

# 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 11. Februar 2019  
von 12.15 Uhr bis 13.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda  
Frau Dr. Schöhl

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

Frau Dr. Hartmann  
Frau Naumann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Brech  
Frau Hofmann-Xu

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

Herr PD Dr. Röllig  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)/German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Knop  
Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Dethling  
Herr Fischer

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr PD Dr. Eisele  
Herr Dr. Englisch  
Herr Dr. Potthoff  
Herr Dr. Sindern

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Frau Pitura  
Herr Dr. Ratsch

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu unserer Anhörung im Stellungsverfahren Daratumumab, neues Anwendungsgebiet, heute: Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Basis des heutigen Stellungsverfahren bzw. der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2018. Zu dieser haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, die DGHO, Herr Professor Dr. Einsele, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II aus Würzburg, AMGEN, Bristol-Myers Squibb, Celgene, GlaxoSmithKline, Medac und Takeda Vertriebs GmbH & Co. KG. sowie der vfa.

Wir führen Wortprotokoll, und deshalb bitte ich Sie prophylaktisch, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen, entsendende Institution oder Unternehmen zu nennen.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Anwesend sind für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag Herr Dr. Englisch, Herr Privatdozent Dr. Eisele, Herr Dr. Potthoff und Herr Dr. Sindern, für die DGHO Herr Privatdozent Dr. Röllig, Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Knop sowie Frau Professor Dr. Weisel – Sie beide jetzt auch in der Eigenschaft als Angehörige der GMMG, nur damit das für das Protokoll richtig erfasst ist –, für AMGEN Frau Lebioda und Frau Dr. Schöhl, für BMS Frau Dr. Hartmann sowie Frau Naumann, für Celgene Frau Dr. Brech und Frau Hofmann-Xu, für GlaxoSmithKline Herr Dr. Dethling und Herr Fischer, für Medac Herr Dr. Erdmann, für Takeda Frau Pitura und Herr Dr. Ratsch sowie vom vfa die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner.

Dann gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zur Dossierbewertung die wesentlichen Aussagen zu machen und die aus seiner Sicht notwendigen Punkte darzustellen. Wir werden dann in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte das machen? – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank zunächst für die Möglichkeit zu einer Einleitung. Sie kennen Daratumumab bereits aus früheren Anhörungen. Heute geht es erstmals in einer Nutzenbewertung zum multiplen Myelom um bisher unbehandelte Patienten. Bevor ich aber zu den zwei Punkten komme, die aus unserer Sicht besonders wichtig sind, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Sie kennen bereits aus früheren Anhörungen den Privatdozent Dr. Lewin Eisele, Facharzt für Hämatologie und Onkologie, verantwortlich für Fragen zu Methoden und den durchgeführten Analysen, sowie Herrn Dr. Christian Englisch, ärztlicher Fachleiter multiples Myelom aus dem medizinischen Fachbereich. Neu – nicht bei Janssen, aber hier in dieser Runde – ist Herr Dr. Dietrich Potthoff, der für die Erstellung des Dossiers verantwortlich war.

Die zwei aus unserer Sicht wichtigen Themen sind erstens die Frage der Operationalisierung der Studienpopulation hinsichtlich der Nichteignung für eine autologe Stammzelltransplantation und zweitens die Frage der Dosierung von Bortezomib im Vergleichsarm. Zur ersten Frage. Die Unsicherheit in Bezug auf die Operationalisierung der ASCT-Nichteignung ist eine Folge des geänderten wissenschaftlichen Konsenses hinsichtlich der Kriterien für eine ASCT-Eignung. Während zum Zeitpunkt der Konzeption der Studie die Eignung primär anhand von festen Altersgrenzen bestimmt wurde, ist heute das biologische Alter maßgeblich. Daher wurde bereits im Zulassungsverfahren von der EMA eine Zusatzanalyse für eine Subgruppe der Studienpopulation angefordert, welche als eine gemäß den ak-

tuellen Kriterien geeigneter Operationalisierung der ASCT-Nichteignung anzusehen ist. Diese haben wir im Dossier für den aktuellen Datenschnitt vorgelegt. In den für die Nutzenbewertung zentralen patientenrelevanten Endpunkten, aber auch in den unterstützend dargestellten zeigt sich eine hohe Ähnlichkeit der Effektgrößen zwischen Subgruppe und Studienpopulation. Wir haben auch Versorgungsdaten analysiert, die es weiterhin sehr plausibel machen, dass mehr als 80 Prozent der Gesamtpopulation in der Studie nicht für eine ASZT infrage kommen. Aufgrund aller Analysen ist es damit sehr plausibel, dass die gesamte Population in der Studie repräsentativ für die Zielpopulation ist, sodass die Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Zur zweiten Frage. Das in der ALCYONE-Studie verwendete Dosierungsschema von Bortezomib weicht von dem zugelassenen Schema ab. Der Unterschied besteht in der Anzahl der wöchentlichen Gabe von Bortezomib in den Zyklen 2, 3 und 4. Die Anzahl und Dauer der Zyklen sowie die Gabe von Melphalan und Prednison sind gleich. Seit der Zulassung von VMP wurde viel geforscht, um das Regime zu verbessern. Dabei ging es immer darum, die Wirksamkeit zu erhalten, gleichzeitig aber die Verträglichkeit zu verbessern. Therapielimitierend sind hier insbesondere die peripheren Neuropathien. Es wurden VMP-Regime entwickelt, die in den frühen Zyklen Bortezomib geringer dosieren, um mehr Patienten länger therapieren zu können. Damit erreicht man auch die hohe kumulative Dosis von Bortezomib, die für die Wirksamkeit wichtig ist.

Heute geht es aber nicht primär um den Vergleich der VMP-Regime, sondern um die Frage, ob das in der ALCYONE-Studie verwendete VMP-Regime als im Rahmen der Zulassung geeignete Umsetzung der zVT angesehen werden kann. Das IQWiG kam in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass es sich um eine hinreichende Annäherung an das zulassungskonforme Regime handelt. Wir haben im Dossier einen umfangreichen indirekten Vergleich auf Basis von Individualdaten zwischen den VMP-Armen der Zulassungsstudie von VMP und der ALCYONE-Studie vorgelegt, um die vergleichbare Wirkung beider Regime zu zeigen. Für das IQWiG spricht prinzipiell nichts gegen unsere Argumentation diesbezüglich. Es merkt jedoch an, dass die im Vergleich zum zugelassenen VMP-Schema geringere Bortezomib-Gabe im zweiten bis vierten Zyklus möglicherweise zu einer geringeren Wirksamkeit im Komparatorarm und folglich zu einer Überschätzung der Wirksamkeit zugunsten von Daratumumab geführt haben könnte. Aus dem genannten Vergleich der beiden Regime ergeben sich jedenfalls keine Hinweise darauf. Die Überlebensraten sind zu allen untersuchten Zeitpunkten im ALCYONE-VMP-Arm numerisch größer. Auch die Kaplan-Meier-Kurven liegen praktisch übereinander, sodass die verfügbaren Daten für ein vergleichbares Sterberisiko unter beiden Regimen sprechen. Auch die kumulativen Bortezomib-Dosen sind vergleichbar. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich der erwartete Vorteil in vielen Sicherheitsendpunkten, insbesondere auch in den peripheren Neuropathien. Somit ergibt sich hier gegebenenfalls auch eine Verzerrung zuungunsten von Daratumumab. Daher ist aus unserer Sicht das verwendete VMP-Regime als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Gabe zu sehen, sodass die Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Die Kombination mit Daratumumab zeigt hinsichtlich der verträglichkeitsverbesserten VMP-Regime nochmals einen Vorteil in der Verträglichkeit. Dieser ergibt sich zuvorderst aus einem signifikanten Unterschied zugunsten des Daratumumab-Regimes in der Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt. Dieser Unterschied wird maßgeblich durch die unterschiedliche Rate an peripheren Neuropathien verursacht. In den weiteren übergeordneten Kategorien der Verträglichkeit, also in der Gesamtbetrachtung aller schwerwiegenden bzw. schweren UEs mit Grad  $\geq 3$ , zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der zeitadjustierten Auswertung.

Unter der Therapie mit Daratumumab kommt es auch zu Schaden auf der Ebene von SOC und PT; das haben wir auch im Dossier dargestellt. Hier sind insbesondere die Pneumonien zu nennen. Es

zeigen sich jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der dadurch bedingten Therapieabbrüche. Daher gehen wir davon aus, dass der genannte Schaden nicht derart ist, dass er eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens von Daratumumab in der Verträglichkeit rechtfertigt. Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis, dass es keinen Nachteil unter Daratumumab in der Lebensqualität gibt.

Das langfristige Ziel für Patienten mit multiplen Myelom ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Das gilt in gleicher Weise für die Erstlinien- wie die Rezidivtherapie. In der ALCYONE-Studie hat sich eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 32 Prozent zugunsten von Daratumumab ergeben. Daher sehen wir auch in der Mortalität einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen wird aus unserer Sicht nicht durch andere Endpunkte relativiert; denn auch in der Morbidität zeigt sich in patientenrelevanten Endpunkten, auf die ich hier aus Zeitgründen nicht weiter eingehe, der Zusatznutzen von Daratumumab. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern. – Die erste Frage an die Praktiker – Sie hatten das gerade angesprochen –: Für mich wäre interessant, zu wissen, wie die Daratumumab-Kombinationen Vorteile im Bereich der Symptomatik bezüglich der Fatigue, im Bereich der Nebenwirkungen sowie bei peripheren Neuropathien und Therapieabbrüchen wegen UEs vor dem Hintergrund der Nachteile bei den spezifischen UEs Gefäßerkrankungen, CTCAE-Schweregrad  $\geq 3$ , Infektionen, parasitären Erkrankungen, die dagegenstehen, in der klinischen Praxis insgesamt bewertet werden. Wie sind die Nebenwirkungen – einerseits Vorteile, andererseits zumindest statistische Nachteile – aus Ihrer Sicht zu bewerten?

Die zweite Frage, die auch ganz interessant ist, lautet, ob auf der Basis des vorliegenden Datenschnitts bereits wirklich belastbare Vorteile im Endpunkt Überleben mit einer gewissen hinreichenden Sicherheit bewertet werden können, yes or no?

Das sind, glaube ich, die beiden entscheidenden Fragen, über die wir uns heute unterhalten sollten. – Wer möchte beginnen? – Frau Professor Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG):** Zu Ihrer ersten Frage. Generell können wir sicher sagen, dass die monoklonalen Antikörper in der Therapie sehr gut verträglich sind und sich durch eine generell geringe Nebenwirkungsrate auszeichnen. Die wichtigste Nebenwirkung ist nicht genannt worden. Das sind die infusionsassoziierten Reaktionen, die ja auch im Dossier ausführlich betrachtet sind. Sie werden in der klinischen Praxis aber vor Ort sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch versorgt. Grundsätzlich ist sicherlich die Addierung einer vierten Substanz zu einer Dreierkombination nie ganz ohne Zusatznebenwirkungen. In der klinischen Praxis sind die Infektionen gerade in dieser Patientenpopulation generell unsere wichtigste Komplikation. Es gab im vergangenen Jahr nochmals aus der größten Studie, die je durchgeführt wurde – die FIRST-Studie mit über 1.600 Patienten –, eine Analyse zu Infektionen. Man sieht hier, dass vor allen Dingen die Patienten in den ersten zwei Zyklen gefährdet sind. Dazu gibt es Leitlinien, wie man damit umgeht. Auch Patienten mit monoklonalen Antikörpern bekommen Prophylaxen, sodass es sich in der klinischen Praxis in der Regel um eine beherrschbare Nebenwirkung handelt. Das sieht man auch daran, dass die höheren Grade nicht sehr eindrucksvoll vermehrt waren.

Zu Ihrer zweiten Frage nach dem Gesamtüberleben. Wir haben hier schon öfter besprochen, wie komplex das bei multiplen Myelomen – Gott sei Dank – durch die hohe Verbesserung der Prognose der Patienten in den letzten Jahren durch die neuen Therapeutika geworden ist. Ich denke, dass wir hier dennoch einen Punkt von Signifikanz sehen. Wir wissen, dass gerade in der älteren Patientenpopulation etwa ein Drittel der Patienten ist, die nicht mehr die nächste Therapielinie erreicht. Somit geht uns gerade in dieser Patientenpopulation von Therapielinie zu Therapielinie ein ganz erheblicher An-

teil an Patienten verloren. Daher ist eine effektive Krankheitskontrolle in der ersten Linie umso zentraler. Ich denke, dass das, was wir im Moment im dritten Datenschnitt sehen, valide – zumindest nach dem, was wir sagen können – aussieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Knop.

**Herr Prof. Dr. Knop (DGHO/GMMG):** Noch ganz kurz hinzugefügt: Wir haben ja eine Phase der ersten neuen Zyklen, wo eine Dreierkombination vs. eine Viererkombination steht. Selbst in dieser frühen Phase, wo eben die eine Hälfte der Patienten randomisiert die Viererkombination unter Hinzunahme von Daratumumab bekommen hat, sehen Sie nicht etwa eine gleich hohe, sondern eine geringere Rate an Therapieabbrüchen. Intuitiv hätte man gesagt: Die Patienten, die eine Viererkombination haben, haben mehr kumulative Toxizität; von denen brechen mehr ab. – Aber genau das Gegenteil ist passiert. Das heißt, man scheint wirklich frühe Progressionsereignisse durch die hohe Effektivität zu verhindern. Die Tolerabilität scheint so gut zu sein, dass das eben zu keiner überzeichneten Rate an Therapieabbrüchen führt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Bitteschön, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zwei Punkte. Das Erste bezieht sich auf die Dosierung von Bortezomib. Herr Sindern, Sie haben einen nicht adjustierten indirekten Vergleich im Dossier vorgelegt mit dem Hinweis, dass sich in Bezug auf die Wirksamkeit – sprich: auf das Gesamtüberleben – keine Unterschiede zeigen. Dazu möchte ich nur anmerken, dass man berücksichtigen muss, um welche Daten es sich hier handelt. Es handelt sich tatsächlich um Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Da muss man schon sehr vorsichtig sein, wenn man Aussagen zur Äquivalenz machen möchte, was das angeht. Ich habe dazu noch eine Frage an die Kliniker. Die reduzierte Bortezomib-Dosis wird in den meisten Leitlinien erwähnt und empfohlen, gerade aber nicht in der DGHO-Leitlinie. Könnten Sie ausführen, wie die Einschätzung dahin gehend ist?

Bei dem zweiten Punkt, den ich habe, geht es um die spezifischen UEs und die Kaplan-Meier-Kurven, die Sie geliefert haben. Ein Argument von Ihnen war, dass man sieht, dass alle Ereignisse im ersten Zyklus auftreten und danach keine mehr hinzukommen. Aus meiner Sicht sind diese Analysen gar nicht dafür geeignet, genau das zu sagen; denn natürlich kann ein Patient, der im ersten Zyklus ein Ereignis hat, im zweiten, dritten und vierten Zyklus noch einmal ein Ereignis haben. Das würde man in den Kaplan-Meier-Kurven gar nicht sehen, wenn man nur das erste Ereignis betrachtet. Also: Wie war es denn in den Studien? Frau Weisel hat gerade darauf hingewiesen, dass zum Beispiel Infektionen auch im zweiten Zyklus stattfinden können. Können die Nebenwirkungen tatsächlich im weiteren Verlauf auftreten, oder treten sie immer nur im ersten Zyklus auf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Zu der Frage zu den Leitlinien der DGHO, die im Gegensatz zu anderen keine niedrigere Dosierung von Bortezomib vorsehen, Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dieses sogenannte VMP-Regime hat sich seit der ersten Publikation, VISTA im *New England Journal of Medicine*, erheblich verändert. Ich muss kritisch sagen: Das Erste war damals immer noch intravenöse Therapie mit der relativ hohen Rate an Neurotoxizitäten. Wir sind uns nicht völlig sicher, was das optimale VMP-Schema ist. Wir denken, dass es verschiedene Weisheiten gibt. Herr Knop hat das einmal ausgerechnet. Wichtig ist offensichtlich die kumulative Dosis, die die Patienten bekommen. Das scheint für die Gesamtoxizität wichtig zu sein. Deswegen haben wir uns in der letzten Version unserer Leitlinien noch schwer getan, die Dosis zu reduzieren.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG):** Ganz kurz, nur zur Ergänzung. Wie Sie schon gesagt haben, ist man sich einig, dass man das ursprüngliche VISTA-Regime so nicht geben kann. Erstens gibt man nicht mehr i. v., und zweitens ist das zu toxisch. Dann gab es vor allem Investigator-initiierte akademische Studien der spanischen und der italienischen Studiengruppe, die ein modifiziertes Regime etabliert haben. Aber die waren alle nicht gleich. In praxi geht jeder relativ rasch auf einmal wöchentlich und schaut dann, dass er die kumulative Dosis erreicht. Wir haben uns dann aber, als wir die Leitlinien geschrieben haben – wir wussten, dass eine neue Zulassung kommt –, nicht auf eines der Regime festgelegt, wie Herr Wörmann schon sagte. Aber in praxi spielt das ursprüngliche keine Rolle mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich hätte zwei Fragen zu diesem Themenkomplex. Zuerst eine Rückfrage vielleicht an die Kliniker zur Bortezomib-Dosierung. Die in der Studie ALCYONE eingesetzte Dosierung bedeutete, dass Patienten mit 55 mg Kumulativdosis aufhören mussten, auch wenn sie Bortezomib vertragen und keine Neuropathien hatten. Würden Sie das in der klinischen Praxis auch so machen, also unterhalb der zugelassenen Kumulativdosis aufhören, obwohl der Patient den Wirkstoff gut verträgt?

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG):** Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Wir hatten diesen Punkt in der Rezidivbehandlung. Was ist richtig: acht Zyklen oder weiter? In der Erstbehandlung ist es noch komplexer, weil man in diesem Regime Melphalan mitschleppt. Damit muss man aufhören wegen der Stammzelltoxizität. Dann gab es einfach nie eine Studie, die eine Bortezomib-Erhaltung valide geprüft hat. Ich gebe Ihnen recht: Das lag ein bisschen auf der Hand. Am Ende hat man sich gerade bei den älteren Patienten und auch aufgrund möglicher Neuropathie immer an diese festen Zyklen gehalten und ist nicht mit einer Substanz darüber hinausgegangen, ohne eine gute Evidenz zu haben. Das war in der Rezidivbehandlung anders, weil wir da eine amerikanische Zulassung und auch entsprechend Evidenz hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Herr Potthoff.

**Herr Dr. Potthoff (Janssen):** Was ich anmerken möchte, ist, dass wir in dem Dossier gezeigt haben, dass in den Studiengruppen, die auch reduzierte Bortezomib-Gaben eingesetzt haben, vergleichbare gesamt-kumulative Dosen resultierten wie in der Zulassungsstudie. Auch im VMP-Arm von der ALCYONE kam es zu einer vergleichbaren kumulativen Dosis. Insofern würde ich sagen, dass wir die gleichen Wirksamkeitsdaten erreichen können.

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

**Herr Dr. Eisele (Janssen):** Ich möchte auf den von Herrn Vervölgyi angesprochenen indirekten Vergleich eingehen. Wir haben im Dossier ausführlich zum Beispiel die Patientencharakteristika der zwei Arme dargestellt und kommen eben zu dem Schluss, dass die Studienarme schon eine ganz gute Vergleichbarkeit zeigen, sodass wir den Vergleich valide durchführen können. Ein wichtiger Punkt ist auch, dass wir Individualdaten hatten. Das heißt, wir haben – das ist kein naiver Vergleich – für die Berechnung der Effektmaße ein multivariablen Modell genutzt, das aus unserer Sicht die Validität des Vergleichs noch verbessert. Was die Kaplan-Meier-Kurven angeht – nicht die Kaplan-Meier-Kurven

zu den unerwünschten Ereignissen oder zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen, die Sie angesprochen haben, sondern zum Vergleich –: Beim Overall Survival haben wir auch eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Hier sieht man, dass die Kurve des ALCYONE-VMP-Arms zumindest zu dem Intervall, wo noch viele Patienten unter Risiko stehen, praktisch immer oberhalb der Kurve des VMP-Arms VISTA verläuft, sodass insbesondere die Aussage, die Herr Sindern am Anfang gemacht hat, nämlich dass wir bezüglich des Overall Survivals schon eine gute Vergleichbarkeit sehen, aus unserer Sicht unterstützt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Zwei Nachfragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Erste Nachfrage zu dem indirekten Vergleich. Frau Weisel hat schon darauf hingewiesen, dass sich in den letzten zehn Jahren beim multiplen Myelom einiges verändert hat. Auch der vfa hat auf seiner Website *Pharmafakten* im Oktober 2018 auf eine Studie hingewiesen, die zeigt, dass beim Myelom in den letzten zehn Jahren die Lebenserwartung um 50 Prozent gestiegen ist. Die Studie VISTA ist meines Wissens mittlerweile zehn Jahre alt. Können Sie vielleicht ausführen, zu welchem Erkenntnisgewinn ein Vergleich zwischen zwei Studien, die mittlerweile zehn Jahre auseinanderliegen, gerade beim Myelom beitragen kann? – Erster Punkt.

Zweiter Punkt. Sie argumentieren, dass das in der Studie ALCYONE eingesetzte Bortezomib-Schema eine gleichwertige Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit gewährleisten werde. Sie sind ja auch der pharmazeutische Unternehmer von Bortezomib. Sie wären meines Wissens nach Arzneimittelgesetz dazu verpflichtet, diese neuen Erkenntnisse in die Fachinformation aufzunehmen, wenn sie denn wissenschaftlich gesichert wären. Warum ist das noch nicht erfolgt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Zuerst zur Frage, warum wir den Vergleich zwischen der VISTA-Studie und der ALCYONE-Studie gemacht haben. In der Tat ist die VISTA-Studie, glaube ich, aus dem Jahr 2004. Nun, weil es die Zulassungsstudie ist. Ich glaube, der Satz steht im IQWiG-Dossier: Die Nutzenbewertung erfolgt im Rahmen der Zulassung. – Natürlich ging es für uns darum, zu zeigen, dass wir trotz der Abweichung, die wir nun einmal im ALCYONE-Regime zur Zulassung haben, diese Studie hier anwenden können. Es ist sehr deutlich geworden, dass in der Praxis sehr viele verschiedene Regime eingesetzt werden. Wenn wir natürlich weiter Velcade gäben, wäre das auch off label. Das würde die Situation nicht verbessern.

Sie finden auf der Website der EMA, dass wir einen Antrag gestellt haben, die Fachinformation von Velcade in den Abschnitten 4.2 und 5.1 zu ändern, um hier die Erfahrung, die es aus den verschiedenen Studien mit VMP-Regimen gibt, aufzunehmen. Wir haben indirekte Vergleiche vorgelegt; diese sind auch – so meine ich – auf dem ASH publiziert worden. Hier kam es dann zu Rückfragen zu PK-Daten. Diese konnten wir in der Kürze der Zeit nicht liefern. Dann haben wir den Antrag zurückgezogen.

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

**Herr Eyding:** Zwei kurze Fragen. Erste Frage. Die Studie hätte eigentlich sehr leicht doppelblind durchgeführt werden können. Sie haben ja die gleichen Regime als Backbone. Warum haben Sie das nicht gemacht?

Die zweite Frage lautet: Wenn ich es richtig verstanden habe, ist die kumulierte Dosis von Bortezomib im D-VMP-Arm höher als im VMP-Arm in der Studie ALCYONE. Sie sehen trotzdem weniger Neuropathien. Wie kann man das erklären? Ist Daratumumab ein Protektivum? Das halte ich für eher unwahrscheinlich. Vielleicht gibt es eine andere Erklärung. Mir ist allerdings keine eingefallen.

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

**Herr Dr. Potthoff (Janssen):** Auf die erste Frage werde ich antworten, auf die zweite Frage mein Kollege, Herr Englisch. – Die Verblindung haben wir schon häufiger besprochen. Es ist so, dass es im Daratumumab-Arm häufig zu Infusionsreaktionen kommt und daher direkt schon am Anfang der Studie eine Entblindung für einen großen Teil der Patienten auftritt. Man müsste berücksichtigen, dass die Patienten eine Placebo-Prämedikation und auch eine Placebo-Infusion bekommen müssten, obwohl letztendlich keine richtige Verblindung wirksam durchgehalten werden kann. Deswegen hat man sich mit der Zulassungsbehörde verständigt, keine Verblindung in dieser Studie durchzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Auf die zweite Frage antwortet Herr Englisch, bitte.

**Herr Dr. Englisch (Janssen):** Zu der Frage, warum im Daratumumab-Arm weniger Polyneuropathien auftreten. Wir haben hierzu keine eindeutige Evidenz, warum das so ist. Es ist ein Phänomen, das in der Studie aufgetreten ist. Letztendlich vergleichen wir hier zwei Regime. Wir vergleichen nicht Daratumumab mit irgendetwas anderem, sondern Dara-VMP und VMP. Letztendlich liegt wahrscheinlich in diesem Vergleich der Grund dafür. Hieraus ergibt sich letztlich der Unterschied. Was wir schon gemacht haben, ist, bestimmte Dinge anzuschauen, um diese auszuschließen, etwa Komorbiditäten und Vortherapien. Da haben wir keinen Unterschied feststellen können, der das erklärt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Am Anfang kam schon deutlich heraus: Die infusionsassoziierten Reaktionen sind wirklich häufig, und wir achten sehr auf diese Patienten am Anfang. Sie bekommen Prämedikation mit entsprechenden Antihistaminika; das ist nicht ganz ohne. Man muss sich schon überlegen, das in den Placebo-Arm reinzutun; das finde ich schwierig. Vielleicht könnte man die Theorie zu dem zweiten Punkt, der Neuropathie, aufstellen, dass der Eiweißgehalt etwas damit zu tun hat. Wir wissen ja, dass die Amyloidose eine Konsequenz der multiplen Myelome ist. Wenn wir bessere Remissionen haben, könnte es theoretisch sein, dass weniger Neuropathien auftreten. Das ist aber theoretisch. Es ist bemerkenswert, dass wir hier bei Dreiviertel der Patienten sehr gute partielle Remissionen haben, also bei 75 Prozent. Sonst sind wir bei 50 Prozent; das kennen wir sonst gar nicht in diesem Maße. Das wäre eine mögliche Hypothese.

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

**Frau Dr. Mostardt:** Ich habe noch eine kurze Nachfrage zur Zielpopulation. Sie haben ja quasi eine Neuberechnung in den Stellungnahmen gemacht, in denen Sie viele Punkte, die wir angesprochen haben, umgesetzt haben. Dazu habe ich zwei Fragen. Die erste Frage betrifft die Berücksichtigung der Patienten mit Smoldering Multiplem Myelom. Da haben Sie uns einen Anteil genannt für diejenigen, die quasi behandlungsbedürftig werden. Es ist nicht ganz klar, wie Sie auf diesen Anteil kommen. Vielleicht können Sie das kurz erläutern und auch, warum Sie sich dagegen entschieden haben, die in der Studie genannten 57 Prozent zu nehmen.

Meine zweite Frage geht an die Kliniker. Im Moment ist es so, dass auch in der aktualisierten Analyse alle Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosebeginn versterben und keine myelombedingte Therapie bekommen haben, herausgerechnet sind; das sind ungefähr 300 Patienten. Können Sie Ihre Einschätzung dazu geben, ob diese für das Medikament tatsächlich nicht infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer fängt an? – Herr Potthoff, bitte.

**Herr Dr. Potthoff (Janssen):** Auf Ihre erste Frage möchte ich Ihnen gern Folgendes antworten: Wir haben die Smoldering-Patienten berücksichtigt. Es gibt eine Publikation, in der die Transformationsraten erwähnt sind, wie schnell die Patienten von einem Smoldering zu einem multiplen Myelom transformieren. Wir haben diese Transformationsraten auf diesen Anteil bezogen und dann die Zahl der Patienten kumuliert – das haben wir für einen Zeitraum von zehn Jahren gemacht –, sodass wir dann letztendlich auf diese 49 Prozent gekommen sind. Wir haben uns das auch für einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren angeschaut. Aber irgendwann ist die Transformationsrate so langsam – man kann auch 15 Jahre nehmen –, dass eigentlich nicht mehr sehr viel passiert.

Die zweite Frage betraf die 57 Prozent. Das habe ich, ehrlich gesagt, nicht ganz verstanden. Könnten Sie bitte die Frage wiederholen?

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

**Frau Dr. Mostardt:** Sie haben die kumulative Wahrscheinlichkeit der Progression berechnet; so haben Sie das gerade erklärt. Die Studie zeigt aber auch, dass 57 Prozent der Patienten einen Progress nach fünf Jahren erlitten. Meine Frage lautete, warum Sie das nicht verwendet haben. Aber das haben Sie gerade erklärt; das hat sich erledigt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann hängt noch die Beantwortung der Frage nach den besagten 300 Patienten in der Luft. Frau Mostardt, Sie hatten dazu auch eine Frage.

**Frau Dr. Mostardt:** Genau, meine Frage an die Kliniker lautete, ob es von Ihrer Seite aus korrekt ist, die Leute herauszurechnen, die innerhalb von sechs Monaten versterben, also die die Diagnose bekamen, innerhalb von sechs Monaten zu versterben, und keine myelombedingte Therapie erhielten. Diese sind herausgerechnet worden. Ist das aus Ihrer Sicht korrekt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Dr. Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Da müssten wir wahrscheinlich in die Details gehen. Wir reden hier über eine Gruppe aus alten Patienten, das heißt über eine Gruppe von Patienten mit erheblicher Komorbidität. Solche Zahlen kann ich mir vorstellen und auch, dass wir Patienten haben, die wir nicht intensiv behandeln. Ich muss aber zugeben: Ich habe die Liste der Patienten nicht präsent, sodass ich nicht sagen kann, was zum Beispiel Komorbidität ausgemacht hat. Aber dass wir eine substanzielle Anzahl älterer Patienten haben, die nie myelombedingt behandelt werden, ist korrekt. Ist das die Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es geht im Prinzip darum, zu definieren: Kommen die für die Behandlung infrage oder nicht mehr infrage?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dass es diese Gruppe gibt – auch in dem Umfang –, ist denkbar, zumindest solche, die man vielleicht sehr milde und nicht mit einer Viererkombination behandeln würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. – Herr Potthoff, bitte.

**Herr Dr. Potthoff (Janssen):** Was ich kurz dazu ausführen möchte, ist, dass wir in der Krankenkassendatenanalyse gesehen haben, dass ein gewisser Anteil der Patienten innerhalb von zwei Quartalen verstirbt, ohne dass er eine Erstlinientherapie erhalten hat. Wir sind davon ausgegangen, dass diese Patienten nicht fit genug waren für eine Therapie und deswegen bestenfalls eine BSC-Therapie erhalten haben. Das war der Hintergrund. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Knop.

**Herr Prof. Dr. Knop (DGHO/GMMG):** Ich glaube, man kann es ruhig auch ein bisschen offensiver sagen. Ohne dass ich die Zahlen ganz genau kenne, aber es waren ungefähr 30 Prozent der Patienten 75 Jahre und älter in der ALCYONE. Das spricht dafür, dass das keine Schönwetterpatienten waren und dass das keine Schönwetterstudie ist. Wir sind uns alle einig: Um Patienten über 75 Jahre erst einmal durch neun Zyklen und eventuell dann noch durch die Erhaltungstherapie zu führen, braucht man schon ein gutes Protokoll und auch Leute, die adhären sind, und zwar auf beiden Seiten, sowohl bei den Patienten als auch bei den Klinikern, die sie betreuen. Das spricht schon für eine sehr valide Selektion in der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Herrn Kuhn.

**Herr Kuhn:** Ich hätte zwei kurze Fragen. Die erste Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich des dritten Datenschnittes. War dieser präspezifiziert, oder wurde er auf Anfrage der FDA oder der EMA durchgeführt?

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

**Herr Dr. Potthoff (Janssen):** Der dritte Datenschnitt ist exakt ein Jahr nach dem ersten Datenschnitt erstellt worden, und er ist nicht im Protokoll präspezifiziert worden.

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

**Herr Kuhn:** Ich hätte noch eine zweite Frage an die Kliniker bezüglich der Teilpopulation; das ist ja gerade schon so ein bisschen angeklungen. In der Studie gab es eine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben. Patienten über 75 Jahre haben scheinbar nicht profitiert. Ich habe die Frage an Sie: Welche Population schätzen Sie denn als repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag ein: eher die eingeschlossene Population mit dem Alters-Cut-off oder die EMA-Subpopulation, die dann noch nach ECOG-Status und Komorbiditäten eingeteilt ist?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir tun uns grundsätzlich sehr schwer mit den Altersgrenzen in dieser Entität; das ist eine kontinuierliche Diskussion, die wir mit den Krankenkassen haben, über die Indikation. Zur autologen Stammzelltransplantation gibt es alte Studien, die besagen: nur bis 65. Wir merken, dass fitte Patienten auch intensivere Therapien aushalten und dass es jüngere gibt, die das

nicht gut tolerieren würden. Die eindeutige Antwort lautet: ECOG und Komorbiditäten für die relevanten Parameter.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG):** Grundsätzlich sind Altersgrenzen immer problematisch. Ich gebe Herrn Wörmann recht. Der behandelnde Arzt hatte aber beim Einschluss in die Studie – das ist auch ganz wichtig – ja immer die Alternative, den Patienten nicht einzuschließen, sondern ihm eine alternative Therapie oder auch eine Stammzelltransplantation zugänglich zu machen. Die Patienten werden in der Regel an Zentren behandelt. Man ist verpflichtet, den Patienten über die therapeutischen Alternativen aufzuklären. Ich bin mir sehr sicher, dass ein Kollege, der für einen Patienten eine Stammzelltransplantation als besser erachtet hätte, den Patienten dann auch nicht in die Studie eingeschlossen hätte, sodass die Studie doch wieder eine Population kumuliert, die nicht ganz so streng am Alter orientiert war. Letztlich muss man aber auch sagen: Die Studie mit Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason – diese kam danach; darüber werden wir sicherlich noch diskutieren –, wo wesentlich mehr ältere und alte Patienten eingeschlossen wurden, zeigt, dass eine Viererkombination eine Viererkombination bleibt und sicherlich nicht für jeden alten Patienten geeignet sein kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, eine Nachfrage.

**Herr Kuhn:** Eine kurze Nachfrage an Frau Professor Weisel. Die Studie wurde aber meines Wissens nicht nur in Deutschland durchgeführt. Die Frage ist schon, inwieweit die autologe Stammzelltransplantation in allen Zentren als Alternative zur Verfügung stand.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG):** Wenn ich ganz kurz direkt antworten darf: In Europa ist der Konsens sehr groß; da wurde ein ganz erheblicher Anteil der Patienten rekrutiert. Der asiatische Anteil ist sicherlich immer schwieriger zu beurteilen. Aber ich denke, dass die überwiegende Mehrzahl der rekrutierenden Zentren hier im europäischen Bereich im Konsens gehandelt hat.

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

**Herr Dr. Eisele (Janssen):** Wir haben im Dossier ja sehr detaillierte Subgruppenanalysen dargestellt und sehen da keine endpunktübergreifenden Muster, die eine unterschiedliche Wirksamkeit, abhängig vom Alter, nahelegen, sodass wir die Interaktion, die Herr Kuhn gerade genannt hat, eigentlich als einen falsch positiven Befund sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine Frage zur MRD-Negativität. Dazu hatten Sie im dritten Datenschnitt Daten vorgelegt und vor allen Dingen auch eine Zusatzanalyse zum Zusammenhang von MRD-Negativität und OS. Wenn Sie das vielleicht kurz erläutern könnten, weil die Kliniker Ihre Stellungnahme noch nicht gelesen haben. Dann interessiert mich als zweite Frage, wie vonseiten der Kliniker die MRD-Negativität hinsichtlich der Patientenrelevanz eingeschätzt wird.

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

**Herr Dr. Potthoff (Janssen):** Wir haben die Daten zur MRD-Negativität vom dritten Datenschnitt in der Stellungnahme nachgereicht, weil sie uns zur Erstellung des Dossiers noch nicht vorlagen. Was wir dargestellt haben, sind die Raten der MRD-Negativität und nur die Verläufe der MRD-negativen

und der nicht MRD-negativen. Das ist alles. Wir wollen da nichts hineininterpretieren, sondern einfach nur die MRD-Negativität, die Raten, zeigen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beantworte dies zunächst für die DGHO. Wir haben ja zwei höchst aktive Studiengruppen, die hoch MRD-affin sind. Zum jetzigen Zeitpunkt ist bei den älteren Patienten MRD ein Parameter, um Ansprechen anzuzeigen. Aber es ist bisher kein prädiktiver Marker für die darauf folgende Behandlung. Das heißt, wir richten uns zurzeit nicht nach der MRD. Das ist anders als bei der akuten lymphatischen Leukämie, wo wir das im Zusammenhang mit den CAR-T-Zellen diskutiert haben, wenn ein Kind oder ein junger Erwachsener wieder MRD hat, dann bekommt es bzw. er obligat ein Rezidiv. Dann kann man diskutieren, frühzeitig zu behandeln. Diese prädiktive Kraft hat MRD bei multiplem Myelom bei älteren Patienten nicht. Deswegen ist es zum jetzigen Zeitpunkt ein besserer Parameter als VGPR; zeigt, wie toll das Regime ist, wie effektiv es ist. Aber wir haben es bisher nicht als Standard für uns eingesetzt.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG):** Darf ich noch ganz kurz ergänzen? – MRD-Negativität wurde sehr gut korreliert, insbesondere in einer Metaanalyse, die Herr Munshi verantwortlich publiziert hat, mit progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Das ist der einzige Parameter, der im Moment sehr gut mit beiden Endpunkten korreliert, und das gilt insbesondere für Hochrisikopatienten, bei denen sich bislang die erreichte Remission überhaupt nicht in progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben umsetzte. Es wird für uns ein ganz wesentlicher Messparameter, der in der klinischen Routine noch keinen Einzug gehalten hat, der uns aber in Studien sehr früh und sehr valide anzeigen kann, was sich umsetzt. Wir müssen beim Überleben oft sehr lange warten. Auf der anderen Seite – das hat Herr Wörmann schon gesagt – ist auch ein MRD-negativer Patient nicht geheilt und erleidet auch zumindest nach dem, was wir heute wissen, einen Rückfall. Deswegen müssen wir diese Analyse in den Gesamtkontext setzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Zum Komplex MRD-Negativität. Müsste man das eigentlich nicht auch durch PET kontrollieren, weil es ja die Möglichkeit gibt, dass sie negativ sind und trotzdem PET-positiv. Das wäre die erste Frage.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG):** Es gibt eine Publikation von der FDA zur Einschätzung der MRD-Analyse als Endpunkt. Da wird auch auf die Korrelation mit der Bildgebung hingewiesen. Das ist auch in die IMWG-Kriterien, die neuen Ansprechkriterien, eingeflossen. In Deutschland ist das PET nicht Standard und wird auch nicht vergütet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind hier auch nicht in der Methodenbewertung. Die Frage ist doch eine rein hypothetische.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO/GMMG):** Ja. – Ich denke, Bildgebung muss einfließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nächster Antrag, Frau Holtkamp, ja?

**Frau Dr. Holtkamp:** Wir arbeiten daran.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nächste Frage.

**Frau Dr. Holtkamp:** Es ist ja so, dass im Daratumumab-Arm noch relativ lange eine Erhaltungstherapie gemacht worden ist, im Vergleichsarm nicht. Da stellt sich die Frage, ob der Vergleich nicht hinkt. Da interessiert mich die Einschätzung der Kliniker. Ist das so Standard?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe bewusst mehrfach hervorgehoben, dass die Ansprechrate unter Daratumumab viel besser ist. Deswegen glaube ich nicht, dass das ein künstlicher Effekt durch die Erhaltungstherapie ist. Mit dem Plus von Daratumumab sehen wir deutlich bessere Remissionsraten, deutlich besseres progressionsfreies Überleben. Ich tue mich ein bisschen schwer, den Gewinn von Daratumumab nur auf die Überlebenszeit zurückzuführen. Ich sehe, dass das jetzt ein überzeugendes Argument ist, und ich war erfreut und überrascht über diese Verbesserung in der Mortalität. Ich gebe zu, dass ich zu dem Zeitpunkt das nicht unbedingt erwartet habe. Deswegen finde ich die Frage zwar relevant, die Sie stellen. Aber ich sehe nicht, dass das einen großen Bezug zu dem hat, was wir zurzeit im Zusammenhang mit Daratumumab beurteilen wollen. Grundsätzlich ist es denkbar. Wenn man die Frage beantworten wollte, müsste man eine zweite randomisierte Studie anschließen, um die Erhaltungstherapiefrage zu klären.

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

**Frau Dr. Müller:** Noch eine letzte Frage, weil Herr Professor Hecken das Overall Survival angesprochen hatte. Ich glaube, das ist so noch nicht beantwortet worden, oder ich habe das überhört. Die Frage lautet: Von der Zahl her sind es relativ wenige Ereignisse. Ich darf zwar nicht sagen: unreif. Denn das wäre eine Wertung. Aber inwiefern erachten Sie die Ereigniszahl für ausreichend, um in diesem Indikationsgebiet ein Urteil über das Overall Survival zu fällen, gerade vor dem Hintergrund dessen, was wir mit Olaratumab beim Weichteilsarkom erlebt haben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist offensichtlich so. Ganz überraschend ist es nicht, dass es zu einem PFS von 0,4 kommt; das sind dramatische Ergebnisse. Dass dann irgendwann dieses Overall Survival dabei herauskommt, ist bemerkenswert und gut; wir haben ja auch in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen. Diese Patienten haben inzwischen fünf weitere neu zugelassene Therapieoptionen nach dieser Therapie, die alle an sich einen Überlebensvorteil bewirken können. Das reicht von Pomalidomid bis hin zu neuen Antikörpern. Insofern sind auch ganz viele Variablen drin, die bei längerer Beobachtungszeit vielleicht erst herauskommen. Ich glaube auch, dass die Daten eine gewisse Unreife haben, weil die Anzahl der Ereignisse gering ist. Zudem handelt es um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt. Es ist sicher spannend, in zwei Jahren zu schauen, wie die Daten dann sind. Das setzt aber voraus, dass man sehr sorgfältig die Postprogressionstherapie in beiden Armen monitort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar und wichtig. – Herr Professor Knop.

**Herr Prof. Dr. Knop (DGHO/GMMG):** Es gab auf dem zwei Monate zurückliegenden amerikanischen Hämatologenkongress für diese Studie eine aktualisierte Analyse, wo die PFS-II-Daten, also quasi der Zeitpunkt von der Randomisierung in die ALCYONE bis zum Ende der Zweitlinientherapie, der ersten Rezidivtherapie, gezeigt wurden. Auch da hatte man den Eindruck, dass der Arm tatsächlich

besser läuft. Das heißt, man züchtet sozusagen keine refraktären Rezidive, sondern kann die auch noch günstig beeinflussen. Das spricht schon ein bisschen dafür: Es gibt mehrere Indikatoren, die in Linie liegen und für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens verantwortlich sein könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Weitere Fragen? – Keine. – Wer fasst zusammen? – Sie sind doch kampferprobt, Herr Sindern. Bitteschön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ja, ich bin kampferprobt. – Es waren sehr viele Fragen; alle kann ich jetzt gar nicht zusammenfassend beantworten. Am Anfang ging es vor allen Dingen um die Verträglichkeit; das war ein wichtiges Thema. Es wurde gesagt, dass wir die Vierfachkombination mit einer Dreifachkombination vergleichen. Da ergeben sich unterschiedliche Spektren. Aber insgesamt kann man sagen, dass die Kombination mit Daratumumab sehr gut verträglich ist. Die Infusionsreaktionen wurden als wichtigste Nebenwirkung genannt. Aber man kann sagen: Die Nebenwirkungen sind im klinischen Alltag zu handhaben. Die Dosierungsfrage war auch wichtig. Hier geht es ja darum, ob letztlich die Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Ich glaube, im Mittelpunkt stand dann die Diskussion über die kumulative Dosis. Die Daten zeigen, dass hier auch mit dem modifizierten VMP-Regime die kumulative Dosis erreicht werden kann. – Vielen Dank. Damit schließe ich meine Worte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank dafür, dass Sie hier waren und unsere Fragen beantwortet haben. Es war eine ganz spannende Diskussion. Wir werden das jetzt zu wägen und zu bewerten haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 13.10 Uhr