

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Carfilzomib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2018
von 13.10 Uhr bis 14.27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda
Herr Dr. Michailov
Herr Dr. Rieth
Frau Dr. Seitz

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 **Medac GmbH:**

Frau Caldas
Herr Dr. Erdmann

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

Frau Pitura
Frau Stache

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

Herr Dr. Englisch
Herr Dr. Tomeczkowski

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 Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben den 8. Januar. Es ist also noch Zeit, Ihnen ein gutes, frohes neues Jahr zu wünschen. Herzlich willkommen zur Anhörung Carfilzomib, zweites Stellungnahmeverfahren. Wir hatten schon eine Erstbewertung, also Orphan. Jetzt haben wir die Zweitbewertung wegen Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2017.

Bevor wir in eine sachliche Diskussion treten können, muss ich leider fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen: Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Lebioda, Herr Dr. Michailov, Herr Dr. Rieth und Frau Dr. Seitz anwesend. Für Bristol-Myers ist Herr Raviendran anwesend, für Celgene sind Frau Brech und Frau MacDonald anwesend. Herrn Professor Wörmann habe ich gesehen; Frau Professor Weisel ist ebenfalls für die DGHO anwesend. Dann sind Frau Caldas und Herr Dr. Erdmann für Medac anwesend, weiter Frau Pitura und Frau Stache für Takeda sowie Herr Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa und ferner Herr Dr. Englisch und Herr Dr. Tomeczkowski für Janssen. Vom Gesicht her kenne ich Sie, aber der Name bereitet mir unvermindert Schwierigkeiten. Da müssen wir einmal eine gebräuchliche Form finden, Herr Tommy oder so ähnlich; okay. Aber heute ist es ja nicht so relevant, weil Sie ja nicht zum primär anzuhörenden pharmazeutischen Unternehmer gehören. – Also, herzlich willkommen.

Wir führen Wortprotokoll; an diesem üblichen geschäftsleitenden Hinweis hat sich in diesem Jahr ebenfalls nichts geändert. Nennen Sie deshalb bitte Ihren Namen und die entsendende Institution oder Organisation, bevor Sie das Wort ergreifen, und benutzen Sie, wenn Sie es ergreifen, bitte das Mikrofon.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Einführung geben. Ich bitte darum, dass Sie versuchen, jenseits derjenigen Punkte, die Sie ansprechen wollen, auf zwei, drei Punkte einzugehen, die für uns von gewisser Relevanz sind. Zum einen interessiert mich beim Anwendungsgebiet A, ob es eine klinische Rationale für den beobachteten unterschiedlichen Effekt bei Patienten unter 65 Jahren gegenüber Patienten über 65 Jahren gibt. Weiter ist bei der Patientengruppe B interessant, inwieweit die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der ENDEAVOR-Studie für die Nutzenbewertung bezüglich der Kritik des IQWiG geeignet sein könnten, und dies bezogen darauf, dass das IQWiG adressiert, es sei unklar, ob Bortezomib für die gesamte Studienpopulation angezeigt ist. Dann interessiert, ob und inwieweit die Weiterführung der Therapie mit Bortezomib und Dexamethason über acht Zyklen hinaus dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Das ist ein ganz zentraler Punkt für die Frage, ob und inwieweit hier ein Nutzen abzuleiten ist. Daneben steht Ihnen natürlich frei, das anzusprechen, was Sie aus Ihrer Sicht auch für wesentlich und relevant halten. – Wer möchte beginnen? – Herr Rieth, bitte.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zuallererst möchten wir Ihnen allen ein gutes und vor allem gesundes neues Jahr wünschen. Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über den Zusatznutzen von Carfilzomib in der Behandlung des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten IQWiG-Nutzenbewertung und der dazugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht für die heutige Anhörung bedeutendsten Aspekte eingehe, möchte ich zuerst meine Kollegen vom AMGEN kurz vorstellen. Rechts von mir sitzt Frau Lebioda. Sie hat

die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert. Rechts davon sitzt Herr Dr. Michailov. Beide vertreten die Abteilung Marktzugang. Links von mir sitzt Frau Dr. Seitz aus der Abteilung Medizinische Kommunikation. Mein Name ist Achim Rieth. Ich bin der Ärztliche Leiter im Bereich Hämatologie/Onkologie bei AMGEN.

Dieser Anhörung liegen die finalen Daten der beiden die Zulassung begründenden randomisierten Phase-III-Studien ASPIRE und ENDEAVOR zugrunde. In der ASPIRE-Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason untersucht. Die ENDEAVOR-Studie untersuchte die Kombination von Carfilzomib mit Dexamethason im Head-to-Head-Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Bortezomib und Dexamethason. Beide Studien wurden hier schon ausführlich diskutiert.

Bereits im Juni 2016 wurde Carfilzomib anhand der Ergebnisse aus der ASPIRE-Studie bewertet. Der damals festgestellte nicht quantifizierbare Zusatznutzen wurde unter anderem aufgrund unreifer Daten zum Gesamtüberleben befristet. Der letzte Beschluss zu Carfilzomib erfolgte im Januar 2017, also vor einem Jahr, auf der Grundlage der Studie ENDEAVOR. Aufgrund der Vorteile bei Sicherheit und Lebensqualität wurde trotz der damals ebenfalls noch unreifen Überlebensdaten ein quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Für die nachfolgende Diskussion zum Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib sind für uns folgende Aspekte für die Bewertung unseres Arzneimittels besonders bedeutsam: erstens die in beiden Studien konsistente signifikante Erhöhung der Überlebenschancen um 21 Prozent und Verlängerung des Überlebens um nahezu acht Monate, zweitens die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität, die insgesamt gute Verträglichkeit und insbesondere die erhebliche Reduktion der peripheren Neuropathie sowie drittens die Berücksichtigung der vormals bereits bewerteten ENDEAVOR-Studie in der Nutzenbewertung.

Bevor ich diese Aspekte weiter vertiefe, möchte ich ganz kurz einige Informationen zur Erkrankung rezidiviertes/refraktäres multiples Myelom und zu unserem Medikament Carfilzomib geben. Nach der Primärtherapie mit oder ohne autologe Stammzelltransplantation kommt es bei Patienten mit multiplem Myelom leider fast immer zu Rückfällen der Erkrankung in immer kürzeren Abständen. Trotz zahlreicher neuer Therapieoptionen besteht auch weiterhin ein großer medizinischer Bedarf für effektivere und gleichzeitig gut verträgliche Therapiekombinationen. Carfilzomib ist ein Vertreter der Klasse der Proteasom-Inhibitoren und unterscheidet sich maßgeblich von ebenfalls zugelassenen Inhibitoren durch eine hochselektive und irreversible Hemmung der Proteasome. Dies erhöht einerseits die antitumorale Aktivität und reduziert andererseits die Inzidenz peripherer Neuropathien, zum Beispiel im Vergleich zu Bortezomib.

Nun zu den zwei randomisierten Zulassungsstudien: Bei ENDEAVOR handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die Carfilzomib im direkten Vergleich mit Bortezomib bei 929 Patienten prüfte. Überraschenderweise wurden die Ergebnisse nicht durch das IQWiG bewertet, obwohl die Studie bereits durch den G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung bewertet und dabei mit Bezug auf die damalige Datenlage ein Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Das IQWiG führt an, dass die Eignung der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung unklar sei. Die angeführten Gründe halten wir allerdings für eine rein theoretische Diskussion, die auch aus ärztlicher Sicht nichts mit der Behandlungsrealität im Rezidiv gemein hat. Wir möchten heute nochmals hervorheben, dass eine Bewertung der Studie ENDEAVOR, wie ja bereits vor einem Jahr erfolgt, durchzuführen ist, da die Studie valide ist und die Studienpopulation, wie übrigens auch identisch in der ASPIRE-Studie, der Zielpopulation entspricht.

In aller Kürze möchte ich die bemerkenswerten Ergebnisse dieser Studie vorstellen, die durch die finalen Analysen insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben weiter verbessert wurde. Das Gesamtüberleben wurde um 7,6 Monate auf 47,6 Monate verlängert und die Überlebenschance signifikant um 21 Prozent erhöht. Die krankheitsfreie Zeit, das PFS, wurde auf 18,7 Monate verdoppelt und auch die Zeit bis zur nächsten Therapie um fast ein Jahr verlängert. Das Ansprechen und die Ansprechqualität wurden gesteigert sowie die Symptomatik und die Lebensqualität verbessert. Es kam zu einer erheblichen Minimierung des Risikos für eine periphere Neuropathie um mehr als 80 Prozent. Insgesamt war diese Zweifachkombination gut verträglich.

Neben der Zweifachkombination wurde auch die Dreifachkombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason, kurz KRd, im Rahmen der Phase-III-Studie ASPIRE untersucht. Bei ASPIRE handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason bei 792 Patienten. Wie auch bei ENDEAVOR liegen uns nun die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, die vor genau vier Wochen beim Kongress der American Society of Hematology in Atlanta erstmals öffentlich vorgestellt wurden, aber bereits im Dossier enthalten waren.

Auch in dieser Kombination zeigten sich die eindeutigen Vorteile von Carfilzomib. Das Gesamtüberleben wurde in der finalen Analyse um 7,9 Monate auf 48,3 Monate verlängert, und die Überlebenschance wurde wie bei ENDEAVOR signifikant um 21 Prozent erhöht. Die krankheitsfreie Zeit, das PFS, betrug 26,3 Monate, und auch die Zeit bis zur nächsten Behandlung wurde um mehr als ein Jahr verlängert. Das Ansprechen und die Ansprechqualität wurden gesteigert und hier auch die Symptomatik und die Lebensqualität verbessert. Insgesamt war KRd im Vergleich zur Zweifachkombination aus Lenalidomid und Dexamethason gut verträglich.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens merke ich an, dass wir nicht der Einschätzung des IQWiG folgen, dass bei ASPIRE eine Effektmodifikation für das Alter vorliegt. Wie Sie unserer schriftlichen Stellungnahme entnehmen konnten, sind wir der Ansicht, dass aufgrund des explorativen Charakters der Subgruppenanalyse, fehlender Adjustierungen für Multiplizität und der hohen Anzahl durchgeführter Tests die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses bei Patienten unter bzw. über 65 Jahre hoch ist und berücksichtigt werden muss. Zudem sind die Effekte zugunsten Carfilzomibs gleichgerichtet, und es zeigt sich keine signifikante Interaktion für Patienten unter bzw. über 75 Jahre.

Auch die Studie ENDEAVOR bestätigt die Wirksamkeit von Carfilzomib in allen Altersgruppen. Es liegt daher für das Gesamtüberleben insgesamt in beiden Studien ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Die signifikante Verlängerung des Überlebens um nahezu acht Monate muss in der Bewertung berücksichtigt werden.

Schließlich möchte ich noch anführen, dass wir die im Dossier eingereichten Analysen aus beiden Studien sowohl zu den expositionszeitadjustierten Risikoschätzern für die Endpunkte zur Sicherheit als auch die dargestellten Skalen zu Symptomatik und Lebensqualität als valide betrachten. Der G-BA hatte die Analyse zur Sicherheit bereits bei der Nutzenbewertung von ENDEAVOR vor einem Jahr akzeptiert. Dennoch haben wir in unserer Stellungnahme die geforderten zusätzlichen Analysen nachgereicht, um auch der Kritik des IQWiG zu begegnen. Es zeigt sich anhand der Hazard Ratios eindeutig, dass keine signifikanten Unterschiede bei der Sicherheit bestehen, das heißt, dass kein zusätzlicher Schaden vorliegt. Dies bestätigten somit auch die bereits im Dossier dargestellten Analysen mittels Expositionszeitadjustierung.

Zudem haben wir weitere Auswertungen zu den Skalen zur Symptomatik und Lebensqualität für beide Phase-III-Studien nachgereicht, die nicht im statistischen Analyseplan zur Lebensqualität präspezi-

fiziert waren. Auch hier zeigt sich kein Nachteil für Carfilzomib. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse wurden somit ebenfalls bestätigt.

Zusammenfassend erfüllt die Kombination aus Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Dexamethason alleine bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom die Forderungen für eine effektivere und gleichzeitig gut bzw. sogar besser verträgliche Therapiekombination. Mit den im letzten Jahr verfügbaren Endergebnissen zum Gesamtüberleben aus beiden Studien zeigt Carfilzomib unabhängig vom Kombinationspartner eine signifikante Verlängerung des Überlebens um nahezu acht Monate und eine Erhöhung der Überlebenschancen um 21 Prozent. Zudem eröffnet Carfilzomib Patienten die Chance auf eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit und insbesondere erheblich reduziertem Risiko für periphere Neuropathien.

Aus unserer Sicht stellt Carfilzomib einen bedeutenden Fortschritt und Gewinn für die Behandlung der Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Myelom dar und hat sich in der klinischen Praxis bereits bewährt. Die Zulassungsstudien liefern erstmalig zwei konsistente finale Datensätze zum signifikant verbesserten Gesamtüberleben in derselben Patientenpopulation. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib.

Damit schließe ich und bedanke mich, dass Sie mir die Gelegenheit gegeben haben, die wichtigen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen allen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einführung. – Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe am Anfang erst einmal keine Frage, sondern eher eine Klarstellung. Es geht noch einmal um den Ausschluss der Studie ENDEAVOR zum Vergleich mit Bortezomib. Die Meinung in den Stellungnahmen ist ja einheitlich; das kann man konstatieren. Ich will nur sagen, dass anders, als in einigen Stellungnahmen gesagt worden ist, es keine formalistischen Gründe waren, warum wir die Studie ausgeschlossen haben, sondern durchaus inhaltliche Gründe.

Meines Erachtens muss man zwei Situationen trennen. Das eine ist die wahrscheinlich klare Versorgungssituation in Deutschland, wo Patienten Stammzelltransplantationen bekommen, wenn sie dafür geeignet sind, oder es ihnen zumindest angeboten wird, das andere ist die Situation in einer multinationalen Studie mit ganz unterschiedlichen Versorgungssituationen; so würde ich es einmal bezeichnen.

Die Einschlusskriterien der Studie äußern sich überhaupt nicht zur Stammzelltransplantation. Man muss sich also erst einmal Gedanken machen: Was bedeutet das eigentlich für die Studie? Man muss sich dann anschauen: Was sind dann mögliche Gründe dafür, dass Patienten für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind? Wenn man sich das anschaut, sind es meistens das Alter und Komorbiditäten oder die körperliche Verfassung der Patienten. Die Baseline-Charakteristika der Studie, die Verteilung des Alters oder einfach der ECOG-Status, der zum Beispiel zu über 90 Prozent bei 0 und 1 liegt, geben es erst einmal nicht her, zu sagen, dass die Patienten definitiv nicht mehr dafür geeignet waren, ebenso, dass alle Patienten, die keine solche Transplantation erhalten hatten, auch nicht mehr dafür geeignet waren. Hinzu kommt in der vorliegenden Situation, dass der pU sich im Dossier mit keinem Wort zu dieser Problematik äußert. Das heißt, es wäre sicherlich auch hilfreich gewesen, wenn dazu etwas darin gestanden hätte.

Wenn man sich das jetzt insgesamt anschaut, könnte man zu der Einschätzung kommen, es wären gegebenenfalls Patienten dabei, die für eine Stammzelltransplantation noch geeignet gewesen wären, und wenn tatsächlich solche Patienten in einem relevanten Umfang in die Studie eingeschlossen worden sind, dann hätte dies natürlich irgendwie Auswirkungen auf die Aussagekraft der Studie gehabt. Somit sind es zusammenfassend eben inhaltliche Gründe, die nachher zu dem Ausschluss der Studie geführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich richte die Frage zu dieser Anmerkung von Herrn Vervölgyi an die DGHO: Herr Professor Wörmann oder Frau Professor Weisel, Sie haben in Übereinstimmung mit anderen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die Studie herangezogen werden sollte. Sie sagen, die Studienpopulation ist geeignet; die Prüfung der Eignung für die Stammzelltherapie erfolgt in der Primärtherapie. Sie sagen auch, dass die fehlende Terminierung des Bortezomib-Arms zur Aufwertung des Standardarms führt; ansonsten sei kein valider Kopf-an-Kopf-Vergleich möglich. Sowohl klinisch als auch wissenschaftlich sei daher die Wahl des Standardarms begründet. Dann bringen Sie vor – das ist aber eher eine Frage, die die Bewertung angeht –, dass die Rate peripherer Neuropathien im Carfilzomib-Arm deutlich niedriger sei, damit Gewinn für die Patienten.

Vielleicht könnten Sie sich noch einmal zu dieser ENDEAVOR-Studie äußern, die wir beim letzten Mal angeschaut haben, ganz klar als G-BA angeschaut haben, was natürlich nicht präjudizierend für das IQWiG ist. Dann interessieren mich noch einmal zwei, drei Takte, bezogen auf das Anwendungsgebiet A, altersabhängige Subgruppenbildung. Sie sagen, Sie haben ein mittleres Erkrankungsalter von 73. Deshalb ist dieser Cut, der da gezogen wird, relativ problematisch. Das sind die zwei Fragen, die für mich zunächst einmal von Bedeutung sind. – Wer macht das? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für das sorgfältige Durchlesen der Stellungnahme, sodass auch wörtliche Formulierungen wahrgenommen worden sind. Ich fange gerade damit an, um die Spitze herauszunehmen: Das Wort „formalistisch“ kam bei uns heraus, weil wir der Überzeugung sind, dass in der Zweitlinientherapie die autologe Stammzelltransplantation weitestgehend keine Rolle mehr spielt und dass all die Patienten, die in solch eine Studie hineingebracht werden, wobei nicht klar ist, was dabei am Ende herauskommt, die Chance einer autologen Transplantation mit Überlebenszeitverlängerung vorher wahrgenommen hätten.

Dieser Standard ist nicht in Deutschland oder für uns etabliert worden. Die Zahlen sind so, dass weit weniger als 5 Prozent der Patienten in Zweitlinie noch autolog transplantiert werden. Wir können also durchaus davon ausgehen, dass der Stand so solide ist, dass dann, wenn ein Patient geeignet ist – die Kriterien sind genau diejenigen, die Sie aufgezählt haben –, er in der Erstlinientherapie autolog transplantiert wird, weil dafür spricht – jetzt gerade haben wir eine neue randomisierte Studie auch mit den neuen Medikamenten –, dass eine autologe Transplantation als Erstlinientherapie eine Überlebenszeitverlängerung bewirkt.

Das sind weitestgehend Daten zum Beispiel aus Frankreich, gute randomisierte Studien, zum Teil aus Italien, also nicht nur aus Deutschland. Deswegen glaube ich, dass wir sagen dürfen: Das kommt uns zwar etwas formalistisch vor; aber wir glauben, dass die Länder, die an der Studie ENDEAVOR teilgenommen haben, diesen Standard auch haben, also nicht Patienten in eine Studie zu Carfilzomib eingeschlossen hätten, wenn noch die Chance der Überlebenszeitverlängerung durch die autologe Transplantation bestanden hätte, wobei wir kritisch sagen müssen, dass für ausreichend gute Patientenzahlen eben nicht belegt worden ist, dass eine späte autologe Transplantation dieselbe Überlebenszeitverlängerung bewirken würde. Deswegen glauben wir sagen zu dürfen, dass wir damals auch so argumentiert haben: Das ist für uns eine valide Studie, weil der Standard dem entspricht, was

international inzwischen und dann eben auch in Deutschland zum jetzigen Zeitpunkt akzeptiert ist, und das hat sich seit der ersten Anhörung nicht geändert. Deswegen ist unser Gefühl, dass ENDEAVOR eine solide Studie ist, und deswegen halten wir es auch für leitlinienrelevant.

Der zweite Punkt, den Sie kurz ansprachen, betraf die Bortezomib-Erhaltungstherapie. Es gab eine große Studie, 2012 publiziert, Peter Sonnefeld als erster Autor, eine weitgehend in Europa durchgeführte Studie, wobei herauskam, dass eine Bortezomib-Therapie dann mit Bortezomib-Erhaltungstherapie dort inzwischen ebenfalls zu einer Überlebenszeitverlängerung geführt hat. Das hat dazu geführt, dass Leute Bortezomib als Erhaltungstherapie machen. Ich persönlich war immer ziemlich zurückhaltend, andere waren etwas großzügiger. Aber es gibt Daten, dass das möglich ist.

Nachträglich gesehen, halte ich es für gut, dass es gemacht worden ist; denn wenn wir jetzt hier stünden und wir nach acht Mal Bortezomib aufgehört und das gegen Carfilzomib verlängert hätten, dann hätten wir gedacht, der Bortezomib-Arm ist schlechter als international möglich. Dann hätten wir gesagt, die Erhaltungstherapie fehlt, und hätten gedacht, der Vorteil sei nur deswegen da, weil jemand nach acht Mal aufgehört hat und die Erhaltungstherapie nicht gemacht hat. Jetzt ist es so durchgeführt worden, wie es nach dieser von Herrn Sonnefeld als Erstautor zum ersten Mal publizierten Studie durchgeführt worden war, wie es korrekt war, mit Daten belegt war, und man hat damit, wie wir auch geschrieben haben, den Arm so dargestellt, aber aufgewertet gegenüber einer kürzeren Bortezomib-Therapie. In einem nachträglichen Vergleich hat es sich noch einmal bestätigt: Wir hätten Schwierigkeiten, die Studie so zu akzeptieren, wie sie ist, wenn wir den Vergleichsarm als unterwertig eingestuft hätten.

Das dritte Thema ist die Altersgrenze. Das haben wir hier nun schon relativ oft gesagt. 65 fällt uns schwer; wir richten uns nicht danach. Wir diskutieren deshalb trotzdem immer wieder, weil viele Studien zur autologen Transplantation 65 als Alter eingeschlossen hatten. Wir wissen aber genauso gut, dass wir extrem fitte 67-Jährige haben, die wir dann trotzdem mit allen guten Argumenten behandeln. Jetzt haben wir gesehen, dass man bei 70- oder 75-Jährigen – das ist inzwischen auch publiziert, Stewart als Erstautor – dann, wenn man dort den Cut anders setzt, den Unterschied nicht sieht. Wir sehen es auch in allen anderen Studien nicht bei 65. Deswegen fällt uns der Gedanke schwer, dass Carfilzomib aus dieser Meinung herausfällt. Deswegen fällt es uns schwer, jetzt hier 65 zu akzeptieren.

Deswegen haben wir die drei Punkte jeweils für valide gehalten. Das wären die Argumente, nicht wesentlich anders als in der ersten Studie. Insgesamt ist es heute schwierig, bei multiplem Myelom eine Studie zu finden, die eine Überlebenszeitverlängerung macht, weil dies durch die vielen Möglichkeiten von Postprogressionstherapien, die die Überlebenszeit ebenfalls verlängern, fast nicht mehr möglich ist. Wenn jetzt eine Studie da ist, die in der Zweitlinientherapie einen Überlebensvorteil zeigt, dann ist das valide, und obendrein gibt es auch noch den Vorteil für die Lebensqualität. Wir halten Carfilzomib für eine deutliche Verbesserung des bisherigen Standards. – Sie haben an der Studie teilgenommen, Sie dürfen mich korrigieren.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Ich möchte Ihnen sehr gerne voll zustimmen. Ich darf vielleicht noch ergänzen, dass auch die ESMO-Guidelines genau diesen Standard setzen, die Transplantation all den Patienten in der Erstbehandlung anzubieten, die sich dafür eignen. Gerade der ESMO-Bereich hat maßgeblich zur Studienrekrutierung beigetragen.

Wichtig ist sicherlich auch, dass wir bisher nie einen Anhalt dafür hatten, dass Patienten, die in der ersten Linie eine Stammzelltransplantation erhalten haben, und solche, die das nicht hatten, in den

nachfolgenden Linien eine andere Effektivität oder ein anderes Outcome zeigen. Die Populationen haben sich nie signifikant different verhalten, wenn man das hinsichtlich Komorbiditäten und anderer Einflüsse adjustiert, die natürlich dann immer für diese ältere Population gelten, die nicht stammzell-transplantiert waren. Selbst wenn es ein Bias gegeben hätte, den ich für sehr theoretisch halte, weil auch die US-amerikanischen Kollegen nach gleichem Standard vorgehen, also alle einschließenden Länder nach gleichem Standard vorgehen, gibt es insofern bisher keinen Hinweis, dass sich das irgendwie hätte auswirken können. Insofern muss ich sagen: Auch ich halte diese Population ebenfalls aus der klinischen Mitte heraus für absolut valide; ich denke, die ENDEAVOR-Studie ist eine der schönsten Studien, die wir hatten. Wir haben ja dieses breite Armamentarium. Wir vermissen diese Kopf-an-Kopf-Vergleiche oft. Wir vergleichen oft drei gegen zwei oder Erhaltung versus keine Erhaltung. Hier gibt es eine saubere Kopf-an-Kopf-Studie, die wir als Ärzte sehr unterstützen, die unserer Meinung nach wissenschaftlich äußerst sauber durchgeführt wurde.

Zum Alter möchte ich Sie auch noch einmal unterstützen. Ich denke, wir alle – wir haben beim Myelom so viele Möglichkeiten – wünschen uns jetzt Subgruppen, die wir identifizieren. Aber ich glaube, diese Abstufung ist nicht glücklich, weil uns nun gerade die einzelnen Therapeutika erlauben, hier anhand von Komorbiditäten, biologischem Alter, Neuropathie vorzugehen, und weil hier eine reine Altersgrenze aus der klinischen Sichtweise eher unglücklich erscheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen! – Wer möchte? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu der Bortezomib-Erhaltungstherapie. Erst einmal ist es ja so: Gemäß Fachinformation sind tatsächlich acht Zyklen zugelassen; die Zulassung ist da also eindeutig. Jetzt haben Sie, Herr Wörmann, gesagt, dass manche Kollegen das machen, manche machen es nicht. Können Sie denn einschätzen, wie üblich diese Herangehensweise in Deutschland ist, über acht Zyklen hinauszugehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Wir haben ja beim Myelom gelernt, dass die kontinuierlichen Therapien allesamt einen Vorteil haben. Wenn Sie zum Beispiel die zwei Standardtherapien vergleichen – Lenalidomid mit Dexamethason im Rezidiv und Bortezomib mit Dexamethason –, dann sehen Sie, dass die kontinuierliche Therapie in der Regel von den Endpunkten her immer einen Vorteil hatte.

Das andere ist, dass wir gelernt haben, dass kumulative Dosen bei der Proteasom-Inhibition eine ganz große Rolle spielen. Das wurde bei der Bortezomib-basierten Erstbehandlung gezeigt. Je höher die kumulativ erreichte Dosis ist, umso besser ist das Outcome des Patienten, sodass man in der klinischen Praxis nicht immer nach acht Zyklen aufhört, ohne dass man es muss. Wenn der Patient davon profitiert, wenn er keine Nebenwirkungen hat – – Die Neuropathie ist das, was Sie bei Bortezomib immer limitiert. Wenn er sie aber nicht hat, wenn es dem Patienten gut geht, dann wird in der klinischen Praxis oft weitergemacht. Prozentual kann ich es Ihnen nicht nennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

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

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Moment hat sich die Applikation von Bortezomib geändert, in die Erstlinientherapie hinein. Deswegen ist die Frage der Erhaltungstherapie heute nicht mehr so relevant. Weil es so viel besser verträglich als Chemotherapie ist und in der Erstlinientherapie die Zulassung dafür inzwischen da ist, kommt danach für viele Patienten die autologe Transplantation. Deswegen ist die Antwort, wenn Sie mich heute fragen, wie viele Leute Bortezomib bekommen, anders, weil wir es heute anders einsetzen, und da die Daten für die Lenalidomid-Erhaltungstherapie so viel stärker sind, wenn wir mit der Zweitlinientherapie arbeiten, ist das heute eher das Bild, das wir bei den Patienten sehen.

Das hilft Ihnen jetzt leider nicht, aber die Studie – – Es geht im Moment beim multiplen Myelom sehr schnell weiter. Aber viele von uns – so schreiben wir es im Moment auch hinein; das ist für uns gerade aktuell – setzen Bortezomib in Zukunft in der Erstlinientherapie ein und tun es jetzt schon, weil es dort besser verträglich und wirksamer ist als Standardchemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, konkrete Antwort: Quantifizierung nicht möglich. Zweiter Beitrag hilft nicht, für Herrn Vervölgyi aber gut zu hören, Herr Wörmann.

Herr Dr. Vervölgyi: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch schön. – Dann gehen wir jetzt weiter. – Frau Müller, Frau Robert.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die DGHO; es geht um eine Konkretisierung. Sie haben ja eben zur Stammzelltransplantation klar gesagt, dass die Entscheidung a) in der Erstlinie fällt, zumindest bisher noch, und b) für die Stammzelltransplantation in der Zweitlinie bisher auch kein Overall Survival belegt ist. Meine Frage: Bilden diese Raten – das heißt, ungefähr 60 Prozent sind bereits transplantiert, 40 Prozent nicht – irgendwie die Versorgungsrealität derjenigen ab, die geeignet und nicht geeignet sind?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sage das, was Frau Weisel dazu schon nonverbal deutlich macht: Das entspricht weiter den Zahlen, die wir dazu haben. Ganz kurz, damit kein falscher Eindruck entsteht: Die autologe Stammzelltransplantation wird auch in den nächsten Jahren weiter Standard in der Erstlinientherapie sein, weil gerade jetzt eine Studie mit einem neuen Induktionspräparat – – Die Frage ist: Sind die neuen Präparate vielleicht sogar besser als die autologe Transplantation? Es ist nicht so: Autolog gewinnt weiterhin. Deswegen wird die autologe Stammzelltransplantation in der ersten Linie weiter der Standard bleiben, zumindest für die nächsten Jahre.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Wenn ich kurz ergänzen darf: Wenn Sie das Alter der eingeschlossenen Population und die Vortherapien sehen, bildet es ganz klar den Standard ab.

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

Frau Robert: Ich möchte auf zwei Punkte noch einmal näher eingehen. Der erste betrifft die Dosierung von Bortezomib über die acht Zyklen hinaus. Jetzt haben Sie gerade gesagt, dass das auf jeden Fall mittlerweile so Standard ist, dass das zu einer Aufwertung des Standardarmes führt, dass es kein valider Kopf-an-Kopf-Vergleich wäre, hätte man das nicht so gemacht, und dass das somit das Verzerrungspotenzial sehr erhöht. Jetzt haben wir aber noch die zweite Studie beim Wirkstoff Daratumumab; das ist die CASTOR-Studie. Dort wurde das Bortezomib-Regime ganz normal zulassungskonform gemacht. Das heißt, es würde im Umkehrschluss bedeuten, dass die Studie definitiv so nicht

korrekt durchgeführt worden ist. Wenn man das Ganze zudem noch vor dem Hintergrund der Neuropathien sieht, die häufig erst nach den acht Zyklen auftreten, ist es durchaus sehr kritisch zu beurteilen, dass das Bortezomib über die acht Zyklen hinaus gegeben wurde, oder nicht?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Die ENDEAVOR-Studie hat das Bortezomib sehr eng an der Toxizität terminiert. Sie sehen das auch in der Studie bei einem erheblichen Prozentsatz der Patienten: Patienten wurden wesentlich kürzer behandelt als die Patienten im Carfilzomib-Arm. Der Grund war eben die Toxizität.

Die Studienvorgaben waren: Wir hatten sehr viele Patienten in dieser Studie, man musste monatlich einen Neuropathie-Fragebogen ausfüllen lassen und eine neurologische Untersuchung am Patienten durchführen. Das war sehr aufwendig zu dokumentieren, sodass die Patienten ganz eng überwacht wurden und entsprechend der Toxizität die Therapie dann adjustiert oder beendet wurde. Dies spiegelt auch die Auswertung wider. Das heißt, es wurde toxizitätsadaptiert vorgegangen. Insofern ist das valide.

Wenn Sie eine Studie planen, ist immer die Frage: Macht man den Standardarm nach der Zulassung oder macht man ihn nach dem vielleicht davon abweichenden Standard in der „Real World“? Ich denke, diese Entscheidung kann ich für beide Studien nicht kommentieren. Ich halte aber das Adaptieren an ein kontinuierliches Therapieprinzip, an ein toxizitätsadaptiertes Prinzip, insbesondere dann, wenn diese Haupttoxizität in der Studie so eng monitoriert wird, für absolut valide.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet? – Herr Wörmann, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Ergänzung, damit jetzt kein falscher Eindruck entsteht. Wenn jetzt der Eindruck entsteht, dass es, wenn Bortezomib-Erhaltungstherapie gemacht wird, egal sei, wie es läuft und ob Neuropathien auftreten oder nicht, dann nehme ich das ziemlich persönlich.

Wenn Sie die Aufstellungsmöglichkeiten für Bortezomib angucken, dann ist diese Neuropathie heute der zentrale Punkt, weil das derjenige Punkt ist, den wir am wenigsten messen können. Wir können Neutropenie messen, Thrombozytopenie, wir bekommen natürlich Thrombosen heraus. Das ist etwas, was extrem davon abhängig ist, dass der Patient mit einem kommuniziert, und deshalb bekommen sie, wie Frau Weisel gesagt hat, die Bögen dazu schon an die Hand. Selbstverständlich wird Erhaltungstherapie nicht bis zum Rezidiv gemacht, egal, wie es dem Patienten geht, sondern beim Zeichen von Neuropathie wird aufgehört. Das bekommt man anhand der Bögen heraus, wie aufgehört wird, wenn das so ist. Das heißt, der Eindruck, dass es sozusagen unethisch sei, das zu machen, weil das Neuropathierisiko so hoch ist, trägt. Wir haben keinen Parameter, um vorherzusehen, welcher von den dortigen Patienten Neuropathie bekommt. Es gibt Patienten, die lange Zeit Bortezomib bekommen und überhaupt keinerlei Anzeichen von Neuropathie haben, und andere, die sehr schnell darauf reagieren. Das ist aber ein hochsensibler Punkt in dem Monitoring der Patienten. Deswegen glaube ich, dass es ethisch korrekt ist, das zu tun.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe zur Erhaltungstherapie auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wenn ich mich recht entsinne, war sie ja durchaus durch die Neurotoxizität limitiert. Wie lange haben denn die Patienten tatsächlich im Durchschnitt Bortezomib bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Im Median haben die Patienten im Bortezomib-Arm acht Zyklen erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt eigentlich etwas anderes fragen. Ich weiß nicht, ob hier noch Fragebedarf besteht. – Ja, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp dann dazu.

Frau Dr. Holtkamp: Die Vertreter von Janssen Cilag sind ja da. – Was meinen Sie denn zu dieser Fragestellung?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Es wurde richtig erwähnt, dass im Median in der ENDEAVOR-Studie acht Zyklen gegeben wurden. Das war in der CASTOR-Studie etwas niedriger. Wenn man sich die Abbruchraten anguckt, dann stellt man fest, dass sie in der ENDEAVOR-Studie ungefähr doppelt so hoch sind. Das liegt bei 20 Prozent aufgrund von unerwünschten Ereignissen, in der CASTOR-Studie bei 9 Prozent. – Das kann ich nur dazu sagen. Reicht das?

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

Frau Dr. Holtkamp: Auf jeden Fall sind Sie so einverstanden mit dem Einsatz sowohl in der einen als auch in der anderen Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ob er damit einverstanden ist, ist meines Erachtens nicht der fragliche Punkt.

Frau Dr. Holtkamp: Fachlich wäre das in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen Sie nicht beantworten. Sie können auch auf die Zulassung verweisen, und dann ist es gut.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Wir haben das zulassungskonform gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Ich möchte hier kurz einwerfen, dass die US-Zulassung bei Bortezomib keine Beschränkung auf acht Zyklen hat und dies eine multinationale Studie war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert. – Ach so. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt auf ein anderes Thema kommen, wenn es so weit ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Ich will zwei Punkte kurz ansprechen, die das IQWiG in der ASPIRE-Studie kritisiert hat. Sie haben mit der Stellungnahme Daten für beide Punkte nachgereicht. Aber ich möchte einfach noch einmal fragen: Was war der Grund, dass Sie bei den Lebensqualitäts- und Morbiditätsfragebögen jeweils nur bestimmte Skalen ausgewertet haben? Sie haben das ja auch so geplant. Vielleicht

sagen Sie noch ein paar Worte dazu, weil das auch vom IQWiG kritisiert wurde, zu welchem Zeitpunkt Ihnen die Ergebnisse bereits vorlagen.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Nebenwirkungen. Dazu haben Sie jetzt Time-to-Event-Analysen nachgereicht, wie das IQWiG das auch gerne sehen wollte, wenn ich das richtig verstanden habe. Aber meine Frage ist einfach noch einmal: Was war der Grund für Sie, dass Sie hier die Inzidenzdichtequotienten berechnet haben? Es wäre schön, wenn Sie dazu auch noch ein paar Worte sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Wie Sie schon erwähnt haben, waren die Analysen so präspezifiziert und gingen auch so in die vorangegangenen Nutzenbewertungen ein.

Gründe, bei der Symptomatik nicht alles dahin gehend auszuwerten, basierten unter anderem auf den CRAB-Kriterien. Zum Beispiel kann Schmerz ein Zeichen für Knochenläsionen sein, ebenso Fatigue zum Beispiel für Anämie. Da hat man sich entschieden, sich bei der Symptomatik auf diese Skalen zu fokussieren. Bei der Lebensqualität war als primärer Endpunkt Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität klar definiert, da es sich hierbei um eine globale Skala handelt, die unabhängig von Funktion und Symptomatik ist. Daher wurden alle primär geplanten Analysen darauf gepowert. Die fehlenden Skalen emotionale Funktion, kognitive und soziale Funktion hängen nicht primär mit der Behandlung zusammen, sondern können auch durch das Krankheitsbild per se beeinflusst werden. Ziel der Studie war es, die Lebensqualität unter Behandlung zu messen, also die Auswirkung der Behandlung an sich auf die Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Verstehe ich das richtig? Sie haben versucht, vorab eine Art Related ... (akustisch unverständlich) Beurteilung zur Therapie zu machen und nicht zur Erkrankung an sich, oder? Ich wundere mich ein wenig, weil die Lebensqualität ja eigentlich üblicherweise meinem Verständnis nach alle Bereiche umfasst, unabhängig davon, wodurch sie beeinflusst sind. Das ist in dem Sinne keine Nebenwirkungserfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Gerne übernehme ich diese Frage. Gerade bei der Lebensqualität ist es so, dass man sich natürlich überlegt, welche Effekte durch die Therapie zustande kommen könnten und wo tatsächlich positive Effekte einer Therapie zu erwarten sind. Deswegen gibt es ja auch die Präspezifizierung. Würde man dann keine präspezifizierten Analysen haben, würden alle als Post-hoc angesehen. Man sagte dann: Das sind zum Teil Ergebnisse, bei denen man sich eben das herausgesucht hat, was gut aussieht. Deswegen macht man sich in der Regel, wenn man sich bestimmte Bereiche anschaut, eigentlich immer im Vorfeld Gedanken, was die Hypothese dahinter ist und wo man positive Effekte durch die Therapie erwarten kann, und untersucht sozusagen auch genau diese Endpunkte. Also, das ist letzten Endes ein Standardvorgehen, um dort tatsächlich auch wissenschaftlich sauber zu bleiben.

Ich möchte hier trotzdem eine Sache betonen: Wir haben bei der Lebensqualität gerade hier bei diesen Skalen eine sehr besondere Situation. Wir haben einmal natürlich den QLQ-C30-Bogen, und das ist ein Standardbogen, ein validierter Bogen. Das ist zwar ein generischer Bogen; aber da wird auch in dem Manual beschrieben, dass man vor allem auf den Gesamtgesundheitszustand gucken sollte.

Gerade bei diesem Gesamtgesundheitszustand, der letzten Endes die Lebensqualität am umfassendsten erfasst, weil er nicht auf einzelne Domänen abzielt, sondern wirklich den Gesamtzustand des Patienten beschreibt, sieht man positive Effekte in beiden Studien, und zwar deutlich positiv. Ich möchte es noch einmal betonen: In diesen zwei Studien sind über 1.700 Patienten getestet worden, und in beiden Studien sieht man konsistente Ergebnisse mit dem entsprechenden Hazard Ratio. Das ist wirklich ein beeindruckender Effekt. Das sieht man eigentlich bei anderen Therapieoptionen im Bereich des multiplen Myeloms selten. Das möchte ich einfach nur noch einmal gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi. – Ich will das, was Sie zur Präspezifizierung sagen, nicht kritisieren. Bezogen auf bestimmte Endpunkte ist das sicherlich auch richtig. Wenn man jetzt hört, wir haben bei der Emotionalität weder positive noch negative Auswirkungen erwartet und es deshalb entsprechend nicht gepowert, dann kann man das ja so hinnehmen. Es mag sogar so sein, dass es da über das allgemeine Krankheitsgeschehen hinaus keine positiven Effekte durch diesen Wirkstoff gibt. Rein theoretisch könnte es aber negative Effekte geben, und deshalb sind wir immer etwas sensibel, wenn uns die Bewertungsarbeit abgenommen wird, obgleich wir uns hier nicht über Unterbelastung zu beschweren brauchen. Aber wir haben eben doch gerne ein komplettes Bild. – Aber ich wollte Ihnen, Herr Vervölgyi, nicht vorgreifen.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber eigentlich wollte ich genau das auch sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatte ich doch fast schon geahnt.

Herr Dr. Vervölgyi: Es ist eigentlich tatsächlich auch für den QLQ-C30 üblich, alle bis dahin auszuwerten. Von daher wäre das schon sinnvoll, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Robert und dann Herr Kuhn, bitte.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Darf ich noch kurz darauf antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber sicher doch.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Das ist genau der Grund, wieso wir dann in der Stellungnahme alle Analysen dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Robert und Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich übernehme kurz. Wir möchten nur darauf hinweisen, dass die Begründung ja auch nicht ganz kohärent ist. Sie haben andere Endpunkte, die im Statistic Analysis Plan nicht präspezifiziert waren, beispielsweise „time to next treatment“, auch im Dossier dargestellt. Insofern haben wir uns dann schon gewundert, warum die Präspezifizierung jetzt ein Argument ist, bestimmte Lebensqualitätsskalen nicht darzustellen.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Eine kurze Antwort darauf: Das liegt daran, weil „time to next treatment“ eigentlich ein Endpunkt ist, der in letzter Zeit groß in die Diskussion gekommen ist. Wir haben dort die Relevanz gesehen, ihn darzustellen. Wir haben wirklich die anderen Skalen, was die Lebensqualität betrifft, als explorativ definiert, und dementsprechend sahen wir diese Notwendigkeit dort nicht. Aber es ist alles in der Stellungnahme dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Robert noch? – Ja, bitte.

Frau Robert: Ich muss noch einmal auf die Dosierung von Bortezomib zurückkommen. Ich bin mit der Antwort noch nicht so ganz zufrieden. Sie sind jetzt sehr stark auf die Problematik bezüglich der Neuropathien und darauf eingegangen, dass Sie es durchaus als ethisch vertretbar ansehen, dass das so gemacht wurde. Ich möchte aber noch einmal hervorheben, dass wir jetzt eine Studie haben, in der das zulassungskonform gemacht wurde, und eine Studie, in der das nicht zulassungskonform gemacht wurde. Welches von beiden ist denn jetzt Ihrer Meinung nach das Richtige? Es können ja nicht beide richtig gemacht haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich gibt es im Leben manchmal mehr als eine Sache, die richtig ist. Wenn Sie sich die Überlebenszeit – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Seit wann das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Direkt nach dem AMNOG, glaube ich, ist das so eingeführt worden.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Da war ich wahrscheinlich noch dabei, das AMNOG zu lesen, Herr Wörmann. – Okay. Also, das ist der erste Treffer Wörmann dieses Jahr.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Rache folgt aber auf dem Fuße. – Okay, weiter.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube wirklich, dass beide Sachen möglich sind, weil wir uns in der Praxis so verhalten und durchaus Sorge haben, dass Bortezomib-Erhaltungstherapie zu viel Toxizität macht. Deshalb überlegen es sich bei uns die einzelnen Ärzte. Wir haben es als Kann-Formulierung: Erhaltungstherapie kann gemacht werden. Wir sehen ganz praktisch, dass Patienten mit hohen Risikofaktoren – inzwischen molekular, also zytogenetisch definiert – sehr viel häufiger Bortezomib-Erhaltungstherapie bekommen als die anderen, die zum Beispiel in kompletter Remission sind.

Der entscheidende Punkt ist meines Erachtens ein völlig anderer. Wenn Sie sich die Überlebenskurven der beiden aktuellen Studien angucken, sowohl die publizierten als auch die im Dossier, so gehen die Kurven bereits ganz am Anfang auseinander. Das heißt, für die Bewertung hier, so meine ich, ist die Bortezomib-Erhaltungstherapie nicht der relevante Punkt. Ich halte es für gut, dass es so gemacht worden ist, weil es der Realität entspricht. Es gibt eben die Möglichkeit, so wie es in der Zulassung steht, dass man damit aufhört, aber genauso, dass man weitermacht. Aber wenn Sie sich die gut abgebildeten Überlebenskurven ansehen, die inzwischen auch auf dem ASH publiziert wurden, dann sehen Sie, dass sie bereits nach den ersten drei Monaten zugunsten von Carfilzomib auseinandergehen. Der entscheidende Punkt scheint also nicht die Erhaltungstherapie zu sein – das kann man sogar in beiden Gruppen sehen –, sondern sie gehen wirklich von vornherein auseinander. Carfilzomib scheint etwas effektiver zu sein, was das Überleben angeht, und das ist konsistent, durchgehend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich hatte das hier eben richtig verstanden, jetzt jenseits der Frage von acht Zyklen, der Median liegt ohnehin bei acht Zyklen? Da sind ein paar dabei, die darüber liegen, einige liegen darunter; aber wir sind jetzt nicht in irgendeinem Wölkchen von Phantasiewelten.

Ihre Aussage, Herr Wörmann, möchte ich relativieren, damit sie auch protokollgerecht ist: Die Welt ist nicht nur schwarz oder weiß, sondern manchmal auch grau. – Das passt wahrscheinlich auch, nicht? – Okay. – Jetzt haben wir Frau Müller. – Frau Müller! – Sie ist jetzt völlig irritiert.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Frau Dr. Müller: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist der Zweck der heutigen Veranstaltung, damit wir so richtig freudig ins neue Jahr kommen.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich nur noch einmal nachfragen, weil ich vorhin auch den pharmazeutischen Unternehmer nach der Safety-Auswertung gefragt habe, ob Sie dazu, warum Sie das gewählt haben, noch ein paar Worte sagen könnten.

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

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Sehr gerne. – Tatsächlich ist es so, dass wir schon zwei Verfahren zu dieser Substanz hatten. Wir haben natürlich auch die Bewertung des G-BA genau gelesen, haben dort das Amendment zu ENDEAVOR noch einmal gelesen, wo uns dann auch Recht gegeben wurde, dass wir im Nachgang die expositionsadjustierten Analysen präsentiert hatten. Das haben wir natürlich jetzt in diesem Dossier entsprechend so gemacht. Wir haben die expositionsadjustierten Analysen gemacht, weil wir auch der Meinung sind, dass man wirklich beide Substanzen über den Gesamtzeitraum betrachten muss und man natürlich, sofern die Expositionszeiten sehr stark differieren, was bei beiden Substanzen der Fall ist, entsprechend adjustieren muss, um da zu einer validen Aussage zu kommen. Das war auch das, was wir im Dossier dann gemacht haben. Wir haben jedoch die Kritik des IQWiG gesehen, und deswegen haben wir dementsprechend die geforderten Analysen und auch die Hazard Ratios für beide Studien in der Stellungnahme nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind also, kurz gesagt, der irrtümlichen Annahme unterlegen, dass, wenn der G-BA sich einmal zu einer bestimmten Methodik und Anerkennung einer Methodik durchgerungen hätte, dies auch für die Zukunft und für Bewertungen des IQWiG Geltung haben könnten? Das war es doch, was Sie gesagt haben? – Herr Vervölgyi dazu, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, ich will da auf die methodische Weiterentwicklung hinweisen. Nein, es ist so, dass die Inzidenzdichteverhältnisse tatsächlich nur bei sehr geringen Ereigniszahlen noch valide sind. Wir sind meines Erachtens bei den Endpunkten, die wir hier ansehen, jenseits davon. Von daher sind sie tatsächlich nicht valide und können so nicht herangezogen werden.

Ich habe noch eine Nachfrage zu den Nachreichungen zu den unerwünschten Ereignissen, nach denen Frau Müller gerade fragte, und zwar zu spezifischen unerwünschten Ereignissen. Es ist so, dass Sie keine spezifischen unerwünschten Ereignisse, basierend auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, nachgeliefert haben, sondern nur zu solchen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die gleichzeitig das Kriterium CTCAE ≥ 3 erfüllen. Dazu möchte ich gerne nachfragen, wie Sie dazu kommen, weil das eigentlich eher unüblich ist, zumindest in den letzten Verfahren etc. Es fehlen gleichzeitig auch die SOC. Zum einen war das die PT-SOC zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die SOC zu den CTCAE ≥ 3 . Zudem fehlen sämtliche Subgruppenanalysen zu den unerwünschten Ereignissen. Es wäre schön, wenn Sie dazu kurz etwas sagen könnten.

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

Frau Lebioda (AMGEN): Bei der Subgruppenanalyse habe ich eine Rückfrage, welche Analysen da fehlen, weil wir die Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse im Dossier eingereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Die Subgruppenanalysen beziehen sich ja auf die Inzidenzdichteverhältnisse, nicht auf die Überlebenszeitanalysen. Das wäre das, was uns fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Hierzu kann ich sagen, dass wir sie nach Ihrer Kritik noch einmal betrachtet haben. Hier stellen wir fest, dass keine Interaktionen bei den Subgruppenanalysen zur Sicherheit auftreten, wenn man das Hazard Ratio verwendet. – Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse größer Grad 3 haben wir uns dafür entschieden, die Ereignisse \geq Grad 3 zu untersuchen, weil diese eine ärztliche Intervention erfordern. Das hatten wir auch in den vorangegangenen Verfahren so gemacht. – Die anderen unerwünschten Ereignisse, die Sie gerade erwähnt haben, sind alle im klinischen Studienbericht mit den Inzidenzen dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber es sind keine Hazard Ratios dargestellt. Die hohen Raten sind in der Situation, in der wir uns hier mit den unterschiedlichen Wirkungszeiten befinden, nicht heranziehbar.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich kann, um ehrlich zu sein, noch nicht so richtig verstehen, worauf Sie hinauswollen. Tatsächlich ist es so, dass wir selbstverständlich unterschiedliche Analysearten präsentiert haben. Aus meiner Sicht ist es so: Wir haben auch die Risk Ratios präsentiert, wir haben die adjustierten Raten präsentiert, die aus meiner Sicht nach wie vor die validesten sind, unabhängig davon, ob Sie das für eine Weiterentwicklung halten, dass man dann sozusagen die Kaplan-Meier-Analysen bzw. die Hazard Ratios darstellt. Diese haben wir aber trotzdem jetzt in der Stellungnahme für diejenigen Events nachgereicht, die wir für relevant halten. Wir haben uns die Subgruppen angeschaut, und wenn es keine Interaktionen gab, dann haben wir natürlich entsprechend nichts dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie meinten gerade die, die Sie für relevant halten. Das ist natürlich, mit Verlaub, die Sache der Bewertung. Es wäre schon gut, da ein vollständiges Bild zu haben, um eben auch unerwünschte Ereignisse adäquat auswählen zu können. Die zeitadjustierten Werte sind natürlich nur dann verwertbar, wenn man auch ein adäquates Effektmaß dazu berechnen könnte. Da das aber nicht der Fall ist, ist das Zurückgreifen auf die Überlebenszeitanalysen natürlich gerade der methodische Stand der Dinge. Das sind auch diejenigen Analysen, die wir dann für die Bewertung benötigen würden. Hinzu kommt noch, dass diese Überlappung von SUE und schweren UE, das heißt, SUE, die gleichzeitig CTCAE \geq 3 sind, eigentlich nicht die übliche Herangehensweise ist. Das mutet erst einmal merkwürdig an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Ich glaube, über die Herangehensweise, was bei der Sicherheit üblich ist, kann man sich streiten. Wir haben Analysen in Hülle und Fülle im Dossier bereits dargestellt. Wir haben jetzt die Nachberechnung gemacht, basierend auch auf den Preferred Terms bei den besonderen unerwünschten Ereignissen. Warum jetzt die SOC, um Aussagen zur Sicherheit zu treffen, noch relevant sind, ist für uns nicht ganz nachvollziehbar. Wir haben die unerwünschten Ereignisse insgesamt, wir haben die unerwünschten Ereignisse Grad ≥ 3 , wir haben die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse usw. Daher: Für uns gibt es sehr wohl Aufschluss über die Sicherheit. Auch dann, wenn man in die einzelnen Ereignisse geht, wird die Inzidenz so gering, dass die Frage ist, ob man mit Ereignisschätzern oder Hazard Ratios überhaupt noch valide Aussagen treffen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, die SOCs kommen bei uns in die Dossieranforderungen mit hinein. Insofern hat Herr Vervölgyi recht. Wir wollen sie in Zukunft sehen, schreiben sie auch hinein; das hat bislang noch nicht darin gestanden. Okay, Haken dran. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Mir geht es auch um die Nebenwirkungen. Das Produkt gilt als gut verträglich; das haben Sie auch betont. Ansonsten könnte man es sicherlich nicht dauerhaft geben.

Ich will auf die kardiale Toxizität hinaus. Da scheint es bei Carfilzomib durchaus ein Problem zu geben, wie zuletzt auch in einer Metaanalyse von Waxmann dargestellt. Was sagen die Kliniker dazu? Welche Rolle spielt das gerade bei der Therapieentscheidung? Spielt das überhaupt eine Rolle, und wenn ja, welche?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Die Substanz ist in der Tat für die absolute Mehrzahl der Patienten sehr gut verträglich. Es gibt seltene kardiale Nebenwirkungen, etwa bei 5 Prozent der Patienten. Das ist auch in der klinischen Realität das, was man sieht. Insofern spielt es im klinischen Alltag eine Rolle. Da man jetzt ja doch mehrere therapeutische Optionen bei Myelom-Patienten hat, ist es bei uns regelhaft so, dass man ohnehin auf die kardiale Insuffizienz schaut und auch Herzultraschall bei den Patienten macht. Bei einem Patienten, der eine schwere kardiale Komorbidität mitbringt, der also zum Beispiel auch gar nicht die Ein- oder Ausschlusskriterien der Studie erfüllt hätte, wäre man natürlich, wenn man Alternativen hat, eher zurückhaltend. Wenn man keine Alternativen hat, muss man es abwägen, ob man ihn exponiert und nach der Verträglichkeit adjustiert. Es spielt im Alltag bei der Auswahl der Patienten eine gewisse, aber nicht eine vordringliche Rolle. Generell muss man wirklich sagen: Auch im klinischen Alltag tritt das bei 95 Prozent der Patienten nicht auf; es bleibt deswegen nach wie vor eine herausragend gut verträgliche Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist ganz wichtig für die Einteilung. Die Entscheidung steht am Anfang. Ein Patient mit kardialer Komorbidität würde nach Möglichkeit nicht mit Carfilzomib behandelt, auch deshalb, weil sich herausgestellt hat, dass das echokardiografische Monitoring nicht prädiktiv ist. Man kann mit Monitoring nicht rechtzeitig sehen, ob jemand in die kardiale Insuffizienz hineintrifft, wenn das so ist. Insofern ist das für eine Überwachung nicht geeignet. Dazu gibt es eine ... (akustisch unverständlich), dass man es untersucht hat. Das heißt, es ist wirklich eine Entscheidung am Anfang, so wie Sie es meines Erachtens auch suggerieren. Man muss es für die kleine Gruppe bedenken, und dann muss man dort ein anderes Präparat nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, das beantwortet meine Frage. Ich habe dazu nur noch eine zweite Frage. Könnte das – das ist vielleicht ein bisschen spekulativ – auch ein Grund sein, warum es bei Älteren einen Effekt gibt, wegen der kardialen Problematik?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Die Erfahrung sagt, dass es nicht unbedingt altersabhängig ist. Natürlich bringen Ältere mehr kardiale Komorbiditäten mit, aber auch generell andere Komorbiditäten. Man kann meines Erachtens nicht sehr gut isolieren, ob es einen möglichen Effekt hat. Es gibt eine Studie zur Erstlinienbehandlung mit KRd ausschließlich bei älteren Patienten, die in den USA durchgeführt wurde; dabei waren auch Patienten über 80 eingeschlossen worden. Natürlich mussten sie wiederum die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Aber da hat man gesehen, dass es eine sehr gut durchführbare Therapie war. Ich tue mich schwer, auch weil es so selten auftritt, dass es wirklich auf diese Gesamtpopulation der älteren Patienten einen Effekt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller und Frau Robert. – Ach so.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Ich habe noch eine kurze Ergänzung. Sie hatten die Waxmann-Analyse angesprochen. Da ist das Alter eben genau nicht als Faktor beschrieben worden, also „median age of study participants was not associated ...“.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kurze Rückfrage zu der Safety-Auswertung, die eben diskutiert wurde. Vom IQWiG wurde jetzt gesagt, sie würden gerne die Time-to-Event-Analysen für schwere und schwerwiegende UEs und UEs auch auf SOC- und PT-Ebene sehen, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich frage einmal: Sie haben gesagt, Sie haben das im Moment selektiv vorgestellt. Wäre es eventuell denkbar, dass Sie das relativ unaufwendig und sehr kurzfristig nachreichen? Käme das infrage? Das ist die eine Frage. – Die andere Frage stelle ich danach; das ist zur QoL-Auswertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Dazu möchte ich noch ganz kurz Stellung beziehen. Ich meine, Frau Lebioda erwähnte das jetzt schon. Ich habe mir jetzt gerade noch einmal die Tabellen aus dem Dossier geben lassen und schaue sie mir an. Tatsächlich ist es so, dass die einzelnen Ereignisse wirklich so selten auftreten, dass Sie eigentlich keine vernünftige Analyse daraus machen können. Die tatsächlichen Inzidenzen sind schon im Dossier dargestellt.

Ich lese einmal kurz vor: Bei „cardiac disorders“ sieht man 10 versus 9; auch bei den einzelnen Subtermen, die letzten Endes dazu führen, hat man Ereignisse 3 versus 2 oder 1 versus 0. Das alles ist im Dossier dargestellt. Ich weiß nicht, welche Sinnhaftigkeit es hat, jetzt tatsächlich irgendwelche Hazard Ratios, die hier gar nicht berechenbar sind, zu machen. Das macht keinen Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, weitere Frage?

Frau Dr. Müller: Ich will noch eine ganz kurze Frage zur Erhebung der Lebensqualität stellen. Warum geschah das in der ASPIRE-Studie erst ab dem dritten Zyklus? Es wäre schön, wenn Sie dazu etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda (AMGEN): Das ist jetzt für die Studie ASPIRE. Wir haben die Lebensqualität natürlich auch zu Studienbeginn erhoben. Die Erhebung zu Zyklus 3 war präspezifiziert. Durch die Zeit-bis-zur-Verschlechterung-Analysen sehen wir beispielsweise keine Verschlechterung zu Zyklus 3, sondern erst nach dem Zyklus 3. Daher nehmen die Messzeitpunkte nicht unbedingt Einfluss auf die Auswertung der Lebensqualität. Der Grund im Vorhinein dafür, nicht zu jedem Zyklus zu messen, war, dass man zum Beispiel auf diese Weise mögliche Recall-Effekte der Patienten beim Ausfüllen von Fragebögen verhindert, also dass sich der Patient erinnert, was er 28 Tage vorher ausgefüllt hatte. Aber für die Auswertung spielt die Tatsache, dass nicht zu jedem Messzeitpunkt gemessen wurde, keine Rolle, da wir die Zeit bis zur Verschlechterung gemessen haben und wir hier keine Verschlechterung bis zum dritten Zyklus sehen, sondern erst nach dem dritten Zyklus.

Frau Dr. Müller: Unter der Annahme, dass es vorher keine temporäre Verschlechterung gab. Das hätte ja sein können. Die Bemerkung zum Recall ist eigentlich eine Kritik an der Methodik der Fragebögen, nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Ich kann dazu eine Sache ergänzen. Wie gesagt, das mit dem Recall-Effekt ist eine Möglichkeit. Wir haben nach der ENDEAVOR-Studie wirklich nach jedem Zyklus gemessen und sehen letzten Endes ähnliche Effekte. Das heißt, unter Carfilzomib sieht man, egal, ob man nach drei Zyklen oder nach einem Zyklus misst, positive und konsistente Effekte. Ich glaube, das ist das, was dazu zu sagen ist.

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

Frau Robert: Ich möchte gerne noch einmal auf einen anderen Aspekt zu sprechen kommen, und zwar bezüglich der Effektmodifikation durch das Alter. Es ist ja so, dass sich diese Effektmodifikation nicht nur beim Overall Survival zeigt, sondern auch beim progressionsfreien Überleben. Das heißt, wir haben schon zwei Endpunkte, bei denen sich diese Modifikation zeigt. Man könnte sich ja fragen, ob dies vor dem Hintergrund, dass das mittlere Erkrankungsalter vom Myelom bei 74 Jahren liegt, die Patienten in der Studie jedoch im Mittel mindestens sieben Jahre jünger sind – wir sind sogar in der Zweitlinie; das heißt, die Patienten sind zu einem noch früheren Zeitpunkt erkrankt –, an dieser Stelle nicht eine Rolle spielt. Wie schätzen Sie das ein, dass die Studienpopulation so viel jünger ist als in der Realität?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich halten wir das für ein sehr relevantes Phänomen. Wir haben es hier schon öfter diskutiert, dass wir ziemlich stolz sind, dass das mittlere Alter der Studienpatienten, die in Deutschland eingeschlossen wird, zum Beispiel beim Myelom stetig langsam ansteigt, sodass wir hoffen, dass wir allmählich wirklich an der Realität herankommen. Wir halten grundsätzlich Alter für einen relevanten Faktor. Es wäre dumm, das zu leugnen. Aber es ist außerordentlich schwierig, das auf ein einziges Jahr zu begrenzen, und es ist außerordentlich schwierig für uns, weil wir uns von der inhaltlichen Herangehensweise strikt an dieser Komorbidität orientieren wollen. Das ist das, was wir eben hier diskutiert haben.

Es wäre für mich viel relevanter, wenn ich einen 63-jährigen Patienten mit einer schweren kardialen Komorbidität habe. Ihn würde ich zum Beispiel nicht mit Carfilzomib behandeln. Aber bei jemandem, der mit 77 Jahren fit wäre, hätte ich keine Bedenken. Das zeigt eher, wie wir hier herangehen würden. Wir würden nicht sagen, 65 entscheidet darüber, ob jetzt kein oder ein erheblicher Zusatznutzen vorhanden ist, und am 65. Geburtstag setzen wir die Therapie ab. So läuft das bei uns eher nicht. Das ist das Problem, das wir lösen müssen. Deswegen sind die Daten, die publiziert worden sind und bei denen bei 70 und 75 Jahren ein Cut gemacht worden ist, was dem Median entspricht, durchaus relevant, um zu sagen, wenn da keine Unterschiede vorhanden sind. Wir sehen das in keiner anderen Studie so und eben auch in anderen Altersgruppen hierbei nicht. Deswegen haben wir eher die Sorge, dass das ein Zufallseffekt ist. Es gibt beim Myelom durchgehend nicht diesen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda.

Frau Lebioda: Nur so viel an dieser Stelle noch einmal: Wenn man sich die Subgruppenanalysen mit 70 und 75 als Cut-off-Wert anschaut, dann sind die Patientenzahlen ja doch so gering, dass es da tatsächlich fraglich ist, ob die Subgruppenanalysen an der Stelle valide sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (AMGEN): Nur eine ganz kurze Ergänzung, weil wir das jetzt so lange diskutieren. Eigentlich geht es ja um Folgendes: Es gibt zwei Studien. Wenn Sie ENDEAVOR-Studie anschauen, dann sehen Sie diesen Effekt nicht, und es ist auch eine Carfilzomib-basierte Therapie durchgeführt worden. In beiden Therapien ist der Effekt konsistent. Sie sehen wirklich aufgrund der unzähligen Subgruppenanalysen, die man gemacht hat, an dieser Stelle, bei dem 75-er Cut-off, diesen Effekt nicht. Das ist jetzt einfach ein Zufallsbefund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, noch Ergänzungen dazu, oder war es das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt, den wir mit der Komorbidität sehen – – Ich glaube, das sollten wir vielleicht noch ergänzen; lassen Sie uns das doch auch noch einmal sagen: Die Biologie des Myeloms ist relevant. Es sind zum Beispiel genetische Aberrationen, die die Prognose erheblich beeinflussen, und zwar deutlich mehr als solche in diesem Fall jetzt nach unserer Ansicht artifiziellen Altersgrenzen.

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

Frau Dr. Müller: Ich möchte zu dieser Effektmodifikation durch das Alter auch noch einmal nachfragen. Ich habe Sie so verstanden: Es geht um die Frage einer Dreifachkombination versus einer Zweifachkombination in dieser Indikation. Sie haben jetzt gesagt, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dass Sie durchaus sehen, dass das Alter prinzipiell eine Rolle spielt, aber nicht das Alter an sich, sondern andere Faktoren, die teilweise mit dem Alter assoziiert sind oder auch nicht – so habe ich auch Ihr Beispiel verstanden –, sodass Sie sagen: Die Entscheidung wird eben nicht anhand des Kriteriums 65 Jahre gefällt – früher das Renteneintrittsalter; das ist es ja inzwischen gar nicht mehr –, sondern sie wird anhand des individuellen Patienten gefällt. Habe ich Sie da richtig verstanden, dass Sie schon von der Tendenz her bei einem Patienten mit mehr Komorbiditäten usw. davon ausgehen, dass er möglicherweise von einer Dreifachkombination nach klinischer Erfahrung nicht so stark profitiert wie fittere Patienten, unabhängig vom Alter, oder habe ich das falsch verstanden?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Netter Versuch, aber falsch verstanden.

(Heiterkeit)

Es wäre uns zu allgemein, grundsätzlich zu sagen, die Älteren profitierten nicht von Dreifachtherapien. Es ist vielleicht später eine große politische Diskussion, wie man Ressourcen einsetzt. Das ist nicht unser Ansatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber wir sind uns doch einig, dass wir Verstorbene gänzlich ausschließen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir versuchen das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Versuch eines Scherzes.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht bei allen Registern überzeugt, dass das so funktioniert. Aber grundsätzlich ist dieser Ansatz schon richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, weiter. Komm, wir haben heute noch drei Anhörungen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gut. Der Punkt ist grundsätzlich schon so, dass wir auch ausweislich unserer Leitlinien nach aller Möglichkeit darauf achten, die Leute darauf zu achten, dass es immer nach Komorbidität und nach anderen Faktoren geht oder nach Biologie, aber nicht nach einer ganz bestimmten Altersgrenze, weil das den Patienten heute nicht mehr gerecht wird, gerade nicht in dieser Altersgruppe.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe auch noch eine Frage zur Zweifachtherapie versus der Dreifachtherapie hier mit Carfilzomib. Beide Therapien zeigen einen ziemlich identischen OS-Vorteil. Wie würden Sie denn da klinisch differenzieren? Wer bekommt denn die Zweifachtherapie, wer die Dreifachtherapie? Aus meinem nichtonkologischen Gefühl heraus hätte ich ja doch eher die Neigung, zu sagen, ein älterer Patient erhält sicherheitshalber vielleicht eher die Zweifachtherapie.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG): Es ist noch komplizierter. Zweifach- und Dreifachkombination sind nicht immer so unterschiedlich. Es kommt darauf an, was das dritte Medikament ist. Wir haben hier auch bei Elotuzumab gesessen: Das addiert quasi gar keine Toxizität; da bleibt das quasi eine Zweifachtherapie, auch wenn Sie drei Substanzen haben.

Der entscheidende Unterschied ist: Was hat der Patient am Anfang gehabt? Wie lang war die Remission? Wie hat er die erste Therapie vertragen? Wie stellt sich dieses Rezidiv biologisch dar, ist es aggressiv, oder ist es weniger aggressiv? Das sind die wichtigsten Punkte. Es kommen noch einige dazu, und dann entscheiden Sie. Es ist wirklich äußerst komplex, wie Sie dann letztlich auswählen. Die beiden Studien – es ist ja immer ganz schwierig, aus Studien zu vergleichen – sind in sich sehr konsistent, aber die Population ist von Studie zu Studie auch wieder nicht unbedingt vergleichbar. Insofern ist das wirklich eine Entscheidung direkt am Patienten.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Darf ich da vielleicht noch nach einem anderen Bereich fragen? Wir haben immer wieder einmal Beratungsanfragen. Hinsichtlich der Festlegung der Vergleichstherapie machen Sie es uns natürlich jetzt sehr schwer. Wir müssten ja schon Kriterien haben, nach denen wir jeweils entscheiden könnten, wer wofür infrage kommt. Wir haben jetzt ein sehr großes Sammelsurium an Möglichkeiten, Zweitlinien und Drittlinien, sodass sich die Frage stellt: Was gibt man denn wann wem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das geht zurzeit beim Myelom leider nicht, weil wir viel zu wenige Head-to-Head-Studien haben. Ich kann Ihren intuitiven Vergleich am Anfang durchaus nachvollziehen, zu sagen, vielleicht sollte der Ältere nur zwei und der Jüngere drei kriegen. Aber wenn der Jüngere heute 15 bis 20 Jahre mit dem Myelom lebt, ist es vielleicht doch nicht richtig, am Anfang alles Pulver zu verschießen; es kann durchaus sinnvoll sein, es am Ende zu geben. Also, rein intuitiv kann man auch anders argumentieren – so argumentieren sogar Patienten selbst –, indem Sie sagen: Ich gucke mir die Daten heute an, die Überlebensraten sind so gut, die Überlebenszeiten sind so gut. Warum es am Anfang geben? Meines Erachtens müssen uns hier wirklich strikt an den randomisierten Studien orientieren. Solange bei diesen Präparaten hier nicht alle zwei gegen drei verglichen worden sind, machen wir unsere Beratung sehr viel offener und würden hoffen, dass Sie das dann auch tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir tun das, indem wir üblicherweise vier Kombinationen mit Oder-Verknüpfungen aufschreiben und damit die Unwägbarkeiten, die Sie adressiert haben, hinreichend abbilden und damit auch die komplexe therapeutische Entscheidung des Arztes, bezogen auf das biologische Alter des Patienten, die Aggressivität des Rezidivs sowie mögliche Vortherapien und Vorerkrankungen hinreichend abbilden.

Ich hoffe, ich habe das zusammengefasst, was Sie als Kriterien bezeichnet haben, was wieder dazu führt, dass wir auf den alten Programmsatz zurückkommen: Das ist nicht schwarz, das ist nicht weiß, sondern meistens ist es grau. Deshalb haben wir eben diese Oder-Verknüpfungen. Das ist doch logisch. – Okay.

Gibt es weitere Fragen, außer zur zukünftigen Ausgestaltung der zVT? Das sollten wir nach der sechsten Anhörung dann vielleicht noch einmal privatissimo beraten. Die Sachverständigen können gerne hierbleiben. Wir haben vielleicht auch noch ein paar Plätzchen übrig, und dann machen wir das. – Frau Robert.

Frau Robert: Ich ziehe zurück, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. – Dann gebe ich Ihnen gerne die Gelegenheit, Herr Rieth oder wer immer es möchte, die letzten eineinhalb Stunden hier zusammenzufassen, wobei Sie es nicht wörtlich zu wiederholen brauchen. Wir haben ja Wortprotokoll.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Vielen Dank für die Vielzahl der Fragen und die gute Diskussion. Ich hatte es schon einmal gesagt: Wir sind sehr glücklich, dass Carfilzomib für Patienten diesen Fortschritt bringen kann. Weltweit haben – wir haben das einmal nachgeschaut – schon mehr als 63.000 Patienten von dieser Therapie profitiert.

Wir haben finale Analysen. Vielleicht noch einmal zu der Vergleichstherapie: Wir konnten in beiden Studien zeigen, dass die Vergleichstherapie eigentlich abgelöst ist. Wir sehen eine klare Verlängerung des Gesamtüberlebens. Wir sehen in beiden Studien acht Monate und zudem die schon gezeigte Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit. Ich betone noch einmal, dass gerade in der Head-to-Head-Studie, wie sie Herr Wörmann zu Bortezomib gefordert hat, die klar gezeigte erhebliche Reduktion der peripheren Neuropathien, die bisher ein großes Problem der Behandlung mit Proteasom-Inhibitoren waren, deutlich wird.

Meines Erachtens hat die heutige Diskussion gezeigt, dass medizinischer Bedarf und natürlich auch Klärungsbedarf dahin gehend bestehen, wie die Therapien sequenziert werden. Aber dafür gibt es Fachgesellschaften, die das gut durchdenken. Wir haben mit zwei konsistenten Studien gezeigt, dass es einen therapeutischen Fortschritt mit Carfilzomib gibt, und mit zwei großen konsistenten Studien einen Beleg für den beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib beim rezidierten oder refraktären multiplen Myelom geliefert.

Ich danke allen für die intensive Diskussion, für die wertvollen Fragen und ihre Beiträge. Ich bedanke mich im Namen von AMGEN, dass Sie uns die Zeit gegeben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. – Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14.27 Uhr