn wir mehrere Interaktionsterme haben, auch die entsprechende Subgruppen zwei Interaktionsterme haben in zwei Kategorien für den Tag, da müssten wir dann auch vier Subgruppen gelistet haben, um überhaupt diese Effekte wirklich beurteilen zu können. Das war für uns so jetzt aus den vorgelegten Daten nicht möglich. Von daher bräuchten wir wirklich die einzelnen Subgruppen (Strata).

Herr Hahn (Takeda): Wir reichen das nach, aber ich will nur noch bemerken, dass wir in den Forest Plots entsprechende Subgruppenanalysen dargestellt hatten. Da können Sie ja sehen, wie sich das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben in den einzelnen Subgruppen verhält.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich zwei Fragen stellen. Eine ist noch kurz eine Nachfrage zu dem, was Herr Kulig gefragt hat. Ich hatte ihn so verstanden, dass er gefragt hat – vielleicht habe ich es auch falsch verstanden –, dass er wissen wollte, warum die chinesischen Behörden – nicht ob, sondern warum – einen höheren Anteil an chinesischen Patienten in der Studie für die Zulassung nachgefordert haben. Der Hintergrund könnte ja zum Beispiel sein, dass man davon ausgeht, dass chinesische Patienten oder asiatische allgemein sich grundsätzlich unterscheiden. Das haben Sie ja auch aufgezeigt, dass hier eine Effektmodifikation vorliegt. Das war die eine Frage. Und inwiefern Sie dann die Übertragbarkeit sehen von den Ergebnissen mit dem relativ großen Anteil chinesischer Patienten auf unsere hier in Deutschland vorhandene Population.

Die zweite Frage, die geht ein bisschen in die statistische Richtung, vielleicht an Herrn Hahn. Sie haben ja diese Cox-Modelle – ich sage es einmal salopp – mit Variablen gefüttert, wo Sie Belege und Hinweise auf Effektmodifikationen gesehen haben. Wenn Sie vielleicht noch einmal kurz erläutern könnten, warum Sie so vorgegangen sind!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir fangen mit Frau Pitura an, und dann kommt Herr Hahn. –Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura (Takeda): Ich möchte zum ersten Teil Ihrer Frage Stellung nehmen. Der Grund, warum die regulatorischen Behörden dieses Amendment nachgefordert hatten, war tatsächlich in der zu geringen Zahl an chinesischen Patienten, die wir in der Studie hatten. Wie ich vorher erläutert habe, waren das sechs von 722 Patienten, die wir in der ITT hatten zum Zeitpunkt des Abschlusses der Originalprotokollpopulation. Diese Anzahl an Patienten war nicht ausreichend, um valide Schlüsse für diese Population zu ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten Sie eben schon gesagt. – Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Jetzt geht es darum, ob die sich unterscheiden. Ich meine, nicht alle Behörden fordern ja, dass die Population erweitert wird, sondern sagen, das könne man übertragen. Dass Sie das gemacht haben, wäre für mich eventuell ein Hinweis, dass man da die Übertragbarkeit in Zweifel zieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn oder Herr Ratsch?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Eine ganz kurze Anmerkung, bevor ich an Herrn Hahn weitergebe: Es gibt für Ixazomib keine Hinweise, dass in der asiatischen Bevölkerung der Wirkstoff sich in irgendeiner Form anders verhält. Wir haben keinen Hinweis auf irgendwelche pharmakologischen Wechselwirkungen, die bei Asiaten jetzt anders sein sollten. Also das ist nicht der Grund.

Frau Dr. Müller: Wie unterscheiden die Patienten sich?

Herr Hahn: Ich kann ja dazu auch noch Stellung nehmen. Es ist halt so, dass es wahrscheinlich nachvollziehbar ist, wenn wir von einem Bevölkerungsanteil der asiatischen Bevölkerung allgemein in der Welt von 60 Prozent ausgehen und wir zum Abschluss der Rekrutierung der Originalpopulation einen Anteil der Asiaten in dieser Studie von 15 Prozent hatten. Dann liegt es nahe, dass man davon ausgehen könnte, dass diese Population in der gesamten Studie unterrepräsentiert ist. Das hat verstärkt die chinesische Regulierungsbehörde auch so gesehen, weil sie ja, wie Sie wissen, einen relativ großen Teil der Weltbevölkerung stellt, und für die Zulassung in China haben sie verlangt, dass man entsprechend eine valide Subpopulation dieser gesamten Population bildet, sodass man die dann noch separat auswerten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das machen sie nicht immer, die Chinesen; das ist schlicht und ergreifend der Hintergrund der Frage hier.

Herr Hahn: Ja, das mag sein, aber – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, nein, das mag nicht so sein, das ist so. Aber Sie haben es ja erklärt: Die haben es verlangt und dann okay. – Zweiter Teil der Frage.

Herr Hahn (Takeda): Wahrscheinlich entscheidet auch nicht immer derselbe darüber.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, es ist ja auch müßig. Also zweiter Teil der Frage!

Herr Hahn (Takeda): Ich gehe zum zweiten Teil der ersten Frage auf die Spezifität der Population in China ein. Es ist sicher richtig, dass diese Patienten eine spezifische Population sind, dass sie beispielsweise einen höheren Anteil an refraktären Patienten haben oder auch etwas jünger sind, was sich im Median fünf Jahre behält, allerdings ist die Frage: Wenn Sie diese Patienten vergleichen mit der gesamten gepoolten anderen Population, dann ist das aus meiner Sicht nicht ganz korrekt, weil Sie im Prinzip eine Teilpopulation vergleichen mit einer gepoolten anderen Population, die selbst auch nur eine Subsumierung von Teilpopulationen ist. Das heißt: Sie werden Patienten wie in China natürlich auch in der globalen Studienpopulation finden, und es mag sein, dass die Patienten in ihrer Charakteristik in China häufiger auftreten als zum Beispiel in anderen Ländern, allerdings muss man auch sehen, dass das Gesamtbild dieser Erkrankung insgesamt heterogen ist, und diese spezielle Population gehört zur Gesamtpopulation der Patienten dazu. Wenn Sie ein repräsentatives Abbild der gesamten Patienten haben möchten, dann gehören auch solche Patienten mit dazu.

Nun zum zweiten Teil, zu den Analysen: Grundsätzlich wurden alle Analysen schon stratifiziert durchgeführt. Bei diesen integriert dargestellten Analysen aus der Originalpopulation und der Amendment-2-Population wurde schon stratifiziert nach den Strata Studienpopulationen, also zugehörig zu Amendment 1 oder 2. Wir haben danach noch Folgendes gemacht: Wir haben die Kritik in der initialen Bewertung gelesen und auch verstanden und zunächst Interaktionstests durchgeführt und zusätzlich aber auch versucht, das Gesamtüberleben noch einmal stärker und einer Rationale folgend adjustiert auszuwerten. Damit sollte im Prinzip überprüft werden, wie robust der Effekt des Treatments auf das Gesamtüberleben ist. Deswegen haben wir – da muss es natürlich dann eine Rationale geben – überlegt, mit welchen Faktoren man dann in eine solche attestierte Analyse einschließt. Deswegen haben wir zwei Analysen grundsätzlich gefahren. Ich habe einmal Parameterfaktoren, für die ein Beleg oder aber mindestens ein Hinweis für die Interaktion vorlag mit quasi als ... (akustisch unverständlich) Modell genommen, um dann zu sehen und auch für Sie ersichtlich darzustellen, wie diese auf den Treatment-Effekt Einfluss haben. Was wir aber gesehen haben ist halt, dass das Hazard Ratio zum Beispiel zugunsten von Ixazomib ziemlich konstant bleibt. Zur Cox-Regression kann ich noch sagen: Es ist halt die übliche Art und Weise, wie man Überlebensdaten auswertet. Das heißt, wenn Sie Studien durchführen und dort Überlebensdaten auswerten, ist das eigentlich immer eine Cox-Regression.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nur kurz, dann übergebe ich an Herrn Eyding. – Ich wollte eigentlich wissen, ob Sie so vorgehen, dass Sie etwas, wo Sie schon Effektmodifikation gefunden haben, dann in dieses Modell als Variable einführen, ob Sie dazu etwas sagen könnten.

Herr Hahn (Takeda): Nein, ich habe nicht die Effektmodifikation transferiert in dieses Modell. Das ist nicht richtig; also, das haben wir nicht gemacht, sondern wir haben beschlossen, dass Parameter, für die Effektmodifikation vorliegen könnte, durchaus als Kontrollanfrage kommen. Das heißt, für die Parameter, bei denen auf Effektmodifikationen mindestens ein Hinweis vorlag, haben wir in den Forest Plots, die der Stellungnahme angefügt sind, dargestellt, wie sich das Hazard Ratio in diesen Subgruppen verhält, nach Treatment-Arm. Dann haben Sie zum Beispiel, wenn wir jetzt über die Vortherapien reden, Subgruppe 1, eine Vortherapie, Subgruppe 2 bis drei Vortherapien und dann jeweils Treatment und Placebo, also IxaLenDex, dann sehen Sie, dass man tendenziell immer auf der guten Seite liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn Sie noch zur weiteren Aufklärung beitragen könnten? Ich habe das jetzt am Schluss nicht mehr verstanden.

Frau Dr. Müller: Worauf Sie ja dann gekommen sind, dass Vorteile beim Gesamtüberleben sich eigentlich aus den Subgruppen der Asiaten, der Patienten mit mehr Vortherapien und der chinesischen Teilpopulation, je nachdem, was man betrachtet, generieren, sage ich einmal.

Herr Hahn (Takeda): Das ist aus meiner Sicht zunächst erst einmal denkbar, dass man das so sieht, allerdings sehen Sie grundsätzlich Folgendes: Sie sehen, unabhängig von den Subgruppen in den Forest Plots immer eine klare Tendenz zugunsten von Ixazomib, was das Überleben angeht. Das heißt, Patienten, die Ixazomib einnehmen, leben länger. Das ist natürlich dadurch, dass wir jetzt in Subgruppen uns befinden, also in einer deutlich reduzierten Teilpopulation nicht immer signifikant, aber der Schätzer ist konsistent zugunsten von Ixazomib auf der linken Seite. Das heißt, wenn Sie auf die linke Seite schauen, alles, was rechts von der eins oder links von der eins liegt, heißt geringeres Risiko, zu versterben. Der nächste Punkt ist, wenn Sie sagen: Der Effekt kommt von den Chinesen, so ist das aus meiner Sicht ein Label, und zwar letzten Endes ein Label für eine spezielle Subpopulation von Patienten mit gewissen Krankheitsspezifika. Die Frage ist: Sind diese Krankheitsspezifika so ausgeschlossen, dass Sie die hier nicht finden? Das glaube ich nicht. Diese Patienten repräsentieren eine Teilpopulation, die Sie selbstverständlich woanders auch finden. Es mag sein, dass in China mehr Patienten refraktär sind als im Schnitt in der gesamten MM1; deswegen finden Sie aber in Deutschland genauso refraktäre Patienten.

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

Herr Dr. Eyding: Noch einmal ganz von vorne. – Zur Klärung erst einmal: Was Sie in Tabelle 3 dargestellt haben, das ist die Cox-Regression mit dem Term Treatment und Interaktion Treatment und der entsprechende Subgruppeneffekt. Ist das richtig?

Herr Hahn: Sie referenzieren gerade auf eine Tabelle – –

Herr Dr. Eyding: Ich referenziere mich auf Tabelle 3 Ihrer Stellungnahme. Da haben Sie den Interaktionstest dargestellt und für ein paar Variablen auch Belege für Interaktionen festgestellt, die teilweise auch Stratifizierungsvariablen waren. Das ist das Modell, was man eigentlich rechnen sollte, wie ich es richtig verstanden habe, nämlich der Term Treatment und die Interaktion zwischen Treatment und dem entsprechenden Subgruppenmerkmal. Die zweite Frage können Sie gleich im Anschluss auch dazu beantworten: Die Forest Plots, die Sie hinten drangehängt haben, sind auch die Daten aus diesen Modellen. Ist das richtig?

Herr Hahn: Richtig.

Herr Dr. Eyding: Okay. Das sind die relevanten Auswertungen. Die anderen Auswertungen mit der stratifizierten Hazard Ratio sind aus meiner Sicht irrelevant, weil Sie immer noch für belegt

Interaktionen einen gemeinsamen Effektschätzer ausrechnen. Dann nehmen Sie die Stratifizierungsvariabel mit in die Cox-Regression auf. Da gibt es ja gerade keine Imbalancen, deswegen ist es nun überhaupt gar kein Wunder, dass die Hazard Ratio bei all diesen Sensitätsanalysen mehr oder weniger identisch ist. Das ist dann überhaupt nicht mehr überraschend, und wenn die Randomisierung funktioniert hat, ist es auch nicht überraschend, dass alle anderen Faktoren, die nicht imbalanciert sind, wovon man bei der funktionierenden Randomisierung ausgehen sollte, eben auch keinen großen Einfluss auf die Gesamt-Hazard-Ratio haben. Die Darstellung der Gesamt-Hazard-Ratio ist ja das Problem, weil wir belegte Interaktionen haben. Und das ist das, was uns hier beschäftigt.

Das ist das, was Herr Kulig ganz am Anfang gefragt hatte, was wir jetzt noch nicht richtig einschätzen können, weil sich die Baseline-Eigenschaften der beiden Gruppen, der chinesischen Studie und der anderen Studie, der Originalstudie ziemlich unterscheiden, wo die Unterschiede dieser beiden Populationen herkommen. Das heißt, es wäre sehr hilfreich, wenn wir diese Interaktionstests nicht nur für die Gesamtpopulation, wie Sie sie jetzt in der Tabelle 3 eingereicht haben, hätten, sondern auch für die Originalpopulation und für die chinesische Population separat, sodass man dann eine Interaktion höherer Ordnung sehen kann. Das ist das, was uns dann wirklich leiten kann, zu sehen: Ist es jetzt eigentlich die Population? Ist es die Ethnie? Ist es die Studie? Ist es irgendwas anderes, was durch die Baseline-Eigenschaften unterschiedlich in den beiden Studien beeinflusst wird? Das war jetzt zum Beispiel das Alter; aber das sehe ich nicht als Einflussfaktor, weil es weder in der Gesamtstudie eine Interaktion gibt, noch gibt es Unterschiede in den Populationen, soweit ich das dem Modul 5 entnehmen konnte. Insofern wäre es sehr hilfreich, wenn man das als Information hätte, um das am Ende beurteilen zu können. Die stratifizierten Auswertungen sind einfach in diesem Zusammenhang gar nicht hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Bevor ich vielleicht noch einmal an Herrn Hahn übergebe, aber wir dann sehr tief, glaube ich, in die methodischen Diskussionen noch einmal neu einsteigen – ich glaube, wir haben hier unterschiedliche Auffassungen –, würde ich ganz gerne noch einmal darauf hinweisen, dass wir hier in einer Situation sind, die sich in anderen Studien nicht stellt. Dort sind die Chinesen im vollen Umfang in die Globalanalysen mit eingeflossen und von Ihnen hier noch in keinem Verfahren ausgeschlossen worden. Es gibt jetzt durch diesen separaten Bericht die Möglichkeit, das so explizit auseinanderzunehmen. Ich kann verstehen, dass es Diskussionsbedarf gibt, wir haben aber in der Stellungnahme auch dazu Stellung genommen, dass die Populationen sich nicht so umfassend von der gesamten globalen Studienpopulation unterscheiden. Ich möchte das gerne noch einmal zu bedenken geben, dass wir hier in einem Bereich sind, wo die Chinesen immer noch unterrepräsentiert sind, was ihren Anteil in der Weltbevölkerung angeht und in einem üblichen Umfang in klinischen Studien vertreten sind: bei Panobinostat 30 Prozent in der globalen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme das zur Kenntnis, was Sie sagen. Ich möchte nur klipp und klar sagen: Hier nimmt irgendetwas auseinander, sondern wir stellen nur eine sachgerechte Frage: Wieso sind die Chinesen dann nachgetriggert worden? Die Frage haben nicht nur wir gestellt, sondern die EMA hat sich damit auch beschäftigt. Die EMA hat klipp und klar gesagt: Das ist ja hübsch, dass man das gemacht hat, aber das sind eben jetzt keine Daten, die wie die Originalstudien Daten berücksichtigt werden können. Vor diesem Hintergrund ist das eine einfache Fachfrage und keine Frage, wer nimmt hier was und wen auseinander, wenn in der Zulassungsstudie Chinesen repräsentiert sind und sind sie drin, und Japaner und Gott weiß wer, dann sind sie drin, wunderbar. Ist alles klar. Ob sie immer entsprechend ihres Anteils an der Weltbevölkerung drin sind, ist eine völlig andere Frage. Ob Ethnie ein Unterschied sein kann? – Fragezeichen. – Wenn das der Fall wäre, bräuchten wir uns darüber gar nicht zu unterhalten. Sie haben aber eben gesagt, Sie haben jedenfalls keine Anhaltspunkte dafür, dass aus der Ethnie dann eben andere Dinge abzuleiten wären. Vor diesem Hintergrund geht es hier um Fragestellungen, die gar nicht böse gestellt sind, sondern die einfach

beantwortet werden müssen. Wie gesagt: Dass wir uns hier nicht auf irgendein Böckchen draufsetzen, über das noch keiner gesprungen ist, zeigt schlicht und ergreifend, dass was die EMA dazu gesagt hat. Nur damit wir hier Sprachklarheit haben, wer hier wen irgendetwas will. Keiner will was. Wir wollen nur Klarheit haben. Deshalb zweiter Teil der Frage: Herr Hahn. Sie sollten, glaube ich, noch was dazu sagen.

Herr Hahn: Eine Rückfrage: Wenn Sie die Interaktionstests getrennt nach Teilpopulation haben möchten, dann ist für mich halt die Frage, wo jetzt die Rationale dafür besteht, dass Sie die MM1 nicht unterteilen, wohl aber MM1 und CCS, also Chinesische Teilpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding. Wir machen jetzt Frage- und Antwortspiel.

Herr Dr. Eyding: Die Rationale ist, dass wir sehr unterschiedliche Baseline-Eigenschaften haben in der chinesischen Population und einfach die Interaktion höherer Ordnung beurteilen müssen. Das ist ja eine deutlich andere Population, deswegen ist es aus dieser Sicht richtig und dass wir noch zu ergänzen haben, was Herr Hecken gesagt hat. Dass wir Gruppenanalysen fordern, ist ein völlig gängiges Vorgehen im Rahmen dieses Verfahrens: Region als möglicher Effektmodifikator, der eben nicht die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet und möglicherweise durch irgendwelche Faktoren irgendetwas an der Wirksamkeit und dem Nutzen einer Substanz verändert. Das ist eine völlig normale standardmäßige Untersuchung, die wir hier immer durchführen, das ist auch überhaupt nichts Besonderes. Das heißt, wir nehmen hier auch nicht irgendwie eine Sondersituation dieser Randomisierungssequenz wahr, um Ihnen vors Bein zu treten, sondern machen, was wir auch sonst immer machen.

Herr Hahn: Eine weitere Rückfrage: Wenn Sie sagen, dass die chinesische Population anders ist, als die andere Population ist. Nun vergleichen Sie eine regionale Population mit einer globalen Population. Denken Sie, dass das sachgerecht ist? Sie müssten ja, wenn Sie so argumentieren, auch die globale Population aufteilen, was Sie aber nicht tun, weil das innerhalb des Organized Studienprotokolls so geschieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Hahn. Beantworten Sie die Frage, dann ist es die letzte Frage, die Sie stellen, weil wir hier eine Anhörung machen. Dann fragen wir Herrn Wörmann; die DGHO hat ja auch von einem gewissen methodischen Problem, bezogen auf die Einbeziehung der Chinesen, gesprochen. Dann kommt Herr Kuhn, und danach sollten wir uns einmal über den Stellenwert dieses Produktes in der Versorgung unterhalten, das wäre vielleicht auch ein bisschen hilfreich, aber Herr Eyding, Sie dürfen gerne die Frage beantworten, wenn Sie möchten. Ich kann Sie dazu nicht zwingen, weil Herr Hahn oft gar nicht weiß, wie das hier normalerweise läuft.

Herr Dr. Eyding: Ich mache das gerne. Es trägt, glaube ich, zur Klärung bei. Wir machen das ja in der Gesamtstudie auch. Da haben Sie ja Regionen auch als Subgruppenmerkmal. Insofern ist es gar nichts Besonderes. Da gucken wir uns auch an, ob die Region in der Gesamtstudie – da haben Sie ja ebenfalls Asien als Region ausgegliedert – eben auch ein effektmodifizierendes Merkmal ist. Interessanterweise ist es da ja in die gleiche Richtung wie bei der chinesischen Population, insofern haben wir da ja auch sogar eine gewisse Überlappung in der Interpretationsmöglichkeit der beiden Subgruppen, also der beiden Subgruppenanalysen, die wir für diese beiden Studien gefordert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe an Herrn Wörmann zuerst gedacht, gut. – Wir haben zwei klinische Fragen jetzt, um die Methodik ein bisschen abzuschließen. Einmal haben wir uns gefragt: Sie haben in der Studie per Ausschlusskriterien die proteasom-inhibitorrefraktären Patienten ausgeschlossen. Jetzt ging unsere Frage ein bisschen an die Kliniker, inwieweit diese Patienten in der Klinik tatsächlich vorkommen und wie groß ihr Anteil ist. Gerade bei Bortezomib ist die Zyklenzahl ja ohnehin begrenzt. Da gehen wir dann davon aus, da wird es nicht so viele geben, aber bei Carfilzomib steht ja im Label, dass die Anwendung bis zur Progression erfolgt. Deswegen haben wir uns hinsichtlich externer

Validitäten ein paar Fragen gestellt, und dann wollten wir – da hat die DGHO in der Stellungnahme darauf hingewiesen, dass im Dossier die Angaben zur Postprogressionstherapie und auch zur Vortherapie fehlen – noch einmal nachfragen, ob Ihnen die Daten vorliegen und ob Sie die gegebenenfalls uns dann nachreichen könnten, um hier bei der Auswertung behilflich zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wörmann, fangen Sie bitte an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zu den Fragen von eben, grundsätzlich die ethnische Frage –: Wir sind da gebrannte Kinder wegen der Kinase-Inhibitoren beim Lungenkarzinom. Da haben wir intensiv diskutiert, wobei es dann anders gelaufen war. Da gab es eben extrem gute Daten aus Asien, um dann anstatt eine zweite randomisierte Studie in Europa zu machen, wo dann noch herauskam, dass wirklich die Unterschiede zwar relativ gleich waren, aber eben insgesamt, im ganzen Niveau, 20 Prozent niedriger lagen als bei dem asiatischen Patienten. Insofern ist es schon ein kritischer Punkt für uns. Wir sind ja trotzdem auch so ein bisschen anders, als Herr Eyding das zitiert hatte. Wir sind ja immer interessiert an den Subgruppen; aber wir tun uns immer schwer, direkte Schlussfolgerungen daraus zu ziehen und würden es immer eher als hypothesengenerierend ansehen. Die kritische klinische Frage – das ist eine große Frage – ist folgende: Wie groß ist diese Population, über die wir hier reden, und wie ist sie zu diskutieren als proteasom-inhibitorresistente Population? – Das würde ich gern an Frau Professor Weisel geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Weisel, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): In der Regel werden die Patienten in der ersten Therapielinie, das heißt in der Erstbehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor in Deutschland vorbehandelt. Das hat sich jetzt etwas für die nicht transplantierbaren Patienten nach Zulassung von Revlimid mit Dexamethason geändert. Diese Patienten sind zum größten Anteil nicht proteasom-inhibitorrefraktär, wenn sie aus der ersten Linie kommen, Patienten, die sich für die autologe Transplantation eignen, haben in der Regel drei bis vier Zyklen Proteasom-Inhibitorexposition und dass darauf eine Refraktärität, also Untertherapieprogress oder innerhalb von 60 Tagen eintritt, liegt bei etwa 10 Prozent oder weniger. Bei nichttransplantierbaren Patienten, die die größere Gruppe bei Myelom insgesamt darstellen, ist die proteasom-inhibitorbeinhaltende Therapie immer begrenzt auf maximal neun Zyklen, sodass auch da die Gruppe, die untertherapieprogredierend ist, zwar insgesamt etwas größer ist, als bei den transplantierbaren, aber auch 20 Prozent nicht überschreitet. Sie haben aber ja auch Ihre Frage auf die Rezidivtherapie ausgedehnt; da ist das anders. Carfilzomib als Proteasominhibitor – ich darf nachher noch einmal auf die Vergleiche kommen, wie es am Anfang angeklungen ist, aber jetzt zunächst auf die Verabreichung – wird tatsächlich bis zur Progression gegeben, und es liegen uns zumindest als Wissenschaftler keine Daten vor, die proteasom-inhibitoren nah bei Refraktärität systematisch aufarbeiten, es sei denn tatsächlich Carfilzomib überwindet Bortezomib bei Refraktärität. Das ist bekannt. Bortezomib kann ja auch im Rezidiv nochmals gegeben werden. Da wird es in der Regel auch auf acht Zyklen limitiert, insbesondere durch polyneuropathische Toxizitätsgründe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war es, Herr Kuhn?

Herr Kuhn: War okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann habe ich jetzt Frau – –

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Das waren ja zwei Fragen. Ich würde gerne antworten auf die Frage zur Postprogressionstherapie. Wir haben das im Clinical Study Report dokumentiert, welche Therapien die Patienten erhalten haben; wir haben allerdings keine Outcomes im Rahmen der Studie, also auf die Folgetherapie, erfasst. Takeda hat allerdings ein globales Register aufgesetzt, wo genau das erfolgen wird. Das heißt, da werden jetzt 5.000 Patienten über die nächsten Jahre beobachtet, und da werden auch die Outcomes der Folgetherapien erfasst. Insofern fühlen wir uns schon verpflichtet, dort die Evidenzbasis zu erweitern.

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

Herr Kuhn: Meine Frage bezog sich eigentlich eher auf die genauen Namen, also die Substanzen, die in der Postprogressionstherapie gegeben waren.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ja, das ist im Study Report drin, in den eingereichten Dokumenten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch eine Frage zu den Rücklaufquoten der Patient Reported Outcomes. Sie sagen ja, die Lebensqualität bleibt gleich. Nun ist die Frage: Aus welcher Population berechne ich diese Rücklaufquoten? Und vielleicht könnten Sie mal begründen – – Also Sie haben ja sozusagen gesagt: die Intention-to-Treat-Population, wenn ich Sie richtig verstanden habe, wäre nicht die geeignete, sondern Sie würden die Patienten, die noch unter Risiko sind, da entsprechend berücksichtigen. Wenn Sie da vielleicht noch einmal etwas zu denen sagen könnten, die noch keinen Progress hatten.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Das ist auch ein methodischer Aspekt, dass man von den Verstorbenen und auch – – Also, das ist natürlich selbstverständlich – das wissen Sie auch –; aber dass auch die Patienten, die ausscheiden, zum Beispiel Einverständniserklärungen zurückziehen, sodass man von denen keine Fragebögen mehr ausfüllen lassen kann. Dadurch reduziert sich natürlich die Rücklaufquote basierend auf der ITT. Wenn wir uns die Patienten anschauen, die allerdings noch in der Lage wären, überhaupt einen Fragebogen auszufüllen, dann ist der Rücklauf sehr hoch. Bis Zyklus 18 – das sind ja anderthalb Jahre – liegt er noch bei über 90 Prozent. Deswegen haben wir uns jetzt auf diese Auswertung festgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe eine Frage an die DGHO. Sie hatten es ja eben schon kurz angeschnitten, ich hatte es in der Einleitung schon gesagt: Wie sehen Sie die Positionierung des Wirkstoffs im Therapiealgorithmus gegenüber den Proteasom-Inhibitoren? Sie haben sich durchaus differenziert in Ihrer Stellungnahme mit den einzelnen Endpunkten auseinandergesetzt, sagen auch, dass die OS-Daten noch unreif und eigentlich nicht belastbar sind, da sie im 0,25-Prozent-Quantil eher explorativ seien. Dann sagen Sie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Es ist relativ schwierig, Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen bei relativ hohen Rücklaufquoten zu sehen. Sie sagen aber auch – das sind die entscheidenden Punkte –: PFS und erhöhte Rate kompletter und tiefer Remissionen, dann Nebenwirkungen gut verträglich, dann eben auch die orale Darreichungsform – klar, das ist der Punkt, den Sie eben hier auch schon adressiert haben –, aber Sie kritisieren, dass im Dossier differenzierte Aufstellungen der Nebenwirkungen und Daten zu Postprogressionstherapie fehlen würden, und dann eben die Kritik an der Chinesenpopulation; aber die haben wir ja jetzt hinter uns gelassen. Wie kann man das jetzt einordnen, damit wir auch einmal ein Gefühl dafür bekommen, mit welcher Therapieoption, mit welcher Bedeutung wir es hier aus Sicht der Fachgesellschaft zu tun haben. – Frau Professor Weisel, dann Herr Kuhn.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): In der Vielzahl der zugelassenen Substanzen erlaubt uns das eine Erweiterung unseres Behandlungsspektrums insofern, als unser primäres Ziel – das haben wir auch herausgestellt – bei der Rezidivtherapie des Myelompatienten ist, eine möglichst tiefe Remission zu erreichen und diese möglichst dauerhaft zu halten, weil wir wissen: Wir sind in einer unheilbaren Therapiesituation. Das heißt, wir möchten den Patienten möglichst lange bei guter Lebensqualität auf einer effektiven Therapie lassen. Wenn man jetzt die Proteasom-Inhibitoren vergleicht – Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib –, dann ergänzen die sich insofern, als Bortezomib in der ersten Therapielinie in der Regel schon eingesetzt wurde, es also schon ein gebrauchtes Medikament ist. Patienten können dadurch erhebliche Neuropathien davontragen, die sind alltagseinschränkend, insbesondere für ältere Patienten, aber auch Patienten im Berufsleben. Wenn wir dann auswählen zwischen Carfilzomib und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomib und Dexamethason, dann kann das sehr patientenorientiert geschehen. Ein Carfilzomib-Patient kommt sechsmal im Monat zu einer intravenösen Applikation, ein Ixazomib-Patient kommt monatlich. Für einen Patienten, der es weiter zum Zentrum hat, der ins

Berufsleben zurückkehrt, kann eine orale Therapie eine erhebliche Rolle spielen. Andererseits müssen wir auch auf Komorbiditäten schauen; es gibt zum Beispiel Patienten mit signifikanten Neuropathien, Carfilzomib macht fast keine Neuropathie. Würde man sich zum Beispiel für diesen Proteasom-Inhibitor entscheiden, würde man bei Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten eher zum Ixazomib tendieren. Man hat Patienten zum Beispiel mit Niereninsuffizienz, man kann das sehr patientenorientiert auswählen. Das heißt, wir müssen hier, wenn wir auf Proteasom-Inhibitoren in der Rezidivtherapie zurückgehen, patientenindividuell entscheiden, welche Therapie erlaubt es uns am besten, den Patienten mit einer größtmöglichen Wahrscheinlichkeit einer Remission möglichst lange auf der Therapie zu lassen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich ganz kurz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt ist halt für uns: Wir haben keinen Head-to-Head-Vergleich Carfilzomib gegen Ixazomib. Wir machen die Kombinationstherapie. Wir müssen jetzt indirekte Vergleiche machen; dazu ist im Moment ist unser Schluss, dass wir das gleichsetzen können bzw. ein Oder dazwischensetzen können. Deswegen hängen wir so an diesen Daten mit der Postprogressionstherapie, um sicher zu sein, dass nicht spät Substanzen noch diesen positiven Effekt wesentlich ausgelöst haben, auch wenn es oberkritisch gewesen ist, aber wenn wir diesen indirekten Vergleich machen müssten und sicher sein wollten, dass wir keinen Fehler machen, wenn wir jetzt, da Carfilzomib auf dem Markt ist, etwas anderes vorschlagen. Deshalb möchte ich jetzt, dass wir wirklich von den Papierdaten her von gleicher Wirksamkeit ausgehen. Im Moment machen wir das, aber deswegen haben wir so kritisch uns die Daten angeguckt. Wir haben es zitiert, dass es so ist. Und das sind eben Sachen wie Postprogressionstherapie. Ich lese, dass es irgendwo drin sein soll, wir haben es nicht gefunden im Dossier, ist aber kritisch für das, was danach zu machen ist, weil wir in den letzten Jahren in der Indikation sechs Substanzen zugelassen haben, also deswegen waren wir da so empfindlich.

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

Herr Kulig: Wir haben auch noch einmal eine Nachfrage zu den Rücklaufquoten. Die hatte ja Frau Müller schon gestellt. Wir wollen die Frage noch ein bisschen schärfen. Für uns ist weiterhin etwas schwer nachvollziehbar, warum Sie die Quoten so hoch einschätzen, für uns sind sie ja eher niedrig. Warum können Patienten nicht antworten, also, leider weil sie versterben, zum ersten Datenschnitt haben wir 15 Prozent Verstorbene, im zweiten Datenschnitt 25 Prozent, scheint ja eher so, dass es in der Studie immanent ist, dass es nicht nur bis zum Progress erhoben wurde, die Pro-Daten, es geht ja um die Erhebung der Pro-Instrumente, und schon bei Zyklus 8 haben wir ja Rücklaufquoten von unter 70 Prozent, und es wurde ja teilweise bis zu Zyklus 23 behandelt. Erstaunlicherweise steigt auch gegen End of Treatment die Teilnahmerate wieder an, also von daher sind uns die niedrigen Rücklaufquoten nicht klar, die halt die Aussagekraft deswegen auch sehr einschränken.

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

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich probiere einmal eine Antwort darauf. Ich habe mir die Tabelle hier noch einmal vorgenommen, und ich sehe jetzt hier in meiner Auswertung keinen Anstieg, der zwischendrin hochgeht und dann wieder runtergeht. End of Treatment ist natürlich eh relativ, weil die Patienten immer ihre End-of-Treatment-Visite zum Zeitpunkt des Ausscheidens haben; also dadurch kann auch bei End of Treatment der Verlauf noch einmal hochgehen, natürlich, weil die Patienten noch am Anfang sind. End of Treatment darf man jetzt ja nicht in der Reihenfolge einfach als letzte Visite im Rahmen einer kontinuierlichen Zählung hinten dran sehen. – Vielleicht habe ich die Frage auch nicht ganz richtig verstanden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Klinisch haben wir jetzt herumgefragt wie immer bei neuen Präparaten. Die Verträglichkeit scheint wirklich gut zu sein; also, das sehen wir selbst, insofern halten wir das Erste für plausibel, auch wenn 10 Prozent Rücklaufquote jetzt diskutiert werden. Ich möchte nicht die die Neuropathie – – Die Thrombozytopenie ist nicht wirklich klinisch kritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Wir haben als Zentrum an einer weiteren Studie teilgenommen, die sich noch in Auswertung befindet und den Ixazomib-Erhalt versus Placebo nach Durchführung einer autologen Transplantation verblindet. Ich kann bestätigen von vielen Patienten, die wir in Tübingen eingeschlossen haben, dass in der klinischen Praxis eine Placebokontrolle zu rechtfertigen war, bei dem Gros der Patienten, und wir als behandelnde Ärzte nicht immer sicher waren, wer was hatte, sodass wir bestätigen können, dass die Verträglichkeit beim der Gros der Patienten sehr gut war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Nächste Herr Eyding, dann Frau Müller.

Herr Dr. Eyding: Noch eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen: Sind die krankheitsbedingten Ereignisse in den unerwünschten Ereignisauswertungen mit enthalten, also so etwas wie Progresse, oder sind die herausgenommen worden? Um die Nebenwirkungen beurteilen zu können, bräuchten wir eigentlich Daten, wo Dinge, die klar auf den Krankheitsprogress zurückzuführen sind, nicht als Nebenwirkungen in der Auswertung auftauchen. Da wir natürlich mehr Progresse im Kontrollarm haben, wird es natürlich die Daten zugunsten von der Testintervention verzerren. Das ist einfach die Nachfrage, was für Daten wir hier vor uns liegen haben, ob die Progresse mit drin sind in UEs oder ob die draußen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das beantworten?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): In diesem Punkt muss ich leider auf eine Nachreichung verweisen. Das müssten wir noch einmal nachschlagen. Ich bin jetzt aktuell nicht sicher. Ich würde jetzt nur sagen, dass es insgesamt – – Trotzdem gehe ich von keiner starken Verzerrung aus, weil ja quasi jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis hatte, wir sind ja hier im 90-Prozent-Bereich. Da gehe ich dann nicht von einer starken Verzerrung aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Es geht ja auch um die schweren Nebenwirkungen, das ist ja eher das Schwierige dann, also Grad 4 oder SUE, da hat es dann möglicherweise einen anderen Effekt, aber das müssen Sie einfach prüfen. Es wäre gut, wenn Sie das klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nächste Woche kommen sie.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ja, das kommt zeitnah. Trotzdem ganz kurz eine Anmerkung: Die Patienten haben hier ihren Progress häufig asymptomatisch; das ist ja so laut Leitlinien vorgesehen. Das heißt: Auch dort rechne ich nicht mit einer Vielzahl von schweren oder schwerwiegenden AEs aufgrund des Progresses.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal eine Frage zu den Daten, also aus der Studie hier. Ist es richtig, dass Sie ungefähr im Dezember 2019 finale OS-Ergebnisse erwarten? Und dann noch einmal gleich eine Frage, weil Sie eben auf die Registerstudie abgehoben haben, die jetzt aufgelegt wird, wo Sie eben auch noch einmal die Folgetherapien und auch für das Outcome die Folgetherapien untersuchen, in welchem Zeitraum das geplant ist.

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

Frau Pitura (Takeda): Der Zwischenbericht zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der dritten Zwischenanalyse wird im Dezember 2019 vorliegen, die finalen Dokumente und die finale Analyse dann 2020.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Die kurze Antwort auf das Register, die noch fällig ist: Wir werden 5.000 Patienten einschließen und die dann mindestens fünf Jahre im Follow-up beobachten. Ich kann Ihnen jetzt als relativ verbindlichen Termin nur sagen, dass wir ja auch in dem Conditional Approval eine Auflage haben, ab wann ein erster Bericht geliefert werden soll. Dort werden bis Dezember 2019 200 Ixazomib-Patienten ausgewertet werden sowie insgesamt Informationen zu 1.000 Patienten.

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

Herr Dr. Eyding: Auch noch eine ganz kurze Frage zu den Datenschnitten. Ich weiß nicht, ich glaube, es ist noch nicht berührt worden, warum es nicht möglich war, auch den 2016er-Datenschnitt für die Originalstudie zu benutzen. Es ist ja eine Studie; insofern wäre das ja eigentlich möglich gewesen, jetzt einen gemeinsamen Datenschnitt mit möglichst reifen Daten auch aus der Gesamtstudie einzureichen. Sie haben ja, glaube ich, jetzt zwei unterschiedliche Datenschnitte, den 16er für die chinesische und den 15er für die Originalstudienpopulation, eingereicht.

Herr Hahn (Takeda): Von der Originalpopulation gibt es 2016 keinen Datenschnitt. Es gibt den für China von 2016, und das ist relativ gesehen zum Datenschnitt von 2015 für die Originalpopulation derselbe Datenschnitt, weil die Follow-up-Zeiten identisch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das spricht ja eigentlich eher dafür, dass es dann doch zwei Studien sind, oder? Eigentlich würde man ja immer einen Datenschnitt für eine Studie machen. Dass bestimmte Patienten früher eingeschlossen sind als andere Patienten, das ist in der Studie immer so; das ist jetzt nicht der Grund, weswegen man irgendwie hier, keine Ahnung, eine Nachverfolgungszeit für alle Patienten vorsieht; das ist ja gerade nicht der Punkt.

Herr Hahn (Takeda): Darauf bin ich heute schon einmal eingegangen. Ich möchte es noch einmal wiederholen: Die Rekrutierung würde – – Würde man alle Patienten gleichzeitig einschließen oder beginnen, dann würde man in jedem Land gleichzeitig etwa gleichverteilt über die gesamte Rekrutierungszeit Patienten einschließen. In diesem Fall haben wir das Problem, dass wir mit der Rekrutierung der überwiegenden Mehrheit der chinesischen Patienten am Ende der Rekrutierungszeit der Originalpopulation begonnen hatten, und deshalb ist die Nachbeobachtungszeit der chinesischen Patienten zurückgesetzt zum selben Zeitpunkt im Vergleich zu den Patienten der Originalpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ja, so weit war ich schon. Das ist schon nachvollziehbar. Dass das so ist, dass Sie deswegen keine Daten haben, zu dem ersten Datenschnitt für die chinesische Population ist auch nachvollziehbar. Sie haben aber einfach noch reifere Daten auch für die Originalpopulation in dem späteren Zeitpunkt, wo Sie eben auch schon Events für die chinesische Population haben. Da hätte man das ja machen können. Was Sie da in den Datenschnitten vorgesehen haben, das ist für uns nicht so das Entscheidende, sondern das Entscheidende ist, dass wir hier möglichst valide Daten vorgelegt bekommen, und wenn Sie da sagen: Sie können das nicht machen, weil es in dem SAP nicht vorgesehen ist von der Originalpopulation, dann spricht es für mich dafür, dass wir es hier mit zwei Studien zu tun haben; denn eigentlich könnten Sie diesen Datenschnitt jetzt durchführen.

Herr Hahn: Ja, wenn wir das machen würden, dann hätten wir eine zusätzliche Interimsanalyse. Das würde die statistische Schlussicherheit reduzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bevor wir das jetzt hier zur Privatunterhaltung deklarieren, nur für das Protokoll: Das war jetzt noch einmal Herr Hahn von Takeda, der sich gerade geäußert hat, und jetzt hat Herr Kuhn das Wort. – Bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe auch noch eine Frage zu den zwei Studien. Sie haben sich ja auch in der chinesischen, also in der CCS, dazu entschieden, die Morbidität und die Lebensqualität dann nicht mehr zu erheben. Dafür haben Sie da noch eine Reihe von Pharmakokinetikparametern erhoben. Das spricht jetzt für mich natürlich auch eher dafür, dass man sagt: Das sind eigentlich zwei unterschiedliche Studien. Aber ich wollte eigentlich eher fragen, was dann der Hintergedanke war, Morbidität und Lebensqualität bei der chinesischen Bevölkerung da nicht zu erheben, wenn man ja in Ihrer Argumentation davon ausgeht, das ist eine Studie, und man möchte die in die Ursprungsstudie mit einbeziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura.

Frau Pitura (Takeda): Im Zulassungsprozess wurde von zwei Studien gesprochen, obwohl es sich regulatorisch um eine Studie gehandelt hat. Ich möchte auf die Unterschiede der Studien abheben; denn generell hatten alle Patienten, die innerhalb der anwendenden Zweitpopulation rekrutiert wurden als auch diejenigen, die der innerhalb der Originalprotokollpopulation rekrutiert wurden, exakt die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien, also die beiden Studien hatten die gleiche Registernummer, ein und dasselbe Studienprotokoll und ein identisches Studiendesign.

Nun haben Sie Unterschiede bezüglich der Endpunkte angesprochen. Ein Unterschied bestand darin, dass einige Endpunkte, die für die Originalprotokollpopulation erhoben wurden, im Rahmen der chinesischen Verlängerung der Studie entfielen. Darunter waren Wirksamkeitsendpunkte für die Subgruppe der Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik. Der Grund dafür bestand in lokalen Exportbedingungen für biologische Proben, und zwar konnte ein Export zum Zentrallabor nicht in angemessener Zeit gewährleistet werden. Wir haben nämlich alle zytogenetischen Proben in unserer Zulassungsstudie in einem Zentrallabor analysieren lassen. Weiterhin gab es einen Unterschied bezüglich der Lebensqualität; diese wurde in der chinesischen Studie nicht erfasst. Dies wurde mit einer zu kleinen Stichprobengröße für eine aussagekräftige Bewertung begründet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, bevor Sie nachfragen, will ich nur darauf hinweisen, vielleicht können Sie mir mal erklären, was der Unterschied ist zwischen von den Zulassungsbehörden oder zulassungsmäßig unterschiedlichen Studien, die regulatorisch aber dann eine Studie sind. Nach meiner Begrifflichkeit sind die Zulassungsbehörden die Regulatoren. Wenn wir die HTA-Organisation sind, verstehe ich nicht ganz, dann – – Okay, es gab lokale Transportprobleme und die 150, 160 Chinesen waren halt zu wenige, um Lebensqualitätsfragen zu stellen. Habe ich das richtig verstanden, Herr Kuhn?

Herr Kuhn: So habe ich das jetzt auch verstanden, aber Sie sagen ja, das ist Teil der Gesamtpopulation. Insofern besteht die Stichprobe dann ja sowieso aus diesen 800 Patienten, die Sie haben. Also, das mit der Stichprobe kann ich jetzt nicht nachvollziehen. Sie haben ja dann auch für die sechs chinesischen Patienten, die Sie in der Originalpopulation haben, Lebensqualität und Morbi erhoben. An den Fragebögen kann es ja anscheinend nicht gelegen haben.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Was das Fehlen der Lebensqualitätsfrage bei den Chinesen anbelangt, so hätten wir uns, glaube ich, alle gewünscht, dass sie da komplett mit drin sind. Wir wissen nicht ganz exakt, warum sie nicht mit drin sind. Ich gehe aber davon aus, dass genau diese Sachen mit der chinesischen Zulassungsbehörde diskutiert wurden, dass eine Auswertung nur der Chinesen am Ende aufgrund der Größe keinen statistischen Schluss zulässt. Das ist aber noch lange kein Grund, zu behaupten, es würde sich hier um zwei Studien handeln. Es ist ein Studienprotokoll, es ist ein Amendment, das ist ein reguläres Vorgehen, Amendments in Studienprotokolle einzubringen, das hat

dieselbe Nummer in den klinischen Studienregistern. Es gibt keine zwei Registereinträge; damit handelt es sich regulatorisch um eine Studie.

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

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch einen Hinweis: Sie haben in Ihrer Stellungnahme ja auch darauf abgehoben, dass die Lebensqualität bei verbesserter Wirksamkeit erhalten bleibt; aber da muss man natürlich dann auch vergleichen können zwischen der Wirksamkeit und der Lebensqualität in der Population, die man heranzieht. Ich habe einfach noch eine Interessensfrage: PFS – haben wir jetzt hier nicht so viel diskutiert, aber es ist ja ein wichtiger Punkt beim multiplen Myelom, da wird ja vom ersten zum zweiten Datenschnitt der Unterschied kleiner oder der Treffer kleiner. Wenn Sie vielleicht dazu noch was sagen könnten oder vielleicht auch die Fachgesellschaften; das fällt einem auf.

Frau Knierim (Takeda): Grundsätzlich noch einmal: Bei der ITT-Population gab es nur eine Auswertung für das PFS, die darüber hinaus hochsignifikant war. Zwischen den Auswertungszeitpunkten zum PFS in der Originalprotokollpopulation haben sich die Ereigniszahlen im Vergleichsarm, also LenDex, stabilisiert und sind langsamer eingetreten, als aus historischen Daten es zu erwarten gewesen wäre. Die Zeitpunkte waren im Protokoll definiert, wann diese Zwischenauswertungen erfolgen. Es gibt da wahrscheinlich irgendeinen Effekt, der vorher nicht so vorhergesehen war; das ist nicht komplett unüblich in klinischen Studien. Grundsätzlich ist es darauf zurückzuführen, dass die Ereignisse im Len-Dex-Arm nicht so schnell vorgefallen sind wie im lxaLenDex-Arm.

Frau Dr. Müller: Also, es sind sozusagen nicht so viel Progresse – – Also zum späteren Zeitpunkt gab es weniger Progresse im Comparator-Arm, als Sie erwartet hatten. Sie wissen einfach auch nicht genau, woran es liegt.

Frau Knierim (Takeda): Genau.

Frau Dr. Müller: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe zum PFS auch noch eine Frage jetzt ablauftechnisch. Sie haben ja relativ spät den ursprünglichen SAP festgelegt; erst 2014, schon lange, nachdem ich in dem Amendment mit den Chinesen durch war, und haben dann ganz lange Zeit mit den ursprünglichen Zahlen des PFS als 234 Ereignisse für die finale PFS-Analyse operiert und haben dann erst am Ende, also nachdem die Rekrutierung der Gesamtstudien schon abgeschlossen war, die PFS-Zahlen weitgehend korrigiert, also haben Ihre ganze Power-Kalkulation und die Grundannahmen komplett revidiert, indem Sie auf eine Interimsanalyse 262 mit PFS, also schon mehr als in der ursprünglichen Finale, und die Finale auf 365 Ereignisse bezogen haben. Wie kam das denn dazu, dass Sie so eine weitreichende Änderung Ihrer primären Hypothese vornehmen mussten?

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

Herr Hahn: Das ist aus unserer Erkenntnis darauf zurückzuführen, dass die Ereigniszahlen langsamer eintraten als prognostiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Was hat denn die Geschwindigkeit mit der Power zu tun?

Herr Hahn: Wir können, wie gesagt, die genaue Begründung bei den Globalstatistikern noch einmal nachfragen und nachreichen, wenn Sie das möchten, allerdings war das so nach meiner Kenntnis kein Punkt bei der EMA nicht und – – Okay, also wir können da gerne nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Eine Frage an die DGHO habe ich noch: Es gibt Hinweise darauf, dass die Kombination bei Patienten mit c-Myc-Veränderungen eventuell besser wirkt. Wie schätzen Sie das klinisch ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Das sind wichtige Hinweise. Derzeit wird c-Myc nicht routinemäßig in der Standardtherapie beim Myelom-Patienten untersucht, außerhalb von klinischen Studien, leider auch noch nicht die Zytogenetik bei allen Myelom-Patienten, auch wenn wir das gerne hätten. Aber in diesem zunehmenden Armamentarium, das wir therapeutisch zur Verfügung haben, sind solche Analysen, denke ich, sehr wichtig und sollten auch weiter nachverfolgt werden, sodass unser Ziel der zielgerichteten Therapie letztlich weiter vorangetrieben werden kann. Im Moment würde man in der klinischen Praxis darauf noch keine praxisändernde Maßnahme begründen, dafür ist die Grundlage für uns aus klinischer Sicht noch nicht reif genug; aber grundsätzlich ist das natürlich sehr begrüßenswert, dass solche Analysen konsequent betrieben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage an Takeda. Haben Sie denn irgendwelche Daten zu ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Knierim.

Frau Knierim (Takeda): Wir haben, wie gesagt, die Hochrisikozytogenetik in einem Teil der Patientenpopulationen in der alten Studie C16010 erhoben, sofern das möglich war. Wie Frau Professorin Weisel gerade schon sagte: Es ist nicht Standard. Wir sehen in den Daten, die wir zu Ixazomib in Hochrisikopatienten haben, dass sich eine Tendenz für eine bessere Wirksamkeit zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Was war das denn genau für eine Hochrisikozytogenetik, also 17p, nehme ich an, und Translokation 4;14? War denn c-Myc auch dabei?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Bei der Hochrisikopopulation ging es um chromosomale Aberration, das heißt Veränderungen auf den Chromosomen direkt, Fehlstellen im Chromosom oder Duplikationen oder Translokationen. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob nicht der c-Myc-Lokus einer der Betroffenen ist, vielleicht können die Kliniker das noch ergänzen. Dann wurde noch eine weitere Reihe genetischer Marker als explorative Endpunkte erhoben; die sind, soweit ich weiß, noch nicht ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt Herr Dr. Ratsch für Takeda. – Jetzt Professor Weisel zur Ergänzung.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Die Hochrisikopopulation ganz genau, wie Sie sagten, Frau Holtkamp, ist dann immer die Deletion 17p und Translokation 4;14, in manchen Studien auch Translokation 14;16. c-Myc gehört nicht zu der primären Hochrisikopopulation, die man beim Myelom betrachtet, und ist auch nicht korreliert oder ist nicht direkt Ausdruck der Deletion 17p, das ist eine p53-Mutation, sodass das hier eine separate Population darstellt, die im Rahmen von Biomarker-Analysen herausgearbeitet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war es, Frau Holtkamp? – Weitere Fragen sehe ich keine. Dann würde ich dem pU noch einmal Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die letzte gute Stunde oder eine Stunde 15 Minuten zusammenzufassen, und noch ein paar abschließende Bemerkungen zu machen. Wer möchte das machen? – Frau Knierim, bitte.

Frau Knierim (Takeda): Danke, Herr Professor Hecken. Ich denke, wir haben hier eine interessante Diskussion, insbesondere zum Stellenwert von chinesischen Patienten in der Studie C16010 gehabt, und ich möchte nur noch wiederholen, dass aufgrund der Natur der Erkrankung multiples Myelom und der wiederkehrenden Rezidive neu verfügbare Therapieoptionen einen essenziellen Bestandteil für die

Patienten darstellen. Durch Einführung eines Proteasom-Inhibitors in die oral anzuwendende Kombinationstherapie aus einem IMiD und einem Glukokortikoid wird der therapeutische Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen befriedigt, die mit einem selbstbestimmten Patientenalltag vereinbar sind. Die orale Anwendung des Proteasom-Inhibitors Ixazomib bietet den Patienten und ihren Angehörigen die Möglichkeit einer hochwirksamen Dreifachkombination ohne infusionsbedingte Einschränkungen des persönlichen Freiraums und einer selbstbestimmten Lebensführung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank für die Diskussion jetzt in der letzten guten Stunde. Wir werden das in unseren Entscheidungen einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Dann machen wir sofort mit der nächsten weiter. – Danke, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 14.37 Uhr