

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Daratumumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2018
von 14.33 Uhr bis 15.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Dietz
Herr Dr. Michailov

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

Herr Raviendran

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Brech
Frau MacDonald

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

Herr PD Dr. Eisele
Herr Dr. Englisch
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes
Herr Meier

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

Frau Pitura
Frau Stache

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)/German Speaking Myeloma:**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Würzburg (UKW):**

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.33 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Herzlich willkommen im Stellungsverfahren Daratumumab zur Behandlung des multiplen Myeloms. Das ist jetzt eine Ergänzung gegenüber der vorherigen Anhörung. Da habe ich das Anwendungsgebiet nicht genannt. Das soll Sie etwas erheitern und auch wieder wach machen. Wir befinden uns im § 35a-Verfahren, hier: Basis Dossierbewertung IQWiG vom 13. November 2017, zu der Sie Stellung genommen haben.

Ich muss jetzt erneut die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Wir haben jetzt als pharmazeutischen Unternehmer Janssen. Es sind anwesend Herr Privatdozent Dr. Eisele, Herr Dr. Englisch, Herr Dr. Sindern und Herr Dr. Tomeczkowski – jetzt ist die Stunde der Wahrheit, dass ich es häufiger aussprechen muss – für Janssen-Cilag, für AMGEN Frau Dietz und Herr Dr. Michailov, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn, für Bristol-Myers Herr Raviendran, für Celgene Frau Brech und Frau MacDonald – wobei Mac mit a geschrieben wird, also keine Verwandtschaft zum gleichnamigen Fast-Food-Produzenten –, Herr Professor Wörmann und Frau Professor Weisel für die DGHO – sie sind noch da und sitzen auf den alten angestammten Plätzen –, für Medac Herr Dr. Johannes und Herr Meier, für Takeda Frau Pitura und Frau Stache, für die Universitätsklinik Würzburg Herr Professor Dr. Knop, für vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – beide auch noch anwesend. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb jeweils Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen, bevor Sie das Wort ergreifen. Ich möchte zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur einleitenden Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG geben. Bitte im weiteren Verlauf der Diskussion, vielleicht auch schon im Einleitungsstatement auf zwei, drei Fragen einzugehen, die uns auf den Nägeln brennen. Zum einen die Frage, die auch eine breite Rolle in der Nutzenbewertung spielt, ob die Ergebnisse der Gesamtpopulation der CASTOR-Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Dann – eben hatten wir es beim Alter 65, jetzt haben wir es bei Männern und Frauen – ist aus klinischer Sicht eine unterschiedliche Wirksamkeit von Daratumumab bei Männern und Frauen vorhanden, erklärbar, irgendwie ableitbar? Dann: Inwieweit entspricht die niedrig dosierte Dexamethason-Gabe in der Kontrollgruppe der POLLUX-Studie dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse? Das ist auch eine wichtige Frage. Dann die allgemeine Frage, die wir immer stellen. Wie wird von den Klinikern insbesondere der Stellenwert von Daratumumab in der Versorgung bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom gesehen? Und die wichtige Frage für eine mögliche Befristung: Wann ist für die Daratumumab-Monotherapie mit kontrollierten Studienergebnissen zu rechnen? Die Generierung von zusätzlicher Evidenz war ja eine Befristungsaufgabe des Erstbeschlusses, und insofern frage ich an der Stelle noch einmal nach.

Das sind die Dinge, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. Wer möchte für den pU beginnen? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich werde auch ganz sicher auf die beiden erstgenannten Fragen von Ihnen eingehen. Bevor ich jetzt damit starte, möchte ich zunächst meine Kollegen vorstellen, die mich hier heute begleiten. Da ist zunächst zu meiner Linken Herr Dr. Jörg Tomeczkowski. Sie kennen ihn aus vielen früheren Anhörungen, bei uns verantwortlich für den Marktzugang im Bereich der Hämatologie, Herr Dr. Christian Englisch, Facharzt für Innere Medizin, der

als ärztlicher Fachleiter multiples Myelom in der Medizin-Abteilung verantwortlich für Daratumumab ist sowie ganz links von meiner Seite Herr Privatdozent Dr. Eisele, Facharzt für Hämatologie und Onkologie, der für Fragen zu Methoden und den durchgeführten Analysen im Dossier zur Verfügung steht. Mein Name ist Jörn Sindern und ich leite bei Janssen den Bereich Marktzugang.

Eine erneute Nutzenbewertung wurde nicht nur erforderlich, weil die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro überschritten wurde, sondern auch, weil seit April 2017 das neue Anwendungsgebiet der Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom, die mit mindestens einer Therapielinie vorbehandelt sind, besteht. Auf dieses Anwendungsgebiet der Kombinationstherapie will ich hier hauptsächlich eingehen. Hier ist zunächst hervorzuheben, dass zwei große randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studien vorliegen – CASTOR und POLLUX. Zusammen wurden hier über 1.000 Patienten untersucht, wenn man Verum- und Kontrollarme zusammenrechnet. Damit besteht eine sehr robuste Basis für die Nutzenbewertung.

In der POLLUX-Studie wurde Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, in der CASTOR-Studie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason jeweils gegen eines dieser beiden Regime untersucht. Damit liegen nicht nur zwei RCT vor, die einen Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, sondern beide Regime sind derzeit in der großen Mehrheit der tatsächlich in dieser Therapielinie angewendeten Therapien enthalten. Daratumumab ist damit die einzige der zuletzt neu zugelassenen Substanzen, die in einer Dreifachkombination mit den beiden Standardtherapien in der Rezidivsituation zugelassen ist.

Auf zwei Punkte möchte ich nun ausführlicher eingehen, das sind die, die auch schon genannt worden sind:

Erstens. Das IQWiG hatte in der Nutzenbewertung die CASTOR-Studie nicht anerkannt. Wir wollen noch einmal kurz darstellen, warum aus unserer Sicht beide Studien für die Nutzenbewertung anzuerkennen sind, natürlich auch die CASTOR-Studie.

Zweitens. Der Zusatznutzen besteht insbesondere in einem signifikanten Überlebensvorteil, der tatsächlich auch in beiden Studien konsistent gezeigt wurde. Auch wollen wir hier auf die in der POLLUX-Studie aufgetretene Interaktion für das Geschlecht eingehen und erläutern, warum aus unserer Sicht keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Gesamtüberleben bestehen.

Zum ersten genannten Punkt: Das IQWiG hat Zweifel an der Eignung der Gesamtpopulation der CASTOR-Studie und deswegen die Studie nicht bewertet. Es geht um die Frage, wie viele der eingeschlossenen Patienten, die noch keine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben, für eine solche Transplantation geeignet gewesen wären. Denn bei einer Eignung für eine Stammzelltransplantation könnte infrage gestellt werden, ob diese Patienten für eine Therapie mit Bortezomib aufgrund des Labels von Bortezomib geeignet gewesen wären.

Wir wollen hier noch einmal darstellen, warum die große Mehrheit der in die Studie eingeschlossenen Patienten als zulassungsgemäß behandelt anzusehen ist und weshalb wir daher von der Eignung der gesamten Studie für die Nutzenbewertung ausgehen. Bei den 39 Prozent der infrage stehenden Patienten haben weitergehende Analysen gezeigt, dass mehr als die Hälfte dieser Patienten aufgrund der Art ihrer Vortherapie nicht mehr für eine Stammzelltransplantation geeignet gewesen wären. Damit erfüllen insgesamt schon mehr als 80 Prozent der Patienten die Zulassung, sodass aus unserer Sicht die gesamte Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Wir haben in unserer schriftlichen Stellungnahme besonders auf die Versorgungsrealität hingewiesen, wonach nur 1,9 Prozent aller Patienten ihre erste Stammzelltransplantation in der zweiten Therapielinie oder später erhalten haben. Daher kann aufgrund der Versorgungsrealität davon ausgegangen werden,

dass nur sehr wenige Patienten der in der CASTOR-Studie eingeschlossenen Patienten theoretisch für eine Stammzelltransplantation geeignet gewesen sein könnten. Somit entsprechen mit Sicherheit weit über 90 Prozent der eingeschlossenen Patienten der Zulassung von Bortezomib.

Zum zweiten Punkt. Das multiple Myelom ist eine bösartige und oft aggressiv verlaufende Krebserkrankung und bis heute grundsätzlich unheilbar. Das primäre Therapieziel ist daher die Verlängerung des Überlebens. Hier kann Daratumumab einen besonderen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung leisten. Wir sehen sowohl in CASTOR als auch in POLLUX eine konsistente signifikante Reduktion des Sterberisikos um 37 Prozent gegenüber der jeweiligen dualen Vergleichstherapie.

Das IQWiG sieht einen geschlechtsabhängigen Unterschied im Effekt von Daratumumab auf das Sterberisiko in der POLLUX-Studie. Tatsächlich gibt es keine medizinisch-biologische Grundlage für die Annahme einer solchen geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Wirkung von Daratumumab. Vielmehr sehen wir aus weiteren Analysen zufällige Imbalancen bei den Baseline-Risiken, die zum Vorteil für Frauen im Daratumumab-Arm waren, die eine mögliche Erklärung für die beobachtete Interaktion sein können. Da wir die Imbalancen bei den Stratifikationsvariablen sehen, ist diese Imbalance rein zufällig nur innerhalb der Geschlechtsgruppen aufgetreten. Da sich diese Interaktion weder in der CASTOR-Studie noch in den Analysen zur Monotherapie-Studie SIRIUS zeigt noch bei irgendeinem weiteren Endpunkt ein solcher Effekt zu sehen war und es, wie gesagt, keine medizinisch-biologische Rationale gibt, sehen wir keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Wirksamkeit. Insgesamt ist somit von einer sehr guten Evidenzbasis auszugehen, sodass aus unserer Sicht das Ausmaß des Zusatznutzens nur aus der Gesamtpopulation abgeleitet werden kann.

Über alle Nutzenkategorien sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Daratumumab, dem keine Nebenwirkungen entgegenstehen, die eine Abwertung rechtfertigen würden. Bei der Betrachtung der schweren Nebenwirkungen – also Grad $\frac{3}{4}$ – ergeben sich vereinzelt Unterschiede sowohl zuungunsten als auch zugunsten der Kombination mit Daratumumab, sodass sich insgesamt daraus aus unserer Sicht kein Anhaltspunkt für einen Schaden ergibt. Zwar gab es insgesamt mehr Grad- $\frac{3}{4}$ -Nebenwirkungen, die auch alle bekannt und insofern erwartbar waren, doch gab es keinen Unterschied hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen. Der Vorteil im Gesamtüberleben ist damit aus unserer Sicht nicht derart eingeschränkt, dass der Zusatznutzen aufgrund der Verträglichkeit herabzustufen wäre.

Der Vorteil im Gesamtüberleben geht auch einher mit einem Vorteil in der Lebensqualität. In der POLLUX-Studie wurde ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung in der Funktionsskala soziale Funktion im QLQ-C30 gezeigt.

Lassen Sie mich nun kurz noch zum Anwendungsgebiet der Monotherapie kommen. Die Patienten, die in der Versorgungsrealität für eine Monotherapie mit Daratumumab infrage kommen, haben bereits viele Therapielinien erhalten und sind auf viele Substanzen refraktär. Damit besteht ein besonderer therapeutischer Bedarf gerade in den ganz späten Therapielinien des multiplen Myeloms. Weil Daratumumab bei diesen vielfach vorbehandelten und zumeist auch schon auf neuere Substanzen wie Pomalidomid- und Carfolzomib-refraktären Patienten in der Monotherapie wirksam ist, wie die Zulassungsstudien gezeigt haben, wurde die Zulassung für diese Patienten bereits auf der Basis von einarmigen Phase-II-Daten erteilt.

Mittlerweile liegen mehrere publizierte Vergleiche zwischen den Studiendaten in der Monotherapie sowie verschiedenen unabhängigen Registern vor, die mit hoher Konsistenz den Überlebensvorteil einer Monotherapie mit Daratumumab gegen die in der Regelversorgung eingesetzten Substanzen zeigen. Mit dem Dossier und in überarbeiteter Form mit der Stellungnahme haben wir einen historischen Vergleich auf der Basis von Individualdaten vorgelegt. Die Verfügbarkeit von Individualdaten ist insofern

relevant, da sie eine Adjustierung erlaubt. Die für den Vergleich zur Verfügung stehende Datenbasis aus der IMF-Kohorte ist auch besonders relevant für den deutschen Versorgungskontext, weil nicht nur eine europäische Kohorte vorliegt, sondern auch die darin enthaltenen Patienten aus Deutschland ausgewertet werden konnten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich für die deutschen Patienten eine Reduktion des Sterberisikos unter Daratumumab um 77 Prozent im Vergleich zur zVT.

Das IQWiG hatte ein paar Punkte in der Auswertung kritisiert, auf die wir in der schriftlichen Stellungnahme eingegangen sind. Aus unserer Sicht zeigt der Vergleich mit den Daten der Beobachtungsstudie Effektmaße, die nicht durch systematische Verzerrung, sondern aufgrund der hohen Wirksamkeit von Daratumumab zustande gekommen sind. Dabei reduzieren die in den Individualdaten durchgeführten Adjustierungen die Unsicherheiten des indirekten Vergleiches, sodass der Vergleich aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Ich bin jetzt nicht auf alle Punkte, die Sie genannt haben, eingegangen. Ich möchte jetzt hier die einleitenden Worte beenden. Aber ich glaube, dass wir im weiteren Verlauf gerne noch auf die anderen genannten Fragen eingehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Fangen wir einmal mit der Gesamtpopulation CASTOR an. Das war ja der erste Punkt, den Sie angesprochen haben. Dazu haben die Fachgesellschaften Stellung genommen. Das haben wir eben im Zusammenhang auch schon diskutiert. Nur müssen wir es des Protokolls wegen hier an dieser Stelle auch noch einmal diskutieren. Wir haben jetzt auch die AkdÄ dabei. Meine Frage jetzt an die DGHO und an die AkdÄ. Sie haben das in der Stellungnahme positiv beantwortet. Wie sehen Sie die Heranziehung der Gesamtpopulation CASTOR für die Nutzenbewertung? Fangen wir mit Herrn Wörmann an, und dann möchte ich die AkdÄ bitten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir gehen davon aus, dass sich der Standard der autologen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie in den letzten 20 Jahren durchgesetzt hat. Die Begründung dafür ist, dass sowohl in den älteren randomisierten Studien als auch in den neueren, wo autologe Stammzelltransplantation mit neueren Substanzen verglichen wird, weiterhin ein Überlebensvorteil herauskommt, aber eben nur in den Studien in der Erstlinientherapie. Das ist ein Standard, der sich auf dem Gebiet so etabliert hat, aus dem die Patienten für die CASTOR- und POLLUX-Studien rekrutiert wurden. Deswegen gehen wir davon aus – die Daten für die autologe Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie bestätigen, dass das so ist – das hat sich in Deutschland etabliert, in anderen Ländern auch. Deswegen halten wir das für eine valide Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel schließt sich dem an, weil sie das vor einer halben Stunde auch noch gesagt hat. – Herr Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir sehen das im Prinzip auch so. Wir haben es ja auch so formuliert. Ich frage mich allerdings, warum man in einer so wichtigen randomisierten kontrollierten Studie nicht die Gründe dokumentieren kann, warum keine autologe Stammzelltransplantation in der konkreten Situation durchgeführt wurde. Das finde ich, ist nicht good clinical practice. Trotzdem glauben wir, dass die Daten valide sind, auch wenn man jetzt die Dokumentation vielleicht nicht so optimal geführt hat, wie wir uns das wünschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke schön. – Herr Spehn, Sie sehen es genauso. Okay. – Gibt es dazu Fragen? Wir haben das eben, glaube ich, 20 Minuten diskutiert. Darüber können wir hinweggehen. Dann gehen wir zu Männern und Frauen. Vielleicht zunächst einmal die Kliniker. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange jetzt höflicherweise, an, obwohl es mich in den Fingern juckt, dass Frau Weisel sich für die Männer einsetzen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind heute noch – –

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): noch in guter Form.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): noch eine Spur zynischer als normal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das zurücknehmen. – Der Hauptpunkt ist: Männer und Frauen sind hier in der Studie nicht präspezifiziert gewesen. In der Studie gibt es keinen Hinweis, dass bei multiplem Myelom eine Stratifikation der Studie nach Männern und Frauen sinnvoll wäre. Es gab bisher auch keinerlei Hinweise, dass Daratumumab danach spezifiziert werden müsste. Das ist unser Problem. Deswegen befürchten wir, dass es hier ein Zufallsbefund wäre. Wir haben in keiner Indikation und in keiner Studie bisher gesehen, dass es einen Unterschied macht. Dann hätte man es ja stratifizieren müssen, und das tun wir beim multiplen Myelom bisher nicht. Deswegen gibt es, glaube ich, in Zukunft auch erst einmal keinen Grund, weil das wirklich eine Ausnahme ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): AkdÄ. Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir sehen das genauso. Auch wir halten es für einen Zufall. Wir möchten hinzufügen, dass die Effekte gleichgerichtet sind. Sie sind nicht gegensätzlich gerichtet. Also, auch bei den Männern ist mäßiger Trend mit einer Hazard Ratio von 0,82 da, sodass es zumindest in die gleiche Richtung geht. In der anderen Studie, in der CASTOR-Studie, ist überhaupt nichts von einer Interaktion zu finden. Wir haben in der Arbeitsgruppe darüber diskutiert und haben uns schon sehr anstrengen müssen, um irgendeine plausible Erklärung dafür zu finden. Also, letztlich halten wir es für einen Zufall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sonst müssten wir aber spätestens Männer mit 65 wirklich in der Therapie aufführen, um an die andere Anhörung anzuknüpfen. – Herr Tomeczkowski und dann Frau Müller.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Vielleicht kann ich den Zufall ein bisschen aufklären. Wir haben länger gesucht, weil es schon erwähnt wurde; in anderen Studien ist es nicht aufgetreten. Auch von der Pharmakokinetik her gab es keine Hinweise. Bei diesen anderen Endpunkten ist die Interaktion ebenfalls nicht aufgetreten. Wir haben uns dann die Baseline-Charakteristika der Frauen und der Männer angeguckt, um herauszufinden: Gibt es da Unterschiede, die diesen Effekt erklären können? Wenn man die Gesamtpopulation für die beiden Stratifizierungsfaktoren betrachtet – das waren der Schweregrad der Erkrankung und die Vortherapien –, dann ist das durch die Stratifizierung auf beiden Armen – Intervention und Kontrolle – gleich verteilt gewesen. Wenn man dann aber bei den Frauen guckt, dann sieht man, dass die Frauen im Daratumumab-Arm nicht so häufig den Schweregrad 3 hatten und die Männer dafür häufiger. In Zahlen ausgedrückt: Wenn man das in der Gesamtpopulation betrachtet – Wie hoch war der Anteil Schweregrad 3? –, dann liegt er bei 19,6 Prozent und wenn man dann bei den Frauen guckt, dann liegt der Schweregrad 3 dann nur bei 13,3 Prozent und bei Männern 23 Prozent, sodass man davon ausgehen muss, dass Frauen im Daratumumab-Arm einen Vorteil hatten.

Das kann man der Studie an sich nicht vorwerfen, weil zwischen den beiden Armen für diesen Faktor stratifiziert wurde. Aber innerhalb der Geschlechter ist dann dieser Effekt aufgetreten. Also, er hat aus unserer Sicht keine Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Herr. Wie heißen Sie? Tomeczkowski?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er muss irgendeinen anderen Namen kriegen, der Mann.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Jetzt lebe ich fast 60 Jahre damit.

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

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Der Rest muss jetzt auch noch so gehen.

Frau Dr. Müller: Ja, wir schaffen das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber das Leben lebt von Veränderungen. Also. Seit AMNOG ist sowieso alles anders. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Sie haben jetzt eigentlich die Frage schon beantwortet, die ich stellen wollte, nämlich ob es irgendwelche Hinweise aus der Pharmakokinetikstudie gab. Das Verteilungsvolumen oder irgend so etwas wäre ja auch eine Möglichkeit. Aber Sie haben klar gesagt, das ist nicht der Fall. Ich habe Sie jetzt so verstanden, da es eine randomisierte Studie war, es eine gewisse zufällige Imbalance bei den Schweregraden gab. Das hieße, dass die Frauen im Daratumumab-Arm einen geringeren Krankheitsgrad hatten und dann hieße das, dass sie da besser gefahren sind, aber auch im Komparatorarm möglicherweise schlechter, oder gibt es da keine Imbalance?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Die Komparatorarme waren ausgeglichen. Über die Gesamtstudie waren 20 Prozent im Stadium 3 im Komparatorarm. Wenn ich die Gesamtpopulation betrachte, dann waren im Interventionsarm 19,3 Prozent im Daratumumab-Arm, und im Kontrollarm waren es 20 Prozent. Aber wenn ich das innerhalb der Frauen und Männer betrachte, also, wenn ich die Frauen im Daratumumab-Arm betrachte, dann waren nur 13 Prozent im Schweregrad 3 und bei den Männern waren es 23 Prozent. Der Mittelwert davon ist 19, das heißt, zwischen den beiden Armen – Intervention und Kontrolle – ist der Schweregrad ausgeglichen, weil dafür auch stratifiziert wurde. Das waren nicht 19,3, sondern 19,6 und 20,1 Prozent im Kontrollarm. 19,6 und 20,1 – das ist völlig ausgeglichen. Die Stratifizierung hat funktioniert. Nur innerhalb der Geschlechter, wenn ich mir Männer und Frauen separat angucke, dann sehe ich im Daratumumab-Arm Vorteile für die Frauen. Und das erklärt diesen Effekt höchstwahrscheinlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage von Frau Müller war ja weitergehend: Wenn im Daratumumabarm mehr Frauen mit niedrigeren Schweregraden waren, dann fragte sie doch: Bedeutet das, dass im Vergleichsarm dann mehr Frauen mit höherem Schweregrad waren, was den Unterschied, der hier als erheblich klassifiziert wird, ein Stück weit erklären könnte? Ob das wissenschaftlich ist, ist eine völlig andere Frage. Aber das würde den Effekt vergrößern. Wenn ich jetzt hier im Originalarm die 23 Prozent bei den Männern versus 14 Prozent bei den Frauen hätte und dann umgekehrt im Vergleichsarm eine gleiche Imbalance, dann würde der Effekt bezogen auf die jeweiligen Geschlechter auch umso größer werden. Das war, glaube ich, die Frage von Frau Müller.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Nein, der Vergleichsarm war ausgeglichen. Im Kontrollarm bei den Männern 19,5 Prozent im Schweregrad 3, bei den Frauen 21 Prozent im Kontrollarm.

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

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Das war nur im Interventionsarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kuhn, Herr Vervölgyi.

Herr Kuhn: Ich habe eine Rückfrage bezüglich der Stellungnahme von Frau Weisel, und zwar haben Sie da geschrieben, dass der Anteil der Lenalidomid-refraktären Patienten in der Zweitlinie deutlich zunimmt, weil Lenalidomid hauptsächlich in der Erstlinie schon bei den Stammzelltransplantations-ungeeigneten Patienten eingesetzt wird. Da habe ich die Frage, auch ohne Sie jetzt auf genaue Zahlen festlegen zu wollen: Haben Sie eine ungefähre Zahl für uns, wie groß der Anteil der Lenalidomid-refraktären Patienten in der Zweit- und Folgelinie ist bzw. vielleicht auch noch die der Bortezomib-refraktären Patienten jeweils? So über den Daumen.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Das ist bei Lenalidomid in der Tat eine kontinuierliche Entwicklung. Wir haben jetzt auch die Zulassung für die Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation. Grundsätzlich wird die Therapie bis zum Progress gegeben, das heißt, der Patient ist dann quasi automatisch refraktär. Wir sehen, dass der Anteil in der Erstbehandlung wahrscheinlich bei den Nicht-Stammzelltransplantierten irgendwann so fifty-fifty ist, und wenn Sie dann bei manchen mit Toxizität aufhören, dann generieren Sie, ja, dann fallen noch einmal 10 Prozent heraus. Bortezomib-Refrakterität in der ersten Linie ist selten, da die Stammzelltransplantationskandidaten nach der Induktionstherapie aufhören nach Protokoll, weil sie zur Stammzelltransplantation gehen, und die anderen sind in der Regel auf neun Zyklen terminiert. Das heißt, hier haben wir eher eine seltene Entwicklung.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte kurz etwas zu dieser Subgruppenanalyse ergänzen. Sie hatte gerade gesagt, dass die weiblichen Patienten – Patientinnen – im Mittel etwas weniger schwer krank waren, weil der ISS-Status bei den Männern höher war. So hatten Sie es, glaube ich, gesagt. Das sieht man auch ein bisschen an den Subgruppenanalysen, weil in der Vergleichsgruppe war es so, dass bei den Männern die Patienten 20 Prozent – – Nein, sie sind ungefähr vergleichbar. Das erklärt gegebenenfalls, dass, wenn man sich die Strata zwischen den Männern und den Frauen anschaut, die Frauen tatsächlich im Mittel vielleicht weniger stark erkrankt sind, deswegen länger überleben. Das erklärt aber nicht unbedingt die Effektunterschiede, die man zwischen den Strata sieht, also, nur bedingt, wenn man sich das anschaut. Während das bei den Männern in der Vergleichsgruppe und in der Interventionsgruppe exakt gleich oder sehr vergleichbar ist, ist es bei den Frauen anders. In der Interventionsgruppe ist das Überleben deutlich besser als in der Vergleichsgruppe. Das, was Sie eben gesagt haben, erklärt das nicht 100-prozentig, würde ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Wobei es für den Schweregrad der Erkrankung keine Interaktionen gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gibt keine. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich möchte Ihnen nur noch kurz die Gelegenheit geben, zu den acht Zyklen Bortezomib im Vergleichsarm der CASTOR-Studie noch einmal auszuführen, warum Sie sich dafür entschieden haben, hier die deutsche Fachinformation anzuwenden und nicht die US-amerikanische, wie wir gerade gelernt haben und warum Sie der Meinung sind, dass die acht Zyklen ein valider Komparatorarm für die Daratumumab-Dreifachkombination sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist jetzt gemein, Herr Kuhn. – Okay. Wer möchte?

Herr Dr. Englisch (Janssen-Cilag): Letztendlich haben wir es ja eben schon einmal durchgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb quält er ja jetzt. Nicht, um Sie zu quälen.

Herr Dr. Englisch (Janssen-Cilag): Nein. Es ist zulassungskonform und wir wissen natürlich um das, was Frau Weisel gesagt hat, dass die kumulative Dosis eine große Rolle spielt, aber dass auch die Toxizitäten mit zunehmender Dosis natürlich ansteigen. Aus diesem Grunde haben wir uns für die zulassungskonforme Variante entschieden, um auch hier möglichst wenig Diskussion zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schade, Herr Kuhn. Jetzt können wir gar nicht mehr weiterfragen. – Fragen? Frau Müller? – Heißt es eigentlich: weibliche Patientinnen oder weibliche Patienten? Nur um hier gendergerecht das Protokoll zu formulieren, Herr Vervölgyi. Das sind die Fragen, die die Welt umtreiben.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich würde mich da vielleicht auf Patientinnen beschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde ich auch sagen. Das andere wäre nämlich eine Dopplung. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt eine Frage zur Monotherapie. Ich weiß nicht. Können wir dazu übergehen oder gibt es noch Diskussionsbedarf? – Okay. Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Und zwar haben Sie ja ursprünglich die Daten aus der IMF-Kohorte auf Ebene der Therapielinie statt auf Patientenebene gerechnet, sodass es dann im Endeffekt mehr Todesfälle als Patienten gab. Jetzt möchte ich einfach noch einmal fragen. Sie haben die Daten jetzt insofern nachgereicht. Warum sind Sie so vorgegangen? Halten Sie das für ein übliches methodisches Vorgehen?

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

Herr PD Dr. Eisele (Janssen-Cilag): Die Rationale für die Auswertung der Therapielinien war, dass wir so komplette Informationen aus dieser IMF-Kohorte in die Analyse einbeziehen konnten. Wir hatten das in der Stellungnahme noch einmal zu erklären versucht. Dadurch, dass die Therapielinien ausgewertet worden sind, konnten Patienten mehrfach Therapielinien für die Auswertung beisteuern, und wenn ein Patient verstorben war und zum Beispiel zwei Therapielinien verabreicht und dokumentiert waren, dann hat er zwei Ereignisse für das Gesamtüberleben bei seinem Tod beigesteuert. Wie gesagt: Die Rationale war, möglichst viele Informationen aus der IMF-Kohorte mit in die Analyse zu nehmen. Das Problem, was man dann bekommt, ist, dass man korrelierte Daten hat. Das haben wir adressiert, indem wir die Berechnung der Standardfehler in diesen Regressionsmodellen entsprechend angepasst haben. Wir haben sozusagen versucht, für die korrelierten Daten die Standardfehler anzupassen und das damit auszugleichen. Das war die Idee, warum wir die Therapielinien ausgewertet haben.

Frau Dr. Müller: Darf ich noch einmal nachfragen? Aber ich habe Sie jetzt schon so richtig verstanden? Ich meine, wenn ein Patient zwei Therapielinien erhält, dann haben Sie das als Todesfall gerechnet für die erste und für die zweite Linie? Das ist klar. Er kann ja nicht nach der ersten versterben, wenn man den Todesfall auch für die zweite rechnet. So ganz verstanden habe ich noch nicht, inwiefern das ein Vorgehen ist. Der Patient verstirbt ja dann nach der zweiten Linie, nicht nach der ersten. Wenn Sie das vielleicht noch einmal erläutern könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen-Cilag): Die Sichtweise kann nicht sein, dass er zweimal verstirbt, sondern es ist so, dass die Daten der Therapielinien in die Analyse eingehen, das heißt, dass dieser Patient zwei Therapielinien beisteuert. Für die erste Linie geht der Zeitpunkt vom Start dieser Therapielinie bis zum Todeszeitpunkt ein und für die zweite Therapielinie geht die Zeit vom Start dieser zweiten Therapielinie bis zum Todeszeitpunkt ein. So nimmt man die komplette Information für diese Time-to-Event-Analysen mit in die Analyse und muss dann die kumulierten Daten beachten, was wir in der Analyse gemacht haben. Aber wir haben jetzt die Kritikpunkte des IQWiG aufgenommen und haben auch noch eine Analyse nachgeliefert, die eben Patienten und nicht die Therapielinien betrachtet.

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

Frau Dr. Holtkamp: Angesichts der zugelassenen Dreifachkombinationen und bekanntlich auch diverser anderer Alternativen: Wo sehen die Kliniker aktuell den Stellenwert der Monotherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): In der klinischen Realität rückt der Nutzen des Antikörpers in der Therapielinie sicherlich weiter nach vorne. Nichtsdestotrotz haben wir durch mehr Therapiemöglichkeiten auch jetzt immer noch eine Patientenpopulation an Myelompatienten, die sozusagen aus einer anderen Generation kommen und für die dann der späte Einsatz sehr wertvoll ist, weil sie quasi gar keine frühere Einsatzmöglichkeit hatten. Das heißt, wir haben quasi eine gemischte Population, wir haben Patienten, die schon sehr lange erkrankt sind und jetzt von dem späten Einsatz profitieren, und wir haben Patienten, die noch nicht so lange erkrankt sind und jetzt im ersten Rezidiv eine Dreifachkombination bekommen. Das heißt, wir haben in der Realität beide Therapiesituationen vor uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ja Patienten, die heute fünf bis zehn Jahre leben, die nicht in die Möglichkeit kamen, Daratumumab früher zu bekommen. Wenn wir uns das rein wissenschaftlich angucken, bei allem Respekt vor den Analysen, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat. Wir haben keine Studien über Überlebenszeitverlängerung in der Dritt- und Viertlinientherapie durch die Monotherapie. Das heißt, wenn ich einen Patienten früher habe und entscheide: Worum geht es? Es geht um die Überlebenszeitverlängerung im Konsens mit dem Patienten als validen Endpunkt. Dann gibt es gute Gründe, Daratumumab früher einzusetzen. Wenn ich in einer sehr fortgeschrittenen Situation eine symptomatische Therapie gebrauche, zum Beispiel, weil ich Hyperkalzämie/Hyperviskosität nicht anders in den Griff bekomme, dann ist es wunderbar, dass die Remissionsraten so gut sind. Wir haben keine Überlebenszeitverlängerungsdaten trotz aller mathematischen Versuche, zumindest keine aus einer randomisierten Studie. Das ist zurzeit unsere Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Professor Knop, und dann Herr Dr. Spehn.

Herr Prof. Dr. Knop (UKW): Ich kann da nur zustimmen. Ein zusätzlicher Aspekt ist sicherlich, dass man bei einem monoklonalen Antikörper, wenn man ihn bei einem Patienten, der schwer krank ist, als Monotherapie einsetzt, es einem dann an den klassischen Therapienebenwirkungen mangelt, die hochdosiertes Dexamethason haben kann und an Blutbildnebenwirkungen, die sowohl durch einen Proteasom-Hemmer als auch eine immunmodulatorische Substanz sonst dazukämen. Es ist ja auch so, dass man, wenn man mit einer Monotherapie anfängt, im Rahmen der therapeutischen Freiheit auch später, wenn der Patient sich erholt, noch ein bis zwei Komponenten dazugeben könnte.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es ist ein zusätzlicher Punkt, dass die Studien auch nicht gut zueinander passen. Die SIRIUS-Studie hat Patienten eigentlich hochselektioniert mit besserer Prognose. In der SIRIUS-Studie sind 80 Prozent der Patienten durch eine Hochdosistherapie gelaufen, das heißt, 80 Prozent waren dafür geeignet. In der Beobachtungsstudie sind 49 Prozent in die Hochdosistherapie gekommen. Die werden ihre Gründe gehabt haben. Das heißt, dass da ein erheblicher Bias sein sollte.

Das Zweite, das dann auch stark abweicht: In der SIRIUS-Studie mit Daratumumab dauerte es 4,8 Jahre, bis die Patienten refraktär waren. In der IMF-Beobachtungsstudie 3,1 Jahre, bis die Patienten refraktär waren. Das heißt, dass die Patienten in der SIRIUS-Studie deutlich bessere Prognosemarker hatten als die herangezogene Registerstudie. Dann kommt noch etwas hinzu. Es wurde dann auch noch ausgesucht, welche Patienten man aus der SIRIUS-Studie nimmt. Man kam dann auf die deutschen. Ich weiß jetzt nicht, ob die da unterschieden haben, wie lange sie in Deutschland gelebt haben müssen. Aber man hat dann nur diese 29 genommen, hat nicht die gesamte Registerstudie genommen. Wenn man im Gesamtkollektiv der IMF-Studie guckt 13,1 Monate Überleben. Aber die deutsche Gruppe hatte nur 8,8 Monate. War das mit ein Faktor, die als Komparator zu nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Spannende Fragen oder Abgründe sogar, die sich da auf tun. – Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen-Cilag): Wir hatten uns natürlich auch die Baseline-Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen angesehen und sehen da, dass die Patienten der SIRIUS-Studie eben deutlich später in der Therapie waren und auch häufiger höhergradig refraktär waren. Es sah für uns so aus, dass die Patienten der SIRIUS-Studie eher schleppende höhere Risiken haben. Insofern verwundert es nicht, wenn man den naiven Vergleich macht und die Mediane, zum Beispiel Gesamtüberleben, gegenüberstellt, dass dann die SIRIUS-Studie sozusagen schlechter ausfällt. Wir hatten hier aber – das ist der große Vorteil an dieser Analyse aus unserer Sicht – die Individualdaten zur Verfügung, sodass wir viele Unterschiede in diesem statistischen Modell ausgleichen konnten, sodass die Hazard Ratios, die wir berichten, für Unterschiede zwischen den Gruppen korrelieren, zumindest für die Variablen, die wir in das Modell hineingenommen haben. Das ist ein Punkt. Der andere Punkt war die Selektion der IMF-Kohorte. Es ist richtig, dass wir in unserem Dossier zunächst die deutschen Patienten ausgewertet haben, sprich: die Patienten, die an den deutschen Zentren der IMF-Kohorte behandelt worden sind. So ist das zu verstehen. Wir hatten noch zusätzlich die europäischen Patienten ausgewertet, haben jetzt aber auf Anregungen und Kritikpunkte des IQWiG reagiert und eine Auswertung unserer Stellungnahme geliefert, die die komplette IMF-Kohorte berücksichtigt. Insofern ist diese Selektion jetzt nicht mehr in dem Maße gegeben. Wir sehen – das ist mein letzter Punkt – egal, welche Population, welche Analyse oder verschiedene Methoden, die wir angewendet haben, eigentlich immer konsistente Ergebnisse, was das Overall Survival angeht.

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

Herr Kuhn: Ich möchte dort anknüpfen, wo Herr Wörmann gerade aufgehört hat, dass wir keine randomisierten Vergleiche für die Monotherapie haben. Herr Professor Hecken hat das ja auch schon am Anfang ausgeführt. Nun sehen wir ja mit der Überschreitung der 50-Millionen-Grenze, dass diese Drittlinienpatienten anscheinend durchaus eine relativ große Population ausmachen. Da mag sicher der Preis auch eine Rolle spielen. Im Erstbeschluss des G-BA wurde befristet mit der Auflage, für die Monotherapie eine vergleichende Studie durchzuführen. Jetzt haben wir im Verlauf der Vorbereitung einmal die üblichen Studienregister durchsucht, haben aber noch keine finden können. Können Sie uns sagen, was in Planung ist?

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, wir haben eine Studie in Planung. Wir hatten im vergangenen Jahr einen Beratungsantrag dazu und ein Beratungsgespräch beim G-BA. Dort haben wir die Studie dargestellt, eine vergleichende Studie, und haben auch die Chancen und Risiken, die mit einer solchen Studie verbunden sind, dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergebnis?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sie meinen, ob die Studie – – Die Studie ist weiterhin in Planung. Es hängt natürlich auch von dem weiteren Verlauf dieses Verfahrens ab. Das war durchaus auch ein Ergebnis dieses Gespräches.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, dann befristen wir bis zum Ablauf des Patentes oder des Unterlagenschutzes. Okay.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Lassen Sie mich bitte die Inhalte in diesem Beratungsantrag vielleicht noch kurz ergänzen. Also einmal: Wir sehen den Stellenwert in der Monotherapie nicht in der dritten Linie, sondern in einer deutlich späteren Linie. Die Alternativen, die ein Patient hat, der in dieser Linie ist, sind eher im Bereich der Chemotherapie zu sehen. Deshalb ist der Vergleich, den wir hier vorgeschlagen haben, einer gegen Cyclophosphamid oder Melphalan im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Was man am Ende hier vermutlich vergleichen wird – das ist die Schwierigkeit, die besteht, wenn eine solche Studie mit einem zugelassenen Arzneimittel geplant wird – ist, dass Sie am Ende Therapiesequenzen vergleichen. Denn die Patienten, die jetzt im Kontrollarm sind, bekommen in einer Folgetherapie durchaus auch wieder Daratumumab in Monotherapie. Am Ende vergleichen Sie Daratumumab in Monotherapie, nur vielleicht in unterschiedlichen Therapiesequenzen. Da ist dann die Frage: Wie aussagekräftig ist so eine Studie und wie lange würde diese Studie laufen? Das haben wir in dem Beratungsantrag dargestellt und hier erörtert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich möchte diese Antwort noch nutzen, um einmal auf ein generelles Problem hinzuweisen, das ich als Kliniker auch beim multiplen Myelom sehe. Wir haben in fünf Jahren sechs neue Wirkstoffe. Wenn wir uns die klinischen Studien ansehen – egal, ob bei Zweifach-, Dreifach- oder bald als Vierfachkombination –, dann beantworten Sie definitiv nicht die Fragen, die wir für den klinischen Alltag benötigen und die Motivation, das zu tun, wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht zunehmen. Außerdem werden wir so wichtige Fragen wie zum Beispiel Lenalidomid-Erhaltungstherapie, die ja nun gerade erst zugelassen wurde, ob wir die überhaupt brauchen oder ob wir nicht durch geeignete Kombinationstherapien in naher Zukunft darauf verzichten werden, nicht be-

antwortet bekommen. Das heißt, eigentlich ist das multiple Myelom trotz aller unzweifelhaften therapeutischen Fortschritte ein sehr gutes Beispiel dafür, dass wir nach der Zulassung unabhängige klinische Forschung brauchen, sonst werden wir entscheidende Fragen nicht beantwortet bekommen. Kollegen aus Amerika favorisieren bereits Leitlinien, in denen eindeutig natürlich auch Kosteneffizienz eine Rolle spielt und in den Leitlinien erwähnt wird, angesichts der Therapiekosten, die wir heute vornehm ausgeklammert haben, glaube ich, ist das aber eine vollkommen berechnete Forderung, weil wir sonst unser Gesundheitssystem mit Kosten belasten, die nicht durch gute Evidenz belegt sind, sondern mehr oder weniger durch Studien, deren Design von den pharmazeutischen Herstellern entsprechend ihren Interessen geplant wird. Das ist ein generelles Problem, und ich glaube, es gibt zumindest in der Hämatologie derzeit keine Erkrankung, wo dieses Problem so brennend offensichtlich ist wie beim multiplen Myelom.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ein anderes Thema. In diesen Studien war ja erstmalig MRD-Negativität ein Endpunkt. Zu dem Stellenwert des Endpunktes würde mich auch noch einmal Ihre Meinung interessieren.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Die MRD ist ein sicher in Zukunft sehr wichtiger Endpunkt, der uns beim multiplen Myelom begegnen wird. Es gab in diesem Jahr eine wichtige Auswertung von den Kollegen der PETHEMA, der spanischen Studiengruppe, die in über 600 Patienten, die in ihrer Studierstlinie behandelt wurden, die Patienten in kompletter Remission aufgegliedert haben, in die, die MRD positiv blieben und eine komplette Remission hatten, und die, die MRD-negativ waren und eine komplette Remission hatten, und konnten dann zeigen, dass nur die Patienten, die eine MRD-Negativität hatten, tatsächlich ein hochsignifikant besseres progressionsfreies, aber auch Gesamtüberleben hatten, sodass die komplette Remission an sich nichts wert war gegenüber der partiellen Remission oder sehr guten partiellen Remission, wenn MRD-Positivität gegeben war. Das Myelom ist eine Erkrankung, wo man Ansprechen mit Surrogat-Parametern misst und deswegen gilt: Je tiefer und je besser wir das Ansprechen beurteilen können, werden wir sicherlich umso zuverlässiger auch in der Prognose werden. Aber es ist im Moment nicht in der klinischen Routine, und es ist noch nicht in großen prospektiven Studien als primärer Endpunkt evaluiert. Ich denke, dass wir aber, da wir jetzt überhaupt Möglichkeiten haben, Patienten in so einen Status zu bringen – das ist ja auch neu –, das konsequent in die Studien inkludieren müssen, um ein großes und valides Datenfundament zu bekommen und diese MRD-Analysen auch international zu standardisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu. Herr Ludwig, Herr Wörmann, Frau Müller. Als Frage Herr Vervölgyi. Herr Knop. – Dann machen wir zuerst die drei Praktiker. Herr Wörmann, Herr Ludwig und Herr Knop.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir bleiben aber grundsätzlich bei der Einstellung, die wir hier schon öfter vertreten haben, dass wir trennen zwischen prognostisch und prädiktiv. Es ist zurzeit prognostisch höchstrelevant. Das ist spannend in Studien, aber nicht prädiktiv für das, was danach gemacht wird. Wir richten uns nicht danach. Wenn einer langsam mit MRD wieder ansteigt, ändern wir nicht die Therapie und machen dann zum Beispiel eine neue Drittlinientherapie oder so etwas. Deswegen ist es für uns zurzeit ein Studiengegenstand, aber kein Standard. Das ist natürlich auch ein Treiber der Kosten, die dazu sind; aber das ist zurzeit eher klinisch. Es gibt keine Studie, die zeigt, dass man nach MRD

die nächste Therapielinie gestalten kann, und deswegen ist es nicht Gegenstand des Standards der Diagnostik.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Als Ergänzung. Als jemand, der, wie Herr Wörmann, auch seine Zeit hatte, wo wir als Gruppe mit MRD bei akuten Leukämien sehr viele Erfahrungen gesammelt haben, – das ist bei mir auch ein Schwerpunkt in der Forschung gewesen – kann ich Ihnen sagen, dass, bevor wir diese Daten haben, viele Jahre vergehen werden. Bei kindlichen Leukämien waren es etwa 15 Jahre, bevor wir MRD als einen geeigneten Parameter in die Therapieentscheidung eingeführt haben. Das ist extrem. Dagegen ist es bei akuten Leukämien im Vergleich zum multiplen Myelom relativ einfach gewesen, weil man an die Zellen deutlich besser herankam als beim multiplen Myelom. Von daher würde ich auch dringend davor warnen, zu glauben, dass das in naher Zukunft ein wesentlicher Parameter sein wird. Ganz anders aus meiner Sicht – aber das können Frau Weisel oder Herr Knop gerne noch einmal kommentieren – sind Studien, die konsequenterweise molekulare Aberrationen mit untersuchen und anhand dieser molekularen Aberrationen möglicherweise ihre Therapiestrategie verändern. Das fehlt im Augenblick noch vollkommen und ich denke, dass wir dringend, da wir die genetischen Veränderungen kennen, beim multiplen Myelom zu fordern haben, dass wir das in naher Zukunft bekommen. Aber bei MRD wäre ich aufgrund meiner Erfahrungen bei akuten Leukämien sehr zurückhaltend, dass das in absehbarer Zeit ein Parameter sein wird, unabhängig von der Frage, ob prädiktiv oder prognostisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (UKW): Ich denke, das ist schon eine sehr gute Zusammenfassung. Ein Punkt ist sicherlich die Problematik der Biologie, das heißt, eine minimale Resterkrankung zu messen nur aus dem Knochenmark, ohne eine molekulare Bildgebung zu haben, ist extrem schwierig, weil wir nicht wissen, wo wir überhaupt punktieren sollen. Es gibt viele Patienten – das wissen wir aus unseren eigenen Erfahrungen aus der molekularen Bildgebung, Stichwort: PET/CT –, dass in einem Patienten sozusagen heiße Stellen im Knochenmark sein können, und wenn man per Zufall am Beckenkamm punktiert, wie man das zu tun pflegt, findet man vielleicht keine Zellen – die sind zwei Zentimeter weiter und man punktiert daran vorbei.

Ein zweiter Punkt. Das ist eine Diskussion, die wir vor vielleicht vier, fünf Jahren mit der Komplettemission geführt haben. Die Patienten, die gut ansprechen, sprechen tief an, denen geht es auch hinterher gut, und wir sind, glaube ich, nicht an dem Zeitpunkt, wo wir aus MRD-Ergebnissen irgendwelche Handlungsempfehlungen ableiten können. Eine Möglichkeit wäre ja, bei denen, die MRD-negativ werden, aufzuhören, weil sie besonders gut laufen, oder auch weiterzumachen, weil sie so gut gelaufen sind, wenn man Substanzen wie die immunmodulatorischen oder die Antikörper hat, wo man ohne kumulative Toxizität länger behandeln kann. Ich glaube, das ist einfach noch etwas, wo die Ergebnisse in den nächsten Jahren abgewartet werden müssen.

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

Frau Dr. Müller: Danke, die Fragen wurden jetzt schon beantwortet.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine ganz andere Frage, und zwar zu den nachgereichten Unterlagen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen. Wir hatten in der Dossierbewertung die relativen Risiken herangezogen, weil die Beobachtungszeiten nicht so maßgeblich unterschiedlich waren, haben wir sie hilfsweise herangezogen. Sie haben jetzt bei den Stellungnahmen Hazard Ratios nachgereicht. Allerdings nur für CTCAE ≥ 3 , und zwar mit der Begründung, die Grade 1 und 2 wären aus unserer Sicht nicht patientenrelevant. Ich glaube, dass da ein Missverständnis vorliegt. Es ist so, dass wir die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nicht immer heranziehen, weil da auch nicht patientenrelevante Ereignisse eingehen. Aber grundsätzlich sind natürlich auch Ereignisse mit Grad 1 und 2 für den Patienten relevant. Von daher glaube ich, dass Sie da einem Missverständnis unterliegen; denn grundsätzlich sind auch die relevant, und die würden wir auch gerne sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen-Cilag): Ja, genau. Wir hatten zwei Punkte in unserer Stellungnahme. Das eine war, dass bei Studien, bei denen zum Beispiel Zensierungen oder unterschiedliche Behandlungszeiten vorliegen, so wie bei POLLUX auch bei der CASTOR-Studie oder insbesondere auch bei der CASTOR-Studie die Hazard Ratios das adäquate Effektmaß ist. Das war der eine Punkt und der eine Grund, warum wir die Hazard Ratios nachgereicht haben. Der zweite war, dass wir sehen, dass die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse auf Aggregationsebene SOC oder Systemorganklasse auch nicht patientenrelevante unerwünschte Ereignisse enthält und deshalb war unsere Begründung, warum wir diese SOC-Größe/SOC-Grad ≥ 3 nachgereicht haben.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Aber dazu muss man sich tatsächlich natürlich die aufgetretenen Ereignisse unter jeder SOC anschauen. Klar, es gibt erst einmal grundsätzlich PTs, die irgendwie auf Laboruntersuchungen beruhen und deswegen gegebenenfalls nicht patientenrelevant sind. Wenn man aber sieht, dass in so eine SOC tatsächlich ausschließlich patientenrelevante Ereignisse fallen, spricht natürlich nichts dagegen, auch diese zu betrachten, auch die der Grade 1 und 2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele. – Also, lange Rede, kurzer Sinn. Haben Sie dazu Daten? Können Sie uns die noch schicken?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir haben jetzt keine Daten, die wir hier diskutieren können.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, die Frage war: Könnten Sie eventuell das, wenn Sie es jetzt nicht haben, vielleicht nachreichen? Ob Sie das Programm noch einmal darüber laufen lassen könnten und den Filter bei CTCAE Grad 3 herausnehmen. Ob das möglich wäre oder ob Sie das vertreten könnten. Und wenn, dann in welcher Zeit.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir können das anfragen und würden uns dann melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schauen wir einmal. Okay. – Herr Kuhn bekommt jetzt das Wort. – Ich will nur noch an die Frage erinnern, die ich eingangs gestellt hatte: Inwieweit entspricht die niedrig dosierte Dexamethason-Gabe in der Kontrollgruppe der POLLUX-Studie dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse? Noch einmal kurz an die Kliniker. – Bitte? Aber gerne, hier darf jeder.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich glaube, ich kann das abkürzen. Die Fachinformation ist für Lenalidomid geändert worden. Es ist jetzt möglich, Dexamethason niedrig dosiert einzusetzen. Wir brauchen das nicht weiter zu diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Haken dran. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Frage zu Hochrisiko-zytogenetischen Subtypen. Und zwar führen Sie im Studienprotokoll zur kürzlich publizierten ALCYONE-Study – das ist die Erstlinienkombination mit VMP– aus, dass Sie planen, über alle Phase-III-Studien mit Daratumumab eine Metaanalyse zu rechnen, um da das Verhalten von Hochrisikozytogenetik-Subtypen, Deletion 17 oder die Translokation mit Chromosom 14, gesondert zu betrachten. Bis wann ist mit dieser Publikation zu rechnen, mit dieser Metaanalyse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Es tut mir leid. Ich kann die Frage nicht beantworten. Ich kann allenfalls sagen, dass wir es wie Alkione aussprechen; aber mehr kann ich nicht sagen.

Herr Kuhn: Das ist Seite 72 im Studienprotokoll. Wenn Sie ohnehin etwas nachreichen, können Sie einfach noch einmal nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Dann halten wir fest: Jedenfalls in absehbarer Zeit ist mit kontrollierten Studienergebnissen zur Monotherapie nicht zu rechnen. Befristungsaufgabe des Erstbeschlusses. Nur, dass wir das auch noch einmal haben. Es hat ein Beratungsgespräch gegeben und danach sind mit Blick auf das jetzt laufende Verfahren keine weiteren konzerninternen Entscheidungen getroffen worden. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Ludwig. Sie hatten ausgeführt, dass Sie der Festlegung der zVT zustimmen, aber sich noch mehr Studien mit einem Vergleich mit anderen Dreifachkombinationen gewünscht hätten. Mich würde interessieren, wie Sie das sehen, ob es nicht vielleicht jetzt schon sinnvoll wäre, solche Vergleiche zu fordern.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AdkÄ): Im Jahr 2018 so etwas zu fordern, halte ich für absolut realistisch. Wir müssen berücksichtigen, dass diese Studien ja sehr viel früher begonnen haben zu rekrutieren. Wir haben es auch eingebracht, und das Problem, auf das ich schon hingewiesen habe, ist dass wir derzeit keine vernünftigen Studien haben, die unser Handeln im Alltag wirklich voranbringen. Wir haben viele Wirkstoffe, aber wir entscheiden mehr oder weniger teilweise individuell, was wir gerade wählen oder was uns am besten von den Möglichkeiten gefällt. Vor diesem Hintergrund: Wenn man heute, egal ob CASTOR oder POLLUX, noch einmal planen würde, würde man sicherlich einen anderen Vergleichsarm fordern. Aber zu dem Zeitpunkt, als die Studie geplant und begonnen wurde, war das, glaube ich, zum Teil gar nicht möglich bei den Alternativen, die wir dort genannt haben. Das war also mehr, Frau Holtkamp, gedacht als ein Hinweis, dass man gerade beim multiplen Myelom aufgrund der zahlreichen Therapieoptionen in Zukunft ganz genau hinschaut, ob es eine Studie ist, die wirklich unser klinisches Handeln voranbringt und möglicherweise auch langfristige Therapien oder sehr teure Therapien infrage stellt. Das wäre schon sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen. – Frau Holtkamp, dann Frau Müller. Dann möchte ich gerne einen Cut machen. Wir haben noch zweimal Hepatitis C. Ich erinnere Sie nur daran. – Bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Nur noch die Nachfrage. Das heißt, Sie würden aktuell den Standard eher bei den Dreifachkombinationen sehen?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das ist eine Frage, die, glaube ich, eher Frau Weisel oder Herr Knop beantworten sollen. Ich persönlich, der auch sehr viele Patienten mit multiplen Myelomen im Beruf behandelt habe, würde in der jetzigen Situation, so wie Sie hier bei den beiden Studien vorgelegen haben, durchaus eher Dreifachkombinationen als Standard sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel, Herr Wörmann, Herr Knop.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Vergleichsweise. In der Tat werden heute wahrscheinlich die Dreifachkombinationen bis auf Carfilzomib und Dexamethason, was eine hocheffektive Zweifachkombination ist, die im Vergleich einen Überlebensvorteil gezeigt hat, das muss man, denke ich, unbedingt mit in das Armamentarium mit einbeziehen. Die einzige Zweifachkombination, die man aus den jetzt vorliegenden Daten im Rezidiv sicherlich herausnehmen würde, ist Bortezomib und Dexamethason. Das ist jetzt in Metaanalysen auch ganz klar unterlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann. Okay so?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Das lasse ich so stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (UKW): Keine Ergänzungen.

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

Frau Dr. Müller: Ich muss doch noch einmal ganz konkret nachfragen. Sie haben sich jetzt konkret festgelegt, Frau Professor Weisel, dass Sie die Kombi Bortezomib und Dexamethason nicht mehr als einen geeigneten Komparator sehen würden.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): In der Zweitlinie.

Frau Dr. Müller: In der Second-Line, genau. Ist das aufgrund der jetzt gerade besprochenen Ergebnisse?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): In dem Moment, wenn es einen Gesamtüberlebensvorteil gibt, denke ich, ist das Thema abgehakt. Das ist der härteste Endpunkt. Der härteste Endpunkt ist erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Acht Monate.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Ja. In dem Moment muss man einfach sagen: Das war das Ende eines Standards. Es hat ja lange gehalten, war sehr wertvoll. Dann ist es nun einmal so. Ja, das darf auch einmal so sein.

Frau Dr. Müller: Dann habe ich Sie richtig verstanden. Es geht um den – – Ja, genau. Sie haben gesagt: Bortezomib und Dexamethason muss auf jeden Fall raus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Und da haben wir ja jetzt gerade – –

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

Frau Dr. Müller: Das ist das Wichtige. Gut, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das sind aber Diskussionen, die wir in der AG führen werden, und nicht hier. – Herr Wörmann, Sie hatten noch etwas?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht uns hier nicht, glaube ich, um den Median, sondern es geht um Hazard Ratio, und der liegt bei 0,63 und das ist schon ziemlich deutlich. 37 Prozent Verbesserung, und das sehen wir auch relativ selten, dass das so ist. Das ist uns wichtiger als der Median.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Entschuldigung, dass ich hier die acht Monate genannt hatte und nicht Hazard Ratio, Herr Professor. Danke schön. – Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich habe noch eine Frage zu den Patientenzahlen, und zwar betrifft das die Fragestellung 1, die Kombinationstherapie. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Zahl noch einmal neu berechnet und sind da auf zwei Kritikpunkte von uns eingegangen. Sie haben zwei Vorgehensweisen vorgestellt oder zwei Datengrundlagen, einmal auf Basis der RKI-Daten und einmal auf Basis einer GKV-Routine-Datenanalyse. Zu dieser ersten Vorgehensweise ist für uns weiterhin die Vorgehensweise zur Bestimmung der Patienten noch unsicher, die länger als zehn Jahre erkrankt sind, und die Vorgehensweise zur Bestimmung der Patienten mit mindestens einer Vortherapie. Meine Frage bezieht sich aber darauf, dass diese beiden Datengrundlagen deutlich unterschiedliche Zahlen liefern. Wenn ich die Anzahl der Patienten mit multiplem Myelom nehme: Auf Basis der RKI-Daten haben Sie 33.000 bis 37.000 Patienten dargestellt und auf Basis der Routedatenanalysen sind es 53.000. Das ist jetzt die Ausgangspopulation. Sie sind ja dann noch weiter heruntergegangen. Aber grundsätzlich: Wie erklären Sie sich diese großen Unterschiede zwischen den RKI-Daten und den Daten aus der Routinedatenanalyse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 20.000. – Bitte schön.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Ich glaube, es sind ungefähr 10.000. Ich kann es mir, ehrlich gesagt, nicht erklären. Aber es ist meine Erfahrung. Ich habe eine lange Zeit Kassendaten in allen möglichen Bereichen analysiert, und die liegen immer deutlich über den Angaben, die das RKI macht. Ich würde da eher die Datengrundlage vom RKI etwas anzweifeln. Ich habe dazu selber auch schon Arbeiten publiziert. Das, was bei den Krankenkassen an Diagnosen aufläuft, sollte mehr oder weniger valide sein. Und die Datengrundlage vom RKI – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei der Erkrankung, glaube ich, schon ziemlich. Bei Diabetes wäre es fraglich. Aber hier, glaube ich – –

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Ja, das kann sein. Beim Diabetes hat man auch noch das M2Q-Kriterium, um das weiter abzusichern, das immer zwei Diagnosen vorliegen müssen. Das würde ich hier bei den onkologischen – – Wir werten ja nur gesicherte Diagnosen aus. Ich würde den Krankenkassen an der Stelle schon glauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war ein Unterschied von 20.000? 32.000 versus 52.000.

Frau Dr. Schwalm: Es geht jetzt um die Grundpopulation. Wenn man zum Schluss kommt – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht um die Grundpopulation.

Frau Dr. Schwalm: Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 20.000 ist bei der Zahl – –

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): In der Population liegt die jetzige Berechnung auf Basis des RKI bei 12.000 bis 19.000, also eine Spanne von 7.000. Auf Basis der Krankenkassendaten von 24.000 bis 31.000. Da ist die untere Spanne doppelt so hoch und die obere ist 19.000 versus 31.000. Es sind also nicht 20.000 mehr, es sind knapp über 10.000 mehr. Aber, wie gesagt: Ich kenne alle Analysen, die ich gemacht habe, auch im onkologischen Bereich. Es kommt immer das gleiche dabei heraus. Zum multiplen Myelom habe ich selbst ein Abstract schon vor Jahren publiziert. Das finden Sie auch, und da sehen Sie auch deutlich höhere Zahlen. Das ist jetzt nicht erst durch die Nutzenbewertung. Da können Sie gucken, 2013 von mir publiziert, mindestens 30.000 bis 40.000 Patienten in Kassendaten mit der Diagnose multiples Myelom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was gibt es jetzt dafür? Ihre Publikation wird ja ins Wortprotokoll aufgenommen. Damit wird das der Öffentlichkeit zugänglich. Das ist eine sehr deutliche Reklame. Da müssen wir uns jetzt einmal über Tantiemen unterhalten. – Nachfrage, Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Vielleicht ein Grund. Bei dem RKI werden schon Anstrengungen unternommen, Mehrfachnennungen aufzutun und die zu entdecken. Ich habe so etwas in dieser Routinedatenanalyse nicht gefunden. Inwieweit hat man dort geguckt, ob in irgendeiner Weise Mehrfachnennungen vorkommen? Das Zweite. Diese 24.000 bis 31.000 kommen zustande, weil Sie Anteilswerte aus anderen Datengrundlagen darauf angewendet haben. Sie haben im Dossier diese Krankenkassendatenanalyse mit einem etwas engeren Aufgreifkriterium dargestellt, nämlich Einschränkungen auf Patienten, die in dem Betrachtungszeitraum eine myelomspezifische Therapie bekommen haben. Dann sind wir bei 12.000. Das liegt schon eher in dem Rahmen, den Sie jetzt auf Basis der RKI-Daten berechnet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): In der Tat müssen wir zum Teil andere Aufgreifkriterien aus anderen Datenquellen anwenden. Das geht dann leider nicht anders, weil wir das Smouldering-Multiple Myelom nicht eindeutig identifizieren können. Wir haben dann die Therapiequote für die Erstlinientherapie auch aus einer anderen Datenquelle genommen. Ich meine, wenn wir die auf die Kassendaten anwenden, kommen wir nicht so weit auf die 12.000 runter. Die haben wir so aus den anderen Quellen angewendet, genauso wie bei der RKI-Datenquelle.

Frau Dr. Schwalm: Ich rede tatsächlich von dem, was Sie im Dossier dargestellt haben. Im Dossier haben Sie 12.000 und 52.000, meine ich, als eine Spanne angegeben, haben letztlich dann nur die obere Grenze für die Berechnung der Patientenzahlen angewendet.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Aus den Kassendaten.

Frau Dr. Schwalm: Aber was uns einfach aufgefallen ist: Sie kommen, indem Sie in der Analyse bleiben, indem Sie die Routinedaten nehmen, auf 12.000. Wenden Sie Anteilswerte aus anderen Quellen an, kommen Sie auf 24.000 zu 31.000. Das ist das, was wir einfach nicht so ganz nachvollziehen können.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): In der Kassendatenanalyse im Dossier haben wir den Anteil der nicht therapiebedürftigen Patienten nicht angewendet, weil wir es nicht konnten. Das haben wir jetzt gemacht. Und das erklärt zum Teil auch den Unterschied. Deswegen sind die Zahlen deutlich heruntergegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir müssen uns das, glaube ich, noch einmal angucken. Mir ist jetzt gerade der perfide Gedanke gekommen, dass vielleicht auch die doppelt gezählten Toten ein paar Mal vorkommen. Wobei das Doppeltzählen von Toten – – Es gibt einen Toten, der ist auferstanden. Der ist aber dann nicht mehr gestorben, sondern in den Himmel aufgefahren. Würde der als Toter zählen? Dann gibt es einen zweiten, das war der Lazarus. Da weiß ich aber nicht, ob der danach noch einmal gestorben ist. Sonst ist mir aus der Bibel nichts bekannt. Haben Sie eine gesicherte Quelle, dass Lazarus gestorben ist? Nach der Evidenzlehre lebt er noch, weil wir keine wissenschaftliche Studie über seinen Tod haben. Also, wir klären das auf. – Herr Sindern, Sie haben die Gelegenheit zu einem Schlusswort. – Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Ich will das gerne aufgreifen. Wir haben eine Menge Punkte in der guten Stunde heute diskutiert. Beim ersten Punkt ging es um die Frage der CASTOR-Studie und zwar, ob die Patienten im Bortezomib-Vergleichsarm labelkonform eingeschlossen wurden. Aus unserer Sicht hat die Argumentation hier gezeigt, dass dies der Fall ist, und dass deshalb nichts dagegen spricht, diese Studie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Bei der POLLUX-Studie haben wir die Interaktion auf den Überlebensvorteil durch das Geschlecht diskutiert. Aus unserer Sicht hat hier die Diskussion gezeigt, dass es keine geschlechtsspezifische Wirkung gibt, sondern eine zufällige Imbalance in der Randomisierung die Grundlage ist.

Insgesamt ist damit die Datengrundlage für die Nutzenbewertung insbesondere in der Kombinations-therapie als sehr robust anzusehen, und beide Studien zeigen sehr konsistent den hohen Überlebensvorteil.

In der Monotherapie haben wir noch einmal den historischen Vergleich diskutiert und hier, wie das bei historischen Vergleichen ist, ging es vor allen Dingen um die Vergleichbarkeit der zugrunde liegenden Patienten. Hier ist es aus unserer Sicht noch einmal ganz wichtig, hervorzuheben, dass wir gerade durch die Verwendung von Individualdaten hier eine maximale Adjustierung vornehmen konnten und egal, wie man rechnet, wir haben jetzt im Dossier und dann auch in der schriftlichen Stellungnahme verschiedenste Analysen vorgelegt. Diese Daten zeigen sehr konsistente Ergebnisse, sodass aus unserer Sicht auch hier ein Überlebensvorteil besteht. – Ich möchte damit danken und von meiner Seite aus schließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie Rede und Antwort gestanden haben. – Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.45 Uhr