

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Pomalidomid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 29. Oktober 2019  
von 11:00 Uhr bis 12:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Knieriemen  
Frau Dr. Sternberg

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Musch  
Frau Dr. Schöhl

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

Frau Naumann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Briswalter  
Frau Hofmann-Xu  
Herr Dr. Schwenke  
Frau Vogel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Dethling  
Herr Renninger

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

Frau Leisten  
Frau Melnicenko

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Ehmer  
Frau Dr. Kurucz

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)/German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Würzburg – Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (UKW/DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es geht um ein Verfahren nach § 35a, hier ein neues Anwendungsgebiet für Pomalidomid. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren, heute hier im mündlichen Stellungnahmeverfahren auf Basis der Dossierbewertung des IQWiG vom 12. September 2019, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG hat zum einen Celgene GmbH als Hersteller Stellung genommen, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, die German-Speaking Myeloma Multicenter Group GMMG, dann Herr Professor Dr. Einsele von der Universitätsklinik Würzburg für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom DSMM, außerdem Janssen-Cilag GmbH, AMGEN GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG, Takeda GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen; deshalb der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wenn Sie sich nachher zu Wort melden, dann bitte immer entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft und Ihren Namen nennen.

Es müssten heute für den pharmazeutischen Unternehmer Celgene Frau Briswalter, Frau Hofmann-Xu, Herr Dr. Schwenke und Frau Vogel da sein – jawohl. Für die DGHO habe ich Herrn Professor Dr. Wörmann gesehen. Frau Professor Weisel von der GMMG hängt noch im Zug fest; da hat es einen Personenunfall gegeben. Es ist also das gleiche Schicksal, dass Sie, Herr Zahn, heute Morgen schon erlitten haben. Wenn Frau Prof. Weisel kommt, dann wird sie selbstverständlich sofort hereingebeten.

Ferner müsste Herr Professor Dr. Einsele da sein – jawohl, das ist auch der Fall –, dann für AbbVie Herr Knieriemen und Frau Dr. Sternberg – ja –, für AMGEN Frau Musch und Frau Dr. Schöhl – ja –, weiter für Bristol-Myers Squibb Frau Naumann – ja –, für Glaxo Herr Dr. Dethling und Herr Renninger – ja –, für Janssen-Cilag Frau Leisten und Frau Melnicenko – ja –, für Sanofi-Aventis Herr Ehmer und Frau Dr. Kurucz – ja – und Herr Rasch für den vfa – jawohl. Wenn ich es richtig verfolgt habe, sind alle aufgerufen worden, die hinten sitzen. Oder ist noch jemand unbeachtet geblieben? - Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie noch einmal ganz herzlich.

Ich gebe jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, und dann gehen wir in eine Frage-und-Antwort-Runde. – Frau Briswalter, Sie haben schon das Mikrofon zu sich herangezogen. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Briswalter (Celgene):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank erst einmal für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über Pomalidomid, diesmal in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, in der Behandlung des multiplen Myeloms anhand des von uns eingereichten Dossiers, der IQWiG-Nutzenbewertung und den dazugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich Ihnen zuerst das Team vorstellen, das mich heute begleitet, um Ihre Fragen zu beantworten. Das sind zu meiner Linken Frau Hofmann-Xu und daneben Herr Dr. Schwenke, die Ihnen beide methodische und statistische Fragen werden beantworten können, und ganz außen ist es Frau Vogel aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Stéphanie Briswalter; ich leite den Bereich Market Access.

Der Zulassung von PVd liegt die randomisierte Phase-III-Studie MM-007 zugrunde. In dieser Studie wurde die Dreifachkombination von Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason, was wir mit PVd abkürzen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason, was wir mit Vd abkürzen, verglichen. Basierend auf diesen Daten lässt sich aus unserer Sicht ein Zusatznutzen von PVd insbesondere in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität ableiten. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass für die gesamte Population ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vorliegt. Dieser Bewertung können wir nicht folgen, und ich möchte gerne die Gelegenheit nutzen, unsere drei wesentlichen Hauptgründe dafür näher zu erläutern.

Punkt eins: Wir sind der Überzeugung, dass die Dreifachkombination aus PVd Patienten die Chance auf eine signifikante Verlängerung des Überlebens eröffnet. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einer im Vergleich zu anderen onkologischen Indikationen sehr langen Überlebenszeit. In unserer Studie sind zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts noch mehr als 50 Prozent der Patienten in beiden Behandlungsgruppen am Leben, das heißt, fünfeinhalb Jahre nach Abschluss des ersten Patienten in 2013.

Trotz des hohen Anteils an Patienten, die zum zweiten Datenschnitt noch am Leben waren, zeigte Pomalidomid in der Dreifachkombination in der ITT-Analyse bereits einen Trend zu einer Verlängerung des Überlebens. So lag das mediane Gesamtüberleben zum zweiten Datenschnitt bei 40 Monaten im Vergleich zu 30 Monaten bei der Behandlung mit Vd. Aufgrund der hier vorliegenden Imbalance in den Folgetherapien, die im Vd-Arm nach Progression zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts deutlich früher und häufiger eingesetzt wurden, ist eine Adjustierung mittels des anerkannten Two-Stage-Modells sinnvoll, um den Einfluss der nach dem Progress gegebene Therapien abzuschätzen und damit den wahren Effekt der Dreifachkombination mit Pomalidomid zu ermitteln. Mit dieser sachgerechten Adjustierung lassen sich ein signifikant um 20 Monate verlängertes Gesamtüberleben und ein um 34 Prozent reduziertes Sterberisiko zeigen.

Punkt zwei: Aus Sicht des Patienten sind gerade in dieser frühen Behandlungsphase eine hohe Ansprechrate und eine lange progressionsfreie Zeit von großer Bedeutung. Beides konnten wir mit PVd zeigen. 82 Prozent der Patienten erzielten mindestens ein partielles Ansprechen und damit eine signifikant höhere Gesamtansprechrate als die zVT sowie eine um fünf Monate signifikant verlängerte Zeit bis zur Progression, was einer deutlichen Verbesserung gegenüber der zVT entspricht. Darüber hinaus konnte auch der Zeitpunkt bis zur nächsten Therapie wesentlich verzögert werden, was für den Patienten einen erheblichen Mehrgewinn darstellt.

Punkt drei: PVd bietet ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die EMA bestätigt, dass Pomalidomid, obwohl es sich um einen Vergleich einer Dreifachkombination mit einer Zweifachkombinationstherapie handelt, im Anwendungsgebiet im Vergleich zur zVT gut verträglich ist. Das Sicherheitsprofil entspricht den etablierten Profilen der einzelnen Medikamente. Die unerwünschten Ereignisse sind mit entsprechendem Monitoring, Dosisreduzierungen und Unterbrechungen beherrschbar. Hervorzuheben ist ebenso, dass die Lebensqualität trotz der Hinzunahme einer dritten Substanz erhalten blieb und kein signifikanter Unterschied in den Therapieabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorliegt.

Ich schließe mit dem Hinweis ab, dass seit Einführung von Pomalidomid im Jahr 2013 bereits etwa 6 000 Patienten in Deutschland behandelt wurden. Der Erfahrungsschatz ermöglicht den behandelnden Ärzten, Risikofaktoren zu identifizieren und damit unerwünschten Ereignissen vorzubeugen oder diese zu kontrollieren. Pomalidomid hat sich im deutschen Versorgungsalltag als wirksames und verträgliches Regime bewährt. Wir sehen einen hohen therapeutischen Bedarf, gerade für Lenalidomid-

vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten, für die PVd explizit getestet wurde und eine sehr gute Evidenz zeigt. Genau in dieser Population sehen wir den Zusatznutzen von PVd, und damit möchte ich gerne abschließend zusammenfassen: Durch die Behandlung mit PVd haben Patienten unter Berücksichtigung der Folgetherapien die Chance auf eine signifikante Verlängerung des Überlebens um 20 Monate bei einem um 34 Prozent reduzierten Sterberisiko. In den für die Patienten und ihre weitere Versorgung relevanten Endpunkten wie progressionsfreie Zeit, Zeit bis zur Progression, und Gesamtansprechen sehen wir bedeutsame Vorteile von PVd bei einer im Studienverlauf vergleichbaren Symptomatik und Lebensqualität sowie durch geeignete Maßnahmen handhabbare Nebenwirkungen, die mit den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Wirkstoffe übereinstimmen. Aus Sicht von Celgene liegt damit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen in einem derzeit noch nicht quantifizierbaren Ausmaß vor.

Ich bedanke mich für die Gelegenheit, die Sie mir gegeben haben, die für uns 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, Frau Briswalter, für diese einführende Darstellung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers.

Ich würde die erste Frage gern an Herrn Wörmann und Herrn Einsele richten. Wir haben gesehen, dass in den Stellungnahmen der Kliniker der Stellenwert von PVd für Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten hervorgehoben worden ist, deren Anteil bereits im ersten Rezidiv aus Ihrer Sicht als zunehmend eingeschätzt wird. Frage: Wie hoch schätzen Sie diesen Patientenanteil ein, und welche Herausforderungen ergeben sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich der folgenden Therapieoptionen?

Zweiter Punkt, weil das ja eine wichtige Rolle in der IQWiG-Dossierbewertung spielt; dazu haben Sie ja auch Stellung genommen: Wie sehen Sie das Nebenwirkungsprofil der Kombination PVd, das ja vom IQWiG entsprechend kritisch gesehen wurde? In Ihren Stellungnahmen wird das mit Blick auf die konkrete Therapiesituation und auf die Beherrschbarkeit der sich hier zeigenden unerwünschten Ereignisse etwas relativiert. Wer möchte? – Herr Einsele, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Die Behandlungsoptionen beim multiplen Myelom haben sich in den letzten Jahren dramatisch verändert. Das hat sicherlich auch zu Folgendem geführt: Als ich damit anfang, Patienten mit Myelom zu behandeln, betrug die mittlere Überlebenszeit etwa zwei bis drei Jahre. Inzwischen sind wir bei zwölf Jahren. Dies ist mit dadurch ausgelöst worden, dass zunehmend diese neuen Substanzen jetzt sehr früh in die Therapie des multiplen Myeloms integriert werden. Wir haben im Augenblick Kombinationstherapien sowohl für die älteren als auch die jüngeren Patienten, wo Revlimid® sozusagen als Standard eingesetzt wird, häufig noch mit weiteren Substanzen kombiniert. Da werden die Antikörper zunehmend kommen. Wir müssen davon ausgehen, dass in wenigen Jahren sämtliche Patienten, die rezidivieren, mit Revlimid® und möglicherweise auch mit einem Antikörper vorbehandelt sein werden und Velcade® gehabt haben. Das heißt, wir haben genau diejenige Population, die letztendlich die Studie PVd versus Vd adressiert. Man muss davon ausgehen, dass es mittelfristig 100 Prozent der Patienten sein werden, die diese drei Substanzen im Vorfeld bereits bekommen haben. Hier sind 70 Prozent der Patienten untersucht worden, die refraktär auf Lenalidomid sind; auch das wird schon in wenigen Monaten, wenigen Jahren eine realistische Situation sein. Von daher ist es, so glaube ich, eine sehr versorgungsrelevante Studie, die jetzt hier vorgelegt worden ist.

Zu den Nebenwirkungen muss man klar sagen: Pomalidomid ist in Deutschland seit sechs Jahren im Einsatz. Es ist eine Substanz, die gerade in der Therapie in der dritten Linie, also bei meist deutlich

vorbehandelten Patienten, sehr erfolgreich eingesetzt wird. Ich denke, die deutschen Kollegen sind in der Lage, die Nebenwirkungen sehr gut zu managen.

Ich darf vielleicht noch ein Beispiel nennen: Wir hatten damals, vor jetzt immerhin neun Jahren, die Gelegenheit, die erste Patientin in Deutschland mit Pomalidomid zu behandeln. Es war eine Patientin, die wirklich komplett austherapiert war. Wir hatten damals die Möglichkeit, diese Patientin mit Pomalidomid zu behandeln, und haben es in verschiedenen Kombinationen eingesetzt. Es ist sicherlich auch der Vorteil des Pomalidomid, dass es eine orale Substanz ist, gut einzunehmen, und dass es sehr gut mit verschiedenen Substanzen kombinierbar ist. Wir haben es bei dieser Patientin in Kombination eingesetzt, und sie hat noch viereinhalb Jahre überlebt, mit einer sehr, sehr guten Lebensqualität, ohne wesentliche Komplikationen. Dies sei nur ein Beispiel dafür, dass eben auch sehr stark vorbehandelte Patienten durch ein gutes Nebenwirkungsmanagement diese Substanz sehr lange tolerieren können und erfolgreich mit ihr behandelt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann nehme ich den zweiten Teil der Nebenwirkungen noch einmal auf, weil das für uns relevant ist. Die ersten Erfahrungen mit dem Revlimid® waren ungünstig, weil relativ viele Patienten thrombembolische Komplikationen hatten. Ich glaube, unser erster Patient hatte eine Lungenembolie. Das hat auch dazu geführt, dass wir diese Nebenwirkung der thrombembolischen Komplikationen sehr ernst nehmen.

Es gibt eine kleine Diskrepanz; das haben Sie wahrscheinlich gemerkt: In der Publikation dieser Studie wird von 4 Prozent thrombembolischen Komplikationen gesprochen, in dem Dossier sind es etwas über 11 Prozent. Das haben Sie, glaube ich, so aufgenommen. Diese 11 Prozent können wir nicht nachvollziehen. Nicht, dass die Studie falsch ist, aber wir haben bei uns geguckt: Wir haben bisher in unserer Ambulanz keine thrombembolischen Komplikationen mit Pomalidomid. Ich weiß nicht, wie es bei Ihnen ist; wir hatten noch nachgefragt. Die Tübinger und die Hamburger haben auch ganz wenige Komplikationen. Der Grund ist aber meines Erachtens, dass wir so aggressiv antikoagulieren. Alle Patienten bekommen mindestens ASS; wenn sie Risikopatienten sind, dann kriegen sie Heparin, also eine aggressivere Antikoagulation. Es gibt inzwischen auch solche, die orale Antikoagulantien bekommen. Der Punkt unsererseits ist also: Diese Nebenwirkungen sind sehr ernst zu nehmen, weil kritisch, aber gut managebar.

Dasselbe betrifft die Neutropenie. Sie haben die Diskussion hierzu wohl mitbekommen. Beim ersten Pomalidomid-Verfahren gab es hier eine Diskussion über die Dosierung. 4 Milligramm ist der Standard, und das ist für Patienten fantastisch. Das ist eine Tablette am Tag, und dies ist vermutlich auch der Grund, warum so viele davon verkauft worden sind. Patienten müssen nur eine Tablette morgens nehmen, und das ist sehr komfortabel. Dann gibt es ja eine Dosierung, drei, zwei und eins.

Bei der Diskussion damals ging es darum, dass es da eine kurze Marktrücknahme vonseiten der Firma gab und sie die niedrige Dosierung vom Markt genommen haben, weil sie mit dem Preis nicht einverstanden waren. Eine ganze Reihe von Patienten brauchen diese niedrige Dosierung, sie benötigen nur 2 Milligramm. Zudem gibt es ein sauberes Dosisreduktionsschema, abhängig von der Neutropenie, abhängig davon, ob die Patienten über 1 000 Neutrophile haben. Wir achten sehr darauf, die anderen sicherlich auch. Deswegen sehen wir vielleicht auch nicht diese relativ hohe Rate infektiöser Komplikationen.

Unsere Schlussfolgerung ist: Das ist für Patienten ein sehr komfortables Regime. Es ist ein wegen der Thrombembolie und der neutropenen Infektionskomplikation sehr sorgfältig zu beobachtendes

Regime. Wir sehen aber die hohen Raten kritischer Komplikationen nicht. Deswegen können wir so überhaupt nicht nachvollziehen, wie man auf einen geringeren Zusatznutzen kommt. Das entspricht überhaupt nicht dem, was wir erleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn, Frau Wenzel-Seifert und Herrn Vervölgyi. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe eine Rückfrage an Herrn Einsele, ein bisschen quergedacht. Der pharmazeutische Unternehmer ging in seinen Patientenzahlberechnungen davon aus, dass 19,6 Prozent aller Patienten mit Myelom mit Lenalidomid vorbehandelt sind. Die Zahl kam mir extrem niedrig vor, gerade vor dem Hintergrund dessen, was Sie gerade gesagt haben, dass Sie davon ausgehen, in naher Zukunft würden praktisch 100 Prozent der Patienten mit Lenalidomid in der Erstlinie vorbehandelt sein. Sehen Sie das auch so, würden Sie auch sagen, dass 20 Prozent sehr niedrig gegriffen sind?

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Absolut. Alle Regime, die derzeit jetzt laufen – die FIRST-Studie Rd, die MAIA-Studie, die demnächst zugelassen wird, Rd plus Daratumumab für die jüngeren Patienten, VRd bzw. Rd ebenfalls –, sind Regime, die Rd enthalten, die Revlimid® enthalten. Häufig wird nach der Stammzelltransplantation eine Revlimid®-Erhaltungstherapie durchgeführt. Auch dies wiederum bedeutet, dass die Patienten sehr lange und sehr intensiv mit Revlimid® vorbehandelt werden, bereits in der Erstlinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Herr Kuhn? – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eigentlich zwei Fragen. Die eine bezieht sich erst noch einmal auf die Frage der venösen Thromboembolien, wozu von Ihnen, von den Klinikern, aber auch vom pU mitgeteilt worden ist, sie seien handhabbar. Sie haben aber in der Studie eine Prophylaxe gemacht, und es hat hierbei trotzdem diesen Nachteil gegeben. Nun hat uns Herr Wörmann gerade erzählt, es werde hier in Deutschland oder in Ihren Kliniken wesentlich aggressiver antikoaguliert. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern. In der Studie war das Problem ja dann offensichtlich nicht ganz so gut handhabbar, da trotz Prophylaxe diese relativ hohe Thromboembolie-Rate im Pomalidomid-Arm aufgetreten ist.

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

**Frau Vogel (Celgene):** Aus Sicht von Celgene sind diese Nebenwirkungen handhabbar, eben die venösen thromboembolischen Ereignisse. Wir machen das an folgenden Punkten fest: Zum einen sind sie bekannt. Darum wurde auch eine Prophylaxe vorgeschrieben. Alle Patienten in der Studie erhielten eine Prophylaxe. Jedoch war die Art der Prophylaxe dem behandelnden Arzt überlassen. Wir sehen, dass etwa 70 Prozent der Patienten im PVd-Arm Aspirin® als Prophylaxe erhalten haben, gefolgt von Heparin als Thromboseprophylaxe. Diese Prophylaxe ist ebenfalls in der Fachinformation abgebildet. Das heißt, wir haben einen Hinweis in der Fachinformation, dass diese Komplikation vorkommt, dass ein erhöhtes Risiko vorliegt und dass eben Patienten engmaschig überwacht werden sollten oder gegebenenfalls eine Thromboseprophylaxe gegeben wird.

Zum anderen sehen wir in der Studie anhand der Daten: Grundsätzlich war die Rate an thromboembolischen Ereignissen tief. Das heißt, wir sehen 5,4 Prozent VTEs im PVd-Arm von größer Grad 3

gegenüber 0,7 Prozent; dabei ist besonders wichtig, dass diese handhabbar waren. Wir sehen, Therapieabbrüche waren niedrig. Das heißt, wir hatten nur 1,8 Prozent der Patienten, die die Therapie aufgrund von VTEs abbrechen mussten, und auch die Therapieunterbrechungen lagen beim ersten Datenschnitt nur bei 4 Prozent respektive bei 1,4 Prozent für Dosisreduktionen. Rein von den Daten, die wir aus der Studie sehen, liegt das bekannte Risiko also vor; aber durch Therapieunterbrechungen, durch Dosisreduktionen und eben durch die gegebene Thromboseprophylaxe ist nach Einschätzung Celgenes das Nebenwirkungsprofil handhabbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Wenzel-Seifert? – Jetzt Herr Kuhn direkt dazu, oder dann Herr Kuhn und anschließend Herr Vervölgyi?

**Herr Kuhn:** Ich befürchte, direkt dazu. – Erstens habe ich ein bisschen ein Problem mit den Zahlen. Wie Herr Wörmann ja auch schon gesagt hat: Sie haben jetzt 5,7 Prozent zitiert. In der IQWiG-Nutzenbewertung sind es SMQ, VTEs 11,5 Prozent im PVd-Arm und 2,6 Prozent im Vd-Arm, Hazard Ratio 3,27, absolute Differenz circa 9 Prozent. Vielleicht können wir das einmal noch aufklären.

Zweitens. Das Folgende dann ich auch nicht nachvollziehen: Sie haben jetzt gesagt, durch die Prophylaxe würde das verbessert werden. Aber die Prophylaxe wurde ja in der Studie durchgeführt, und trotzdem traten die Ereignisraten auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte sich dazu äußern? – Frau Hofmann-Xu und dann Herr Wörmann.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Vielen Dank für Ihre Frage. Ich möchte zuerst Ihre erste Frage bezüglich der Zahlen beantworten. Wir haben in unserem Dossier die VTE, definiert als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, nach SMQ dargestellt. Die Zahlen sind eben die Ereignisse von VTE während der Behandlung. Das ist vielleicht ein bisschen anders als die Zahlen in der Publikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu, bevor wir zu einem neuen Thema kommen, Frau Müller. Dann ist aber Herr Vervölgyi dran.

**Frau Dr. Müller:** Noch eine kurze Rückfrage: Sie haben für das Dossier, wie Sie eben gesagt habe, SMQs vorgelegt, die dann auch auf unterschiedliche PTs zugreifen. Ist das in der Publikation anders gewesen? Waren das keine SMQs?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** In der Publikation wurden nach unseren Erkenntnissen die unerwünschten Ereignisse während des gesamten Studienzeitraums dargestellt. Dies bedeutet, es gab natürlich auch Patienten, die zum Beispiel mindestens 28 Tage nach der Beendigung der Behandlung ein unerwünschtes Ereignis erlebten.

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

**Frau Dr. Müller:** Die Frage war eigentlich: Haben Sie in beiden Fällen SMQ als Auswertungsmethode verwendet, oder haben Sie in der Publikation einfach SOCs und PTs dargestellt und vielleicht auch den Schweregrad? Gab es da Unterschiede? Ich frage danach, weil der Unterschied ja enorm ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu und dann Herr Wörmann.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Es gibt auf jeden Fall keinen Unterschied in der Definition der unerwünschten Ereignisse. Wir haben im Dossier zu VTE die SMQ-basierte Definition genommen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz zu den Zahlen: Wir haben auch keinen Unterschied zwischen Dossier und IQWiG-Bericht gefunden, das stimmt; nur die Publikation hat eine andere Zahl. Der Punkt, an dem wir uns aufgehalten hatten, war die hohe Zahl von 11,2 Prozent.

Meines Erachtens ist der wichtige Punkt entsprechend etwas anders als ihre Frage: Es geht uns nicht um das Management von venösen Thrombembolien; es geht um die hier vorgenommene Prophylaxe.

(Frau Dr. Müller: Ja!)

Der Hintergrund war: Nachdem klar war, dass diese Gruppe von Medikamenten, Lenalidomid, diese Thrombemboliekomplikationen als Nebenwirkung haben kann, gab es eine randomisierte Studie, die zeigte, dass ASS wirksam ist, etwas unerwartet. Das ist höchst komfortabel für Ärzte und Patienten, aber nicht ausreichend. Deswegen glaube ich, dass wir deutlich aggressiver sind. Sie haben das ja aus der Publikation gehört: Viele sind mit Aspirin gut eingestellt. Es ist aber auch ein sehr buntes Länderspektrum enthalten. Bei uns bekommt eine ganze Reihe von Patienten unter dieser Versorgung niedermolekulares Heparin. Wir halten das für notwendig, und wahrscheinlich haben wir deswegen so wenig Komplikationen. Ich wollte nur deutlich machen: Eine Rate von jedem achten Patienten mit venöser Thrombembolie kennt kein Mensch von uns. Aber wir sind deutlich aggressiver, was die Prophylaxe angeht.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das war genau eigentlich auch mein Kommentar. Ich wollte wissen, warum die Prophylaxe in der Studie offensichtlich ja nicht so funktioniert hat, weil es ja doch diesen Unterschied gab. Das ist mir jetzt schon beantwortet worden: Das lag daran, weil die einzelnen Studienzentren oder Ärzte unterschiedliche Prophylaxeschemata benutzt haben und das eine oder andere eben nicht aggressiv genug ist. Das war jetzt die Antwort darauf; so habe ich es verstanden. – Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Einsele, anschließend Herr Vervölgyi, dann Herr Mayer.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Sicherlich spielt auch eine gewisse Erfahrung im Umgang mit den IMiDen® eine Rolle. Wer Revlimid® oder Pomalidomid schon eingesetzt hat, der weiß und kann wesentlich besser einschätzen, wie das Risiko für eine thromboembolische Komplikation ist. In dieser Studie waren auch Länder involviert, die vermutlich keine Erfahrung hatten, und das hat sicherlich auch dazu beigetragen, dass möglicherweise da nicht immer entsprechend dem deutschen Standard antikoaguliert worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Schwenke; dann ist endlich Herr Vervölgyi dran.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Tut mir leid, Herr Vervölgyi. – Nur ganz kurz zur Erklärung. Ich wollte nur noch einmal bestätigen, Frau Wenzel: es war genau so. Das heißt, jeder Prüfarzt konnte selbst entscheiden, für den Patienten oder mit dem Patienten zusammen, welche Prophylaxe verwendet wird. Es war also wirklich patientenindividuell, und es gab keine Standardprophylaxe, die definiert war. Das heißt, jeder Arzt konnte es für sich entscheiden.

Vielleicht noch kurz zu den Zahlen. Die 5,4 Prozent waren die VTE mit Grad 3 oder höher, und die 11 Prozent waren eben alle Grade. Das ist der Unterschied; nur zur Erklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, danach Herr Mayer.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Anmerkung zu dem, was Herr Wörmann eben sagte, wonach es nicht nachvollziehbar wäre, hier zu einem geringeren Nutzen zu kommen. Das beruht einfach auf den Studiendaten, die hierzu nun einmal vorliegen. Wir haben auf der einen Seite beim Gesamtüberleben keinen Vorteil gesehen. Auf der anderen Seite waren die Nebenwirkungen maßgeblich durch die schweren UEs getrieben, was Neutropenien waren. Dazu haben Sie gerade gesagt, sie wären beherrschbar. Wenn man sich jetzt aber aus den nachgereichten Unterlagen vom Hersteller ansieht, wie viele Infektionen aufgetreten sind, dann sind das doch deutlich andere Zahlen: Das waren 35 Prozent schwere Infektionen, Infestationen im Pomalidomid-Arm. Von daher kann es ja nicht so sein, dass die Neutropenien so deutlich handhabbar gewesen sind, wenn das zu so vielen Infektionen geführt hat.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal deutlich: Ich verteidige nicht den Pharmaunternehmer. Trotzdem haben wir hier eine Remissionsrate, die fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe liegt. Wir haben mit Lenalidomid vorbehandelte Patienten und kommen mit Pomalidomid auf über 80 Prozent Remission. Gut, Sie mögen sagen: Das ist uns egal; wenn es nicht Überleben ist, dann ist uns das kein Wert.

Das ist nicht so, wie wir das sehen. Gerade bei diesen Patienten schaut man immer sofort auf die Elektrophorese und auf die Leichtketten und sieht eben, dass sie gut ansprechen. Der Fakt, dass wir eine Verlängerung des PFS um über 40 Prozent haben, ist auch schon ziemlich beeindruckend. Wenn ich jetzt boshaft bin, dann sage ich: Das ist etwa in dem Bereich, wo Ciclibe am Anfang gelegen haben. Das heißt, es gibt durchaus eine Chance, dass auch ein Überlebensvorteil dabei herauskommt. Er ist hier nicht gezeigt. Aber selbst wenn man sich die Zahlen der Überlebenszeit anguckt, im Moment ohne Diskussion über das Two-Stage-Modell von Nick Latimer, so zeigen sich auch dort zehn Monate Überlebenszeitverlängerung. Bei Olaratumab waren es zwölf Monate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi bitte, dann Frau Briswalter und danach Herr Mayer.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, das stimmt. Wenn man sich aber das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben anguckt, liegt es gerade einmal bei 0,9; das ist auch anders als bei den Cicliben damals, wo es bei 0,7 lag. Außerdem kommt hinzu, dass in dieser Studie vielleicht tatsächlich erst die Hälfte der Patienten verstorben ist. Aber wenn man sich überlegt, wie viele eigentlich insgesamt für die finale Auswertung geplant waren, dann sind zwei Drittel der Patienten, die für die finale Auswertung die Todesfälle beitragen sollen, schon gestorben. Wir sind also auch schon relativ nah an dem, was für die finale Analyse geplant ist. Von daher ist halt hier deutlich fraglicher, wie viel sich beim Gesamtüberleben noch tut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, dann Frau Briswalter und Frau Hofmann-Xu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir nehmen das ohne Frage ernst. Wir wissen auch, dass es heutzutage schwierig ist, beim multiplen Myelom angesichts der Vielzahl an Kombinationen, die wir

hinterher noch haben, Studien auf Überlebenszeit auszuwerten. Potenziell wäre jetzt bei dieser Gruppe von Patienten Daratumumab noch denkbar, wir hätten potenziell Elotuzumab, alles Präparate, die auch eine Überlebenszeitverlängerung bewirken. Insofern wird das nicht ganz einfach.

Der Punkt ist trotzdem auch noch ein anderer, was die Neutropenien angeht. Ich habe leider keine Zahlen, ich habe nur die Erfahrung. Das Schema für die Dosisreduktion wird jedem Arzt, der bei uns Myelom behandelt, wirklich eingetrichtert. Die Reduktion ist notwendig. Meines Erachtens hängt die Rate der Infektionen ganz wesentlich damit zusammen, ob man das Reduktionsschema bei niedrigen Neutrophilen sauber einhält. Es ist ja vorgesehen, dass es bereits nach ein oder zwei Zyklen auf eine Stufe, also auf 75 Prozent, und auf zwei Milligramm heruntergeht.

Ich kann jetzt keine Studie vorlegen, die sagt, ob es, wenn man das sauber einhält, weniger neutropene Infektionen gibt. Trotzdem ist es elementar wichtig, auch dafür, warum das Regime so populär geworden ist, nämlich weil diese Rate von kritischen Infektionen offensichtlich so nicht erlebt wird; ansonsten würden nicht so viele Patienten damit behandelt. Wenn das ein schwierig handhabbares Präparat wäre, sähen die Zahlen wohl anders aus.

Ich gebe zu, das alles ist jetzt eminenz- und nicht evidenzbasiert. Trotzdem glaube ich, dass das, was in dem Schema und in der Fachinformation hier exemplarisch gut aufgeführt ist, der Erfahrung entspricht. Man muss bei einer Reihe dieser Patienten dosisreduziert arbeiten, und das ist vor allem an die Neutropenie adaptiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Briswalter, Frau Hofmann-Xu, dann Frage von Herrn Mayer.

**Frau Briswalter (Celgene):** Herr Vervölgyi, ich möchte tatsächlich für das pharmazeutische Unternehmen kämpfen. Wie ich sagte, sind wir der Meinung, dass Pvd wirklich eine Chance für diese Patienten bietet. Ich gehe gerne ein wenig auf die US-Daten ein.

Wie ich anfangs sagte, sind wir in einer sehr, sehr frühen Phase. Das heißt, 50 Prozent der Patienten sind noch nicht verstorben, in beiden Behandlungsarmen. Es ist einfach noch zu früh, zu diesem zweiten Datenschnitt ein signifikantes OS zu zeigen. Nichtsdestotrotz haben wir zehn Monate Differenz in der ITT-Population gesehen; das ist fast ein ganzes Jahr. Aus meiner Sicht, ohne dass ich Kliniker bin, ist das für den Patienten bedeutsam. In dieser Situation gibt es eine Besonderheit: Dadurch, dass die Progression im Vd-Arm wesentlich früher auftritt als im Pvd-Arm, bekommen diese Patienten sehr viel früher und sehr viel häufiger zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts eine Folge-therapie, also eine Therapie nach dem Progress.

Dies haben wir analysiert, und man hat gesehen, dass es maßgeblichen Einfluss auf das Ergebnis des Gesamtüberlebens hat. Wenn man das adjustiert und sich wirklich nur den nackten Pvd-Arm mit dem Vd-Arm anschaut und einmal ausblendet, was danach passiert und welchen Einfluss das danach hat, dann sieht man, dass sich diese zehn Monate in der ITT-Population auf zwanzig Monate verdoppeln und dass das Sterberisiko nur noch 34 Prozent beträgt. Das ist aus unserer Sicht ein bedeutsamer Vorteil für den Patienten. Gerade in dieser frühen Phase sind vielleicht auch andere Dinge maßgeblich – wir hoffen, dass sich dies auch im OS widerspiegelt –, also eine tiefe Remission, ein sehr hohes Ansprechen von 82 Prozent.

Meines Erachtens ist dies für den Patienten wesentlich und wird dafür ausschlaggebend sein, was danach an Therapien kommt. Wir sehen ja, dass sich die Lebensqualität nicht verschlechtert hat; trotz der Hinzunahme von Pomalidomid ist sie gleich geblieben. Wir sehen: Es gab keine signifikanten Un-

terschiede in den Therapieabbruchraten aufgrund von UEs. Das heißt, diese UEs scheinen in der Studie handhabbar und gut beherrschbar gewesen zu sein. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Briswalter. – Frau Hofmann-Xu und dann Herr Mayer.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich möchte zu Ihrem Statement, Herr Vervölgyi, aus methodischer Sicht einen Punkt ergänzen und einen Punkt hervorheben. Sie haben die ITT-Analyse erwähnt. Das ist das, was Sie in Ihrem Bewertungsbericht als Behandlungsstrategie gemeint haben; davon gehe ich aus. Ich möchte klarstellen, dass wir als Unternehmen nicht der Meinung sind, dass die Behandlungsstrategie der falsche Ansatz ist. Vielmehr sind wir der Meinung, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt die Behandlungsstrategie noch nicht abschließend bewerten können, weil die Behandlungsstrategie voraussetzt, dass man genügend lange Follow-up-Zeit hat, um den tatsächlichen Effekt zu erfassen. Diesen Punkt möchte ich ergänzen.

Zudem möchte ich noch einen Punkt hervorheben. Man sieht Folgendes: Zum ersten Datenschnitt, der am 26. Oktober 2017 erfolgte, wurde das mediane OS in dem PVd-Arm noch nicht erreicht. In dem Vd-Arm wurde es schon erreicht. Ein Jahr später, zum zweiten Datenschnitt, wurde das mediane Gesamtüberleben in beiden Armen erreicht. Dennoch gab es noch über 50 Prozent der Patienten, die in beiden Behandlungsarmen noch am Leben waren. Trotzdem sieht man, wenn man die Kaplan-Meier-Kurven anschaut, dass sich diese Kurven zum zweiten Datenschnitt schon deutlich voneinander trennen. Das heißt, wenn man genügend lange Beobachtungszeit hätte, dann würde man auch eine noch eindeutigere Trennung der Kaplan-Meier-Kurven erwarten. Aber wir sind im Moment noch in einer ziemlich interimistischen Phase, sodass man nur durch einen gewissen statistischen Ansatz in die Zukunft projizieren kann. Das ist es eben, was wir gemacht haben. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Replik Herr Vervölgyi, dann Herr Mayer. – Ich habe Sie nicht vergessen, Herr Mayer.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zu dem Two-Stage-Modell oder der Adjustierung, die Sie vorgenommen haben, ist zu fragen, welches Ziel dies eigentlich verfolgt. Ursprünglich ist es entwickelt worden, um für Situationen zu adjustieren, in denen es gar keine Therapiealternativen mehr gibt und in denen aus ethischen Gründen die Patienten aus der Kontrollgruppe in den Interventionsarm wechseln konnten. Hier haben wir aber ganz andere Gegebenheiten. Wir sind nämlich in einer Situation, in der wir zugelassene, laut Leitlinien empfohlene und verfügbare Therapieoptionen haben, das Pomalidomid sogar in der Drittlinie, die dem Patienten natürlich dann auch zur Verfügung gestellt werden müssen. Da ist es eigentlich unerheblich, ob es Pomalidomid ist oder ob es andere Therapien sind.

Dann ist eben die Frage: Ist es aus inhaltlicher Sicht erst einmal sachgerecht, in einer solchen Situation zu adjustieren? Das, was Sie gerade gesagt haben, Sie wollten die Therapiestrategie nicht außen vor lassen, ist aber genau das, was Sie mit der Analyse tun: Sie stellen quasi die Frage, welches Überleben es gäbe, wenn keinerlei Folgetherapien zur Verfügung gestanden hätten. Da frage ich mich: Würde man dem Patienten denn sagen, wenn er in dieser Therapiesituation ist und sich entscheiden muss, er überlebe nachgewiesenermaßen, aber nur dann, wenn er keine Folgetherapie bekomme? – Das ist doch nicht der richtige Weg.

Vielmehr möchte der Patient sicherlich wissen, was es ihm denn bringt, wenn er in der frühen Phase mit Pomalidomid behandelt wird, anstatt in der Drittlinie mit Pomalidomid behandelt zu werden. Das ist genau diejenige Frage, die hier in der Studie eigentlich auch beantwortet wird: Man sieht nämlich, dass im Kontrollarm fast die Hälfte der Patienten, die eine Folgetherapie bekommen, Pomalidomid

bekommen, natürlich deshalb, weil sie vorher kein Pomalidomid bekommen haben und weil es als Therapieoption zur Verfügung steht. Von daher frage ich mich tatsächlich, welchen inhaltlichen Wert die Adjustierung in dieser Situation haben soll, weil man das, was man eigentlich zeigen möchte, nämlich die Aussage, was Pomalidomid in dieser Situation unter Berücksichtigung aller anderen verfügbaren Therapieoptionen bringt, in Bezug auf die Nutzenbewertung in Frage stellt.

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

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Genau um diese Frage zu beantworten, haben wir ja das adjustierte Modell. Ich will noch einmal einen kleinen Schritt zurückgehen und dann die Frage beantworten.

Bei dem Two-Stage-Modell ging es um folgenden Sachverhalt: Wir haben eine Indikation, bei der die Patienten noch relativ lange überleben. Das heißt, die Patienten bekommen jetzt zur zweiten Linie entweder PVd oder Vd; sie bekommen nach der Progression zugelassene Folgetherapien – da sind wir uns absolut einig. Jetzt ist die Frage, wenn man bis zur finalen Analyse wartet, die dann geplant ist, wenn zwei Drittel der Patienten verstorben sind. Das ist noch eine relativ lange Zeit hin. Die Studie läuft zwar schon fünfeinhalb Jahre oder länger, aber wir müssen halt noch länger warten, weil das Gesamtüberleben – Herr Wörmann hat es ja vorhin auch angesprochen – sehr lang ist. Das heißt, die Patienten haben plötzlich Überlebenszeiten von zehn, zwölf Jahren. Das macht eben auch die Planung solcher Studien schwierig. Daher haben wir überlegt: Jetzt macht man mit dem zweiten Datenschnitt eine Interimsanalyse. Diese Analyse bedeutet, dass man zu einem festen Zeitpunkt schneidet und sich dann anschaut, wie das Überleben bei den Patienten ist, wie die Folgetherapien sind. Das ist genau nicht das, was in der Praxis passiert.

Sie haben die Frage gestellt: Was sagt man denn den Patienten? Den Patienten sagt man das, was im Kontext auch sinnvoll ist, was im gesamten Lauf seines Lebens passiert, das heißt, wie viele Therapien er bis zum Versterben und nicht bis zu einer Interimsanalyse ertragen muss. Genau deswegen wurde dieses Two-Stage-Modell angewendet. Wir schauen uns also sozusagen invers an, was geschähe, wenn keine Folgetherapie angewendet werden würde, wie der relative Effekt zwischen den beiden Behandlungsgruppen wäre, um damit Folgendes zu projizieren: Wenn sowohl im PVd-Arm als auch im Vd-Arm die Patienten die gleiche Chance haben, eine Folgetherapie zu bekommen, man also nicht artifiziell einen Datenschnitt nimmt, was wäre dann der relative Effekt im Gesamtüberleben für diese Patienten?

Das Two-Stage-Modell bietet eben nur diese Möglichkeit an. Deshalb haben wir nicht bei den PVd-Patienten die Folgetherapien sozusagen hinzugerechnet, sondern in beiden Gruppen die Folgetherapien abgezogen. Der relative Effekt sollte ähnlich bleiben, natürlich mit einer gewissen Unsicherheit, sodass wir eine gewisse Projektion auf das machen können, was wir für die finale Analyse erwarten.

Wenn man sich die Kaplan-Meier-Plots anschaut, sieht man, dass sich zum zweiten Datenschnitt die zwei Kaplan-Meier-Kurven wirklich sehr auseinanderdividieren. Das heißt, man sieht den Effekt, dass man länger beobachtet und jetzt Patienten davon profitieren. Dies sah man zum ersten Datenschnitt noch nicht, weil zu diesem Zeitpunkt noch alle Patienten zensiert waren, also zum Zeitpunkt des Datenschnitts eben noch kein Event hatten. Jetzt, mit längerer Nachbeobachtungszeit, sieht man mehr Ereignisse. Man sieht auch, dass die Patienten im PVd-Arm, was die Folgetherapien angeht, aufholen: Zum ersten Datenschnitt hatten wir noch eine Differenz von 22 Prozentpunkten von Patienten, die Folgetherapien bekamen; zum zweiten Datenschnitt sind es nur noch 17 Prozent. Das heißt, die Patienten im PVd-Arm haben, was die Folgetherapien angeht, eben aufgeholt, weil sie schlichtweg die Zeit hatten, das zu tun.

Wenn wir jetzt weiter gehen und noch länger beobachten – dies ist ja genau der Fall –, dann wird sich der Anteil derjenigen Patienten, die Folgetherapien bekommen haben, höchstwahrscheinlich noch weiter annähern und sich auf der anderen Seite der Unterschied im Gesamtüberleben vergrößern, sodass wir insgesamt beim finalen Datenschnitt durchaus erwarten, dass da ein OS-Vorteil, also ein Vorteil im Gesamtüberleben, signifikant herauskommt. Nur haben wir diese Daten derzeit noch nicht.

Diese Patienten überleben offensichtlich relativ lange. Die Studie ist auch relativ neu, das heißt, diejenigen Folgetherapien, die verwendet werden konnten, sind wirklich gute Folgetherapien, nicht nur mit Pomalidomid – es gibt ja auch andere Folgetherapien, die wirklich sehr gut sind –, sodass natürlich auch beide Behandlungsgruppen von diesen Folgetherapien profitieren, aber die Patienten im PVd-Arm eben noch nicht so sehr profitieren konnten, weil einfach die Zeit für die Folgetherapien noch nicht lang genug ist. Deswegen erfolgte die Adjustierung, um eine gewisse Projektion auf die finale Analyse vornehmen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt habe ich Herrn Mayer, Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller.

**Herr Dr. Mayer:** Herr Schwenke, es tut mir leid, so ganz verstanden habe ich Ihre Argumentation nicht. Da haben Sie jetzt ziemlich im Kreis herum geredet. Fakt ist, dass im zweiten Datenschnitt 50 Prozent der Patienten im Vergleichsarm Pomalidomid bekommen haben, aber im Interventionsarm nur 10 Prozent, und es werden im Interventionsarm auch nicht viel mehr werden. Es wird im Kontrollarm mehr werden, dass sie Pomalidomid kriegen. Von daher weiß ich nicht, ob die Spekulation, dass sich die Überlebenszeitkurven auseinander bewegen, gesetzt ist, weil im Endeffekt die anderen Folgetherapien relativ ähnlich sind. Das heißt, sie unterscheiden sich maßgeblich aktuell an der Pomalidomid-Gabe in der nächsten Linie, und da haben wir ja einen Zusatznutzen ausgesprochen. Man geht also davon aus, dass es da wirkt, und da ist Pomalidomid zumindest aktuell der einzige Unterschied, was die Folgetherapien betrifft. Das heißt, dies macht momentan einen Unterschied.

Damit sind wir wieder bei der Argumentation von Herrn Vervölgyi, nämlich bei der Frage: Gebe ich Pomalidomid in der Zweitlinie, oder gebe ich es in der Drittlinie? Das untersucht diese Studie möglicherweise, aber nichts anderes. Also, ganz verstehe ich es nicht; aber ich glaube, das ist auch hoch mathematisch-wissenschaftlich. Da kann ich nicht tiefer einsteigen.

Ursprünglich wollte ich eine andere Frage stellen, nämlich nach Folgendem: Ich kann es fast nicht glauben, dass Sie tatsächlich in einer Studie allen Prüfärzten freigestellt haben, welche Art von Antikoagulation sie geben – so habe ich Sie verstanden, Herr Schwenke –, denn Lenalidomid gibt es schon ganz lange, und die Erfahrungen mit potenziellen thromboembolischen Ereignissen sollten eigentlich auch da sein. Das heißt, es wundert mich, dass die Prophylaxe jedem Einzelnen überlassen ist. Aber Sie können mich nur berichtigen, dass das so ist.

Dann würde ich aber trotzdem gerne wissen, warum die Regionen dann nicht nach Effektmodifikation bezüglich der thromboembolischen Ereignisse untersucht worden sind. Oder gibt es da Welche? Eigentlich müsste ja etwas anschlagen, wenn das Postulat, dass es in Deutschland von uns ganz anders gehandhabt wird als in anderen Ländern, stimmte, wobei ich daran zweifelte, wenn ich sehe, dass Einrichtungen in Europa, Israel, Japan, Kanada, Russland und den USA beteiligt waren. Es haben nicht Südostasien oder Südafrika, sondern wirklich vom Standard her relativ vergleichbare westliche Länder teilgenommen. Das ist jetzt wirklich keine kunterbunte Studie, sondern es gibt meines Erachtens einen hohen Standard der teilnehmenden Länder. Da wundert es mich doch, dass in den anderen Ländern diese thromboembolischen Ereignisse so unterschätzt worden sind.

Wie gesagt, ich wollte einfach noch einmal fragen: a) Gab es wirklich keine Standardprophylaxe? b) Haben wir wirklich keine Effektmodifikation bezüglich Regionen feststellen können, oder wurde sie nicht untersucht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Das habe ich vorhin vergessen zu erwähnen. – Herr Mayer, ich möchte mich zuerst für Ihre Aufmerksamkeit bedanken, dass Sie die konkreten Anteile derjenigen Patienten, die Pomalidomid als eine Substanz in der Folgetherapie bekommen haben, in dem Bericht identifiziert haben. Die Vermutung, dass der Effekt durch Pomalidomid als ein Bestandteil in der nächsten Behandlungslinie getrieben wurde, ist eine reine Spekulation, weil uns keine weitere Analyse vorliegt, inwiefern irgendeine Substanz oder irgendeine Substanzkombination das Gesamtüberleben bei denjenigen Patienten beeinflusst, die Folgetherapie bekommen haben. Wir haben wie in jeder anderen onkologischen Studie diese Übersichtstabelle mit der Verteilung der einzelnen Substanzen erstellt. Aber in der Studie war es so: Der behandelnde Arzt entschied selbst, wann der Patient in welcher Kombination welcher Art von Substanzen die Folgetherapie bekommen sollte. Das ist so patientenindividuell entschieden, dass eine statistische Analyse nach den einzelnen Kombinationen sehr schwierig war. – Dies wollte ich ergänzen.

**Herr Dr. Mayer:** Nur ganz kurz: Aber meines Erachtens ist, wenn es gesetzt ist, dass im Interventionsarm Pomalidomid gerade gegeben wurde und in der Kontrollgruppe kein Pomalidomid gegeben wurde, ist irgendwie die ärztliche Freiheit eingeschränkt. Er hat im Portfolio Pomalidomid als möglich im Kontrollarm nach Progress. Dann ist es, wie die Zahlen auch zeigen, nicht zufällig, dass es 50 Prozent der Patienten im Kontrollarm sind, aber nur 10 Prozent in der Intervention. Sie können nicht abstreiten, dass diese Wahlfreiheit des Arztes durch die Möglichkeit bedingt ist, eine wirksame Substanz noch einzusetzen. Außerdem sprechen Sie aber Ihrer Substanz auch in der Drittlinie die Wirksamkeit ein wenig ab, wenn Sie sagen, es sei danach alles gleich. Das wundert mich ein bisschen.

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

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** In der Tat ist natürlich eine Frage, welche Freiheiten der Arzt in der dritten Linie hat: Welche Therapie kann er noch nehmen? Das ist klar. Nur hat er ja immer noch die Wahl zwischen den anderen vorliegenden Therapien. Allerdings sind dies eben verschiedene Kombinationen; deswegen kann man danach nicht auswerten.

Dazu möchte ich aber noch sagen, dass es für diese Adjustierung und die Frage, ob ein Patient eine Folgetherapie bekommt, nicht erheblich ist, ob er Pomalidomid bekommen kann, weil offensichtlich ja auch 10 Prozent der Patienten im PVd-Arm noch Pomalidomid-Kombinationen in der dritten Linie bekommen konnten. Vielmehr geht es darum, dass es sehr viele sehr gute Therapien gibt, auch in der dritten Linie, unter anderem Kombinationen mit Pomalidomid, aber auch andere.

Die Frage ist: Hatten die Patienten in der Studie zum zweiten Datenschnitt schon Zeit genug, um eine Folgetherapie zu bekommen, damit man einen sauberen Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen ziehen kann? Das ist die eigentliche Frage, zumindest aus unserer Sicht; denn wir wollen ja Folgendes zeigen: Gibt es in der Therapiesequenz Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, was das Gesamtüberleben angeht? Zum Zeitpunkt dieses zweiten Datenschnitts, der Interimsanalyse, ist es eben noch zu früh, um eine finale Aussage treffen zu können.

Was wir sehen, ist dies: Zum zweiten Datenschnitt sieht es deutlich besser aus als zum ersten Datenschnitt. Wir erwarten, dass dies zur finalen Analyse noch besser aussieht, dass da die Signifikanz erreicht wird, so wie es ja auch geplant ist. Derzeit haben wir zum zweiten Datenschnitt ungefähr 280 Todesfälle. Wir erwarten für die finale Analyse 379 Todesfälle, die eingetreten sein müssen, damit man die finale Analyse vornehmen kann. Wir erwarten ebenfalls, dass die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben dann lang genug ist, damit sich die Anteile an Patienten mit Folgetherapien, unabhängig davon, welche Art Kombination es individuell für den Patienten ist, so weit angleichen, dass wir eine Aussage treffen können. Nur darum geht es bei dem Two-Stage-Modell.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich eine ganze Reihe von Wortmeldungen. – Zunächst Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Unabhängig davon, dass ich jetzt nach den Ausführungen auch nicht klüger bin, weil sich der Pomalidomid-Bedarf nicht angleichen kann – er wird nicht gleich werden, auch am Ende nicht –, haben Sie die beiden Fragen bezüglich Antikoagulation noch nicht beantwortet. Die Frage war einerseits: Gab es wirklich keine Vorgaben, im Rahmen der Studie eine definierte Antikoagulation durchzuführen, wurde das wirklich dem Arzt in jedem Zentrum komplett freigelassen? Haben Sie da möglicherweise Auswertungen, wie es dann faktisch gelaufen ist? Und andererseits ist die Frage: Gab es eine Effektmodifikation bezüglich VTE oder thromboembolischer Ereignisse nach Regionen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vogel, bitte. – Dann Herr Einsele.

**Frau Vogel (Celgene):** Es ist korrekt, dass die Thromboseprophylaxe dem behandelnden Arzt überlassen war. Der Grund dafür ist natürlich, dass die Thromboseprophylaxe sehr patientenspezifisch ist. Das heißt, die Thromboseprophylaxe muss anhand des Risikoprofils des Patienten gewählt werden. Es gibt auch internationale Publikationen und Guidelines, die einen Hinweis darauf geben, welche Patienten aufgrund ihres jeweiligen Risikoprofils welche Prophylaxe bekommen sollten. Da dies eben eine sehr patientenindividuelle Entscheidung ist, muss sie dem Arzt überlassen werden und wurde nicht von der Firma vorgeschrieben. Was wir aber gemacht haben, ist eben, als eine Grundvoraussetzung festzulegen, dass alle Patienten, die in den Pvd-Arm eingeschlossen wurden, eine Thromboseprophylaxe erhalten müssen. Aus den Studiendaten sehen wir, dass die mit 70 Prozent häufigste Thromboseprophylaxe Aspirin® war, gefolgt von Heparin. Wir sehen also, die Thromboseprophylaxe wurde gemacht. – Bezüglich der Analyse, Ihrer zweiten Frage, würde ich an meine Kollegin übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu, bitte.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ihre zweite Frage bezieht sich auf die Effektmodifikation nach Region, korrekt?

**Herr Dr. Mayer:** Bezüglich der thromboembolischen Ereignisse.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ja. – Die Subgruppenanalyse wurde in der onkologischen Studie oder in der klinischen Studie im Allgemeinen für die Sicherheitsendpunkte in der Regel nur post hoc definiert; sie wurden nicht a priori definiert. Wir haben in unserem Dossier die Subgruppenanalysen nach Regionen für die unerwünschten Ereignisse, für schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, tödliche unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, durchgeführt. Bei diesen Sicherheitsendpunkten haben wir keinen einzigen signifikanten Interaktions-p-Wert nach Region beobachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Zunächst noch Herr Einsele, danach Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller, Herr Jantschak und Herr Kuhn.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Kurz eine Ergänzung zum Statement von Herrn Wörmann: Bei Patienten, die stärker mit Lenalidomid vorbehandelt sind, reduzieren wir bei etwa 50 Prozent von ihnen Pomalidomid in der Anschlusstherapie.

Das Erste noch einmal zu den thromboembolischen Komplikationen; das wurde hier ja gerade auch noch einmal zu Recht nachgefragt: Sowohl Aspirin®, niedrig dosiert, als auch niedrigmolekulares Heparin ist für die Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen unter IMiDen® zugelassen, so dass es sozusagen der Entscheidung des betreuenden Arztes obliegt, dann festzulegen, ob er eher in Richtung ASS oder eher in Richtung niedermolekulares Heparin votiert. Dabei wird man sicherlich das Risiko einbeziehen, aber ebenso die Compliance des Patienten. Gerade hinsichtlich des Aspirin® hätte ich Bedenken, dass da wahrscheinlich nicht alle Patienten eine komplette Prophylaxe durchgeführt haben.

Außerdem hatten Sie nochmals den Unterschied in den Nebenwirkungen angesprochen. Ein Punkt ist aus meiner Sicht natürlich durchaus, dass die Therapiedauer in beiden Armen unterschiedlich ist. Sie ist im PVD-Arm fast doppelt so lange, und entsprechend muss man davon ausgehen, dass in diesem Arm natürlich auch mehr Komplikationen als in demjenigen Arm auftreten, der sozusagen kürzer appliziert wird.

Das Zweite zum Overall Survival; Sie haben den Punkt speziell angesprochen: Ohne dass wir da irgendwelche komplexen statistischen Methoden heranziehen, ist für mich Folgendes klar: Wenn fast 50 Prozent der Patienten im Kontrollarm danach mit Pomalidomid weiterbehandelt werden, wird das natürlich auch das Ergebnis des Overall Survivals in den beiden Armen etwas verwässern, da Sie ja sozusagen die experimentelle Substanz, die Sie im Kontrollarm nicht haben, dann im Kontrollarm als erste Salvage-Therapie einsetzen.

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

**Herr Dr. Mayer:** Da muss ich noch zwei Punkte zum Letzten sagen: Aber es ist eine zugelassene Therapie in der dritten Linie, die einfach der zweiten Linie nicht zur Verfügung steht. Es ist so, wie Herr Vervölgyi gesagt hat: Wenn ich halt mein Pulver schon früher verschieße, kann ich es später nicht mehr einsetzen, und wenn ich möglicherweise nichts Vergleichbares, gleich Wirksames in der dritten Linie habe, dann ist es halt einfach früher oder später einzusetzen. Ich kann nicht zweimal die gleiche Wirksamkeit postulieren, in der Dritt- und in der Zweitlinie, wenn ich es nur einmal einsetzen kann.

(Zustimmung von Herrn Prof. Dr. Einsele [UKW/DSMM])

Das Erste habe ich jetzt ganz vergessen: Da hatten Sie bezüglich der Nebenwirkungen – –

(Herr Prof. Dr. Einsele [UKW/DSMM]: Dass Sie die doppelte Dauer oder fast die doppelte Dauer noch haben!)

– Genau, eine Time-to-Event-Analyse. Wir machen die Nebenwirkungen time-to-event; das heißt, es ist praktisch zeitadjustiert. Das wirkt sich also diesbezüglich nicht aus.

(Herr Prof. Dr. Einsele [UKW/DSMM]: Okay, ja!)

Wir machen keine bloßen Raten nach Zeitpunkt, sondern tatsächlich adjustiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Vielleicht darf ich noch einmal den ersten Punkt adressieren: Wir erleben ja im Myelom permanente Veränderung, und Substanzen, die bisher in der zweiten Linie waren, gehen jetzt in die erste Linie. Von daher ist es auch konsequent, dass das Pomalidomid, das bisher in der dritten Linie war, jetzt in die zweite Linie geht. Wie ich vorhin schon einmal betont habe, sehen wir inzwischen Patienten, die allesamt mit Lenalidomid vorbehandelt sind, die zum Teil jetzt auch in den neuen Studien Antikörper bekommen. Entsprechend muss natürlich eine Substanz, die bisher in der dritten Linie war, jetzt in die zweite Linie rücken, um letztendlich den Patienten nochmal gute Therapieangebote machen zu können.

Gerade diejenigen Patienten, die eben unter einer solchen Therapie wie Lenalidomid plus Velcade®, plus Dexamethason oder auch unter zusätzlicher Gabe eines Antikörpers wieder progredient werden, haben häufig sehr aggressive Myelome, für die wir dann wirklich Kombinationstherapien brauchen. Hier sehe ich das PVD als eine der wirklich sehr wichtigen Zweitlinientherapien, und dafür ist die Substanz in dieser Studie ja auch getestet worden. Diese Studie bildet also letztendlich die Versorgungsrealität zunehmend nach, dass wir immer mehr der Substanzen, die bisher in der zweiten Linie waren, in die erste Linie rücken. Von daher ist es aus meiner Sicht absolut konsequent, dass wir Drittlinienregime jetzt in die zweite Linie vorziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller, Herrn Jantschak und Herrn Kuhn. – Frau Wenzel, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte jetzt eigentlich auch noch einmal auf diese Frage eingehen. Sie haben gesagt, Lenalidomid wird jetzt in der Erstlinie offensichtlich fast überall im Rahmen des VRd-Schemas eingesetzt. Darin ist aber auch Bortezomib enthalten, was sich dann hier wiederholt. Auch Bortezomib als Folgetherapie kann ja ein Problem darstellen.

Die andere Sache ist: Wir haben ja in der Zweitlinie schon eine relativ große Auswahl an anderen Kombinationen, zum Beispiel auch mit Carfilzomib.

Eine dritte Frage stellt sich natürlich schon: Für die Patienten ist ja nach der Zweitlinie nicht Schluss; dann kommen sie in die Drittlinie. Wenn Pomalidomid in der Zweitlinie schon verwendet wird, was bleibt dann jetzt in der Drittlinie an wirksamen Möglichkeiten? Da haben wir die Antikörper, dann haben wir Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid. Was ist denn dann in der Drittlinie noch übrig? Ich kann mir vorstellen, dass das eine klinisch sehr schwierige Frage ist: Wo setze ich jetzt Pomalidomid ein? Wenn ich mir die Auswahlmöglichkeiten in der Zweitlinie anschau, dann sehe ich da noch eine ziemlich große Auswahl und könnte mir vorstellen, dass es vielleicht doch sinnvoller ist, das Pomalidomid für die Drittlinie aufzusparen. Es kommt ja ein relativ hoher Anteil noch in die Drittlinie.

(Herr Prof. Dr. Einsele [UKW/DSMM]: Darf ich direkt antworten?)

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Zunächst einmal zu Ihrer ersten Frage, Revlimid®/Velcade® bereits in der Erstlinientherapie. Das ist völlig richtig. Insbesondere bei den jüngeren Patienten in den Transplantationsverfahren werden Regime eingesetzt, die Velcade® und Revlimid® enthalten. Es ist häufig aber so, dass das Velcade® und das Revlimid® mehr in der Induktionstherapie eingesetzt werden, anschließend wird die Stammzelltransplantation durchgeführt, und danach kommt die Erhaltungstherapie mit Revlimid®. Das unmittelbare Problem ist also, dass der Patient unter dem Revlimid® dann progredient wird. Das heißt, er ist Lenalidomid-refraktär, Bortezomib-exponiert, aber häufig noch nicht -refraktär. Von daher ist natürlich eine Kombination, innerhalb derer ich ein neues

IMiD® mit dem Velcade® kombiniere, eine sehr interessante Option für diese Patienten, die ihren Progress sozusagen unter Lenalidomid-Erhaltungstherapie erleiden.

Hinsichtlich Ihrer zweiten Frage, was die therapeutischen Optionen anbetrifft, stimme ich Ihnen zu. Da gibt es natürlich auch andere, sehr spannende und sehr wirksame Kombinationen, die in der Zweit- und Drittlinientherapie eingesetzt werden können. Aber wir haben sehr heterogene Patienten, wir haben Patienten mit sehr unterschiedlicher Komorbidität, und es ist einfach angenehm, verschiedene Optionen für diese Patienten anbieten zu können. Pomalidomid/Velcade®/Dexamethason ist eine Kombination, die aus meiner Sicht von der Tolerabilität sehr gut ist und die natürlich überwiegend bis auf die subkutane Applikation eine sehr angenehme Therapie ist.

Mit Ihrer Frage, wie das letztendlich der Kollege mit der Fülle der inzwischen vorhandenen therapeutischen Optionen macht, haben Sie sozusagen ins Schwarze getroffen: Es wird beim Myelom tatsächlich auf der einen Seite zunehmend schwieriger, auf der anderen Seite natürlich auch schön und für den Patienten gut, dass wir verschiedene therapeutische Optionen haben. Das Gremium hier beschäftigt sich ja in den letzten Jahren zunehmend mit dem multiplen Myelom und hat miterlebt, wie viel Innovationspotenzial hier vorhanden ist. Ich gehe davon aus und hätte von daher auch nicht die Sorge, dass man irgendwo das therapeutische Potenzial erschöpft. Es sieht so aus, als ob die Pipeline weiterhin gut gefüllt ist und erfreulicherweise viele neue Therapieoptionen für unsere Myelompatienten verfügbar werden. Das hat auch dazu geführt – ich habe es in meinem Eingangsstatement gesagt –, dass sich die Prognose des Myelompatienten in den letzten Jahren dramatisch verbessert hat. Als wir damals anfangen, uns mit dem Myelom zu beschäftigen, lag das mittlere Überleben bei zwei bis drei Jahren. Inzwischen haben wir bei jüngeren Patienten eine Überlebenszeit von mindestens zwölf Jahren, und wir haben einen kleinen Teil von Patienten, die wir inzwischen heilen können. Das sind also durchaus tolle Erfolge, die sicherlich auch mit den neuen Substanzen in Zusammenhang zu bringen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung Professor Wörmann, dann Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz konkret: 71 Prozent der Patienten in der Studie hatten Bortezomib zuvor bekommen. Das heißt, das Regime funktioniert mit dieser sehr hohen Remissionsrate auch bei den Bortezomib-vorbehandelten Patienten; so waren die Zahlen hier. Ja, Carfilzomib ist eine Alternative. Wir nehmen aber zunehmend die Cardiotoxizität dieser Substanz wahr. Insofern haben wir durchaus deutlichen Bedarf in der Zweitlinientherapie.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Meine Nachfrage dann: Was macht man nun in der Drittlinie? Wir haben hier folgende Situation: Im Vergleichsarm bekamen in der Folgetherapie 50 Prozent Pomalidomid; es scheint da doch eine sehr prominente Rolle zu spielen. Ist das jetzt etwas, was in dieser Studie so ist, oder findet sich das so im Behandlungsalltag auch wieder, und würde das Pomalidomid da jetzt nicht noch eine Lücke reißen, wenn Sie es jetzt schon in der Zweitlinie einsetzen? Das habe ich noch nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Also fange ich inhaltlich an: Das liegt natürlich nur am G-BA, weil Sie das Pomalidomid so gut bewertet haben. Deswegen ist es so populär geworden.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist es gut, Herr Wörmann,

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das kommt gut an, danke.

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt die hinreichende Beleidigung des Tages; nun ist es okay.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Also, es ist hochwirksam, ohne jede Frage. Trotzdem: Sie haben die anderen auch bewertet, Sie haben Ixazomid bewertet, Sie haben Elotuzumab bewertet, Sie haben Daratumumab hier bewertet – das sind schon mindestens drei –, Sie haben Panobinostat, Sie haben vier, die danach kommen, die alle hinsichtlich Überlebenszeitverlängerung wirksam sind. Die Angst, dass wir in der dritten Linie nichts mehr haben, ist ganz konkret nicht da. Trotzdem geht es, wenn Sie heute einen Patienten mit Myelom haben – wir reden ja auch über Leute über 75 –, nicht an, ihm zu sagen, man gebe ihm Pomalidomid, die Tablette, deshalb nicht, damit er in der Drittlinientherapie, also wenn er dann über 80 ist, noch etwas habe. Das kommt nicht so gut an bei den Patienten, die ja auch untereinander sprechen. Also, so denken wir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Herrn Jantschak und Herrn Kuhn.

**Frau Dr. Müller:** Ich will noch einmal auf den Punkt zurückkommen, den meine Kollegin Frau Wenzel-Seifert, Herr Mayer und auch Herr Vervölgyi ansprachen und den Sie eben auch diskutiert haben: Einsatz von Pomalidomid früher, in dieser Kombination jetzt, die auch in der zweiten, der dritten und der vierten Linie zugelassen wäre, oder die alte Zweifachkombi in der Drittlinie. Da komme ich nochmals auf das Overall Survival zurück, auf das, was Sie, Herr Schwenke, eben ausgeführt haben.

Sie gehen ja davon aus, dass es einen Benefit gibt. Das wollen Sie mit Hilfe der Adjustierung zeigen, indem Sie den Effekt der Drittlinien-Pomalidomidgabe bei ungefähr 50 Prozent herausrechnen. Nun habe ich das so verstanden, dass die Methode, die Sie anwenden – bitte korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist – sozusagen eine Sonderform des Rank preserving structural failure time Models ist. Diese Methode hat als eine der beiden zentralen Annahmen – ich würde sagen, als die zentrale Annahme –, dass der Therapieeffekt vom Zeitpunkt des Einsatzes unabhängig ist. Das heißt, Sie adjustieren unter der Annahme, dass es unabhängig ist vom Zeitpunkt des Einsatzes, Second oder Third Line, um zu zeigen, dass es einen Benefit hat, wenn man es in der früheren Linie einsetzt. Darin, wie Sie das damit zeigen wollen, kann ich nicht richtig folgen.

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

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** In der Tat ist es so, dass wir uns nicht explizit Pomalidomid in der dritten Linie anschauen. Uns geht es um Folgendes: Wenn man sich die Interimsanalyse anschaut, also den zweiten Datenschnitt, so hatten die Patienten in der Studie im PVd-Arm oder hatte ein nicht so großer Anteil dieser Patienten eben noch nicht die Zeit, die Folgetherapie zu bekommen, und zwar eine effektive Myelom-Folgetherapie, so muss ich dazu sagen. Es geht nicht um Pomalidomid; es geht ganz generell darum, dass Patienten eine Folgetherapie bekommen.

Nun besteht folgende Situation: Im Kontrollarm trat die Progression nach ungefähr sieben Monaten ein, und nach im Median etwa acht Monaten haben die Patienten mit einer Folgetherapie gestartet. Im PVd-Arm war es aber so, dass die Patienten die Progression im Median erst nach elf Monaten hatten, also deutlich später, und dann auch noch deutlich später mit der Folgetherapie starten konnten.

Dies bedeutet: Wir haben hier eine sehr deutliche Verschiebung. Viele Patienten im PVd-Arm hatten zum zweiten Datenschnitt noch gar nicht die Möglichkeit, eine Folgetherapie zu bekommen, oder haben noch keine bekommen.

Jetzt ist die Frage: Was passiert zur finalen Analyse? Das ist ja dasjenige, was den Patienten nach hinten heraus interessiert: Wie viel Gesamtüberlebensvorteil wird er haben? Wir haben jetzt Folgendes gemacht: Wir haben versucht, eine Projektion zu schaffen, also zu schauen, dass unter der Annahme, dass alle Patienten keine Folgetherapie haben, der relative Effekt so ist, als wenn alle Patienten die Chance hatten, eine Folgetherapie zu bekommen. Das ist die Projektion, die wir machen. Wenn wir das tun und die Folgetherapien in beiden Studienarmen herausrechnen, also die Effekte der Folgetherapien – nicht Pomalidomid, sondern alle Myelom-Folgetherapien –, wenn wir diese Effekte herausrechnen und uns dann anschauen, wie der relative Effekt im Gesamtüberleben ist, dann erwarten wir, dass dies ungefähr mit dem übereinstimmt, was sich zeigen wird, wenn wir die finale Analyse machen, wenn auch die PVd-Patienten die Möglichkeit hatten, irgendeine Myelom-Folgetherapie zu bekommen – um es noch einmal klar zu sagen: irgendeine. Wir haben es ja eben gehört: Es gibt eine ganze Reihe von Folgetherapien, die möglich sind. Natürlich sind die Folgetherapien immer patientenindividuell.

Es geht bei dieser Adjustierung aber nur darum, danach zu schauen, wie viel Effekt die Folgetherapie bewirkt und welchen Vorteil wir für die PVd-Patienten noch erwarten können, wenn sie die Folgetherapien auch noch bekommen können, um da einfach einen fairen Vergleich zu haben; denn die Patienten im PVd-Arm bekommen ja auch noch die Folgetherapien. Es ist ja nicht so, dass sie nichts mehr bekommen, sondern sie bekommen, wenn sie lang genug überleben, eine Folgetherapie. Der Effekt der Folgetherapie, der auch noch da ist, kommt noch zu dem Gesamtüberleben hinzu. Das gilt für beide Studienarme, sodass wir insgesamt durch die Adjustierung abschätzen wollen, wie das Gesamtüberleben am Ende aussieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ergänzend Herr Professor Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Wir von den Myelomexperten weltweit treffen uns jedes Jahr, um sozusagen diejenigen Themen zu definieren, die für die Myelompatienten hoch relevant sind. Das Thema, was absolut von allen internationalen Experten derzeit als das Hauptthema gesehen wird, ist: Wie behandle ich einen Lenalidomid-refraktären Patienten? Man muss Folgendes klar sagen, egal, wie die Studie jetzt läuft; man kann dies interpretieren, wie man will: Es ist die erste Studie, die 100 Prozent Patienten, die Lenalidomid-exponiert waren, eingeschlossen hat, 70 Prozent refraktäre Patienten. Von daher, so muss ich klar sagen, ist das eine Therapieoption für Patienten, die wir zunehmend jetzt in der zweiten Linie sehen. Von daher ist es aus meiner Sicht, nachdem wir andere Optionen diskutiert haben, eine wichtige Therapieoption für Patienten in der zweiten Linie, und dies wird international so gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, dann Herr Kuhn und Herr Verölgyi.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Rückfrage an Herrn Wörmann. Sie hatten erwähnt, dass in der Studie 71 Prozent der Patienten mit Bortezomib vorbehandelt waren. Da stellt sich mir folgende Frage: Ist denn für dieses Kollektiv ein Vergleichsarm mit Bortezomib/Dexamethason eigentlich der adäquate Vergleich?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Insgesamt war das ja eine bunte Vorgruppe. Ich hatte die 71 Prozent herausgenommen, weil die Frage von Frau Wenzel-Seifert war, ob Bortezomib überhaupt sinnvoll ist. Ja, grundsätzlich ist das, glaube ich, ein gängiger Standard. Viele Patienten sind anders angekommen, einige haben Bortezomib vorher bekommen und sind dann bis zur Drittlinientherapie hiermit behandelt worden, also auch Patienten, die zwischendurch zwei andere Linien bekommen haben. Wir wissen, dass viele auf Bortezomib gut ansprechen und es gut verträglich ist. Ja, ich finde das angemessen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Noch einmal eine Nachfrage dazu, und zwar: Herr Einsele hat ja differenziert, dass dann, wenn die Kombination Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason gegeben wurde, Patienten Lenalidomid-refraktär und Bortezomib-exponiert seien. Wie kann man das auseinanderhalten? Wie kann sichergestellt werden, dass da nicht auch eine Refraktärität auf Bortezomib vorliegt?

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Gute Frage; das habe ich wahrscheinlich nicht ausreichend ausgeführt. Es ist häufig so, dass der Patient zu Beginn seiner Therapie mit Velcade® anbehandelt wird. Dann kommt die Transplantation, oder es kommt eine Erhaltungstherapie. Das heißt, zu Beginn seiner Therapie wird er Velcade® als Therapieoption erhalten und sehr wahrscheinlich darauf ansprechen. Dann stoppt man mit dieser Therapie, und er wird auf andere Therapielinien oder andere Therapieoptionen gesetzt. Das heißt, er hat Bortezomib erhalten, er ist aber nicht refraktär.

Im Unterschied dazu hat der Patient Lenalidomid dauerhaft nach der Therapie und erleidet sehr häufig – das ist die Situation, die wir heutzutage sehen – unter der laufenden Lenalidomidtherapie seinen Progress. Dies bezeichnet man als Refraktärität gegenüber Lenalidomid. Deshalb macht es dann keinen Sinn, ihn nochmals mit Lenalidomid zu behandeln, während die Behandlung mit Bortezomib weit zurückliegt und initial ja erfolgreich war, sodass man postulieren kann: Diese Re-Exposition wird wieder eine erfolgreiche Therapie für den Patienten sein.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Wie groß sind diese beiden Gruppen, einerseits Stammzelltherapie-geeignete Patienten und andererseits Patienten, die ohne Stammzelltransplantation mit der Dreifachkombi oder auch mit Daratumumab behandelt werden?

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Also, bei Transplantation würde ich sagen, etwa 30 Prozent der Patienten; 70 Prozent werden nicht transplantiert werden. Bei den nicht-transplantierten Patienten wird die Therapie so aussehen, dass sie auch mit Velcade® und häufig zusätzlich mit Revlimid® anbehandelt werden, weil VRd inzwischen für die älteren Patienten in Deutschland akzeptiert ist. Man wird aber das Velcade® nicht dauerhaft fortführen und wird dann auch dort ähnlich wie beim transplantierten Patienten vorgehen, wird das Velcade® stoppen und ihn auf einer Erhaltungstherapie mit Revlimid® belassen, sodass die Situation sehr vergleichbar zu den jüngeren transplantationsfähigen Patienten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Einsele. – Herr Kuhn, dann Herr Vervölgyi.

**Herr Kuhn:** Ich habe insgesamt zwei Fragen. Eine Frage knüpft an den gerade von Herrn Jantschak angesprochenen Punkt an: Laut Baseline-Charakteristika waren in der Studie auch 11,5 Prozent der

Patienten Bortezomib-refraktär und wurden trotzdem im Vergleichsarm mit Bortezomib/Dexamethason behandelt. An den pU gerichtet: Können Sie das noch einmal kurz erläutern?

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

**Frau Vogel (Celgene):** Es ist korrekt, dass auch Bortezomib-refraktäre Patienten eingeschlossen wurden. Es ist aber wichtig, zu unterscheiden, dass diejenigen Patienten, die auf eine maximale Dosierung von Bortezomib refraktär waren, also auf die zweimal wöchentliche Gabe, nicht eingeschlossen wurden. Das heißt, die Definition der Bortezomib-refraktären Patienten lautet: Es sind Patienten, die unter der einmal wöchentlichen Gabe refraktär waren. Entsprechend wurden diese Patienten auch in die Studie eingeschlossen.

Ich möchte zusätzlich erwähnen, dass auch eine Analyse spezifisch für Patienten in der zweiten Therapielinie gemacht und dabei der Einfluss von vorhergehendem Bortezomib auf das PFS, auf die Gesamtansprechrate untersucht wurde. Wir haben gesehen, dass hier kein Unterschied vorliegt. Das heißt, es ist vergleichbar, ob man Pvd und auch Vd bei Patienten einsetzt, die vorher bereits mit Bortezomib behandelt wurden oder nicht. Eingeschlossen in diese Analyse waren eben auch diese Bortezomib-refraktären Patienten. Zusätzlich hat man auch geschaut, ob es, wenn man diese Patienten zusätzlich ausschließen würde, noch einmal einen Unterschied gäbe: Es gab keinen Unterschied.

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

**Herr Kuhn:** Keine Nachfrage, sondern noch eine zweite Frage, eigentlich eher zulassungsrechtlich. Es gab am 27. August 2019 die Zulassung für die Bristol-Myers Squibb Pharma eEG, die ja auch anwesend ist, für die Kombinationstherapie aus Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason, also eine neue Dreifachkombination. Ich vermute, davon haben auch Sie als Celgene Kenntnis. Meine Frage ist, wann denn die Fachinformation von Pomalidomid entsprechend angepasst wird, also um die Dosierung und das neue Anwendungsgebiet in Kombination mit Elotuzumab erweitert wird. Haben Sie da schon Timelines?

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

**Frau Vogel (Celgene):** Grundsätzlich war es in der Vergangenheit so, dass dann, wenn andere Kombinationen zum Beispiel mit Lenalidomid zugelassen wurden, beispielsweise KRd, diese Kombination nicht in der Lenalidomid-Fachinformation abgebildet wird. Das heißt, auch hier mit der Zulassung von EPd gehen wir nicht davon aus, dass die Pomalidomid-Fachinformation angepasst wird.

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

**Herr Kuhn:** Das erscheint mir jetzt etwas komisch. Sie sind ja laut § 11a Arzneimittelgesetz dazu verpflichtet, ihre Fachinformation auf dem aktuellen Stand zu halten, und ich ginge schon davon aus, dass eine neue Kombination einschließlich der Dosierungsvorschriften einen neuen wissenschaftlichen Datenstand darstellt. Insofern frage ich mich durchaus, wie man diese Vogel-Strauß-Politik betreiben kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Briswalter kurz dazu. Das ist für die Nutzenbewertung meines Erachtens nicht so relevant; aber gut, dass wir darüber gesprochen haben.

**Frau Briswalter (Celgene):** Ich bin jetzt kein Zulassungsexperte, aber wie meine Kollegin Frau Vogel sagte, hat das in der Vergangenheit nie stattgefunden, und zwar nicht nur nicht bei uns, sondern auch

nicht bei anderen Herstellern. Nach meinem Kenntnisstand hat das rechtliche Gründe: Wir sind nicht der Zulassungsinhaber dieser Kombinationstherapie: Wir können nicht auf die Daten von Bristol-Myers Squibb zugreifen, und damit können wir diese Daten auch nicht in unserer Fachinformation verankern. Das ist keine Vogel-Strauß-Politik, sondern es hat einfach rechtliche Hintergründe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt haben wir Herrn Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine letzte Frage zu dem, was gerade Frau Müller gefragt hat, nämlich zu den Annahmen im RPFST-Modell. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe – ich versuche schon die ganze Zeit, das nachzuvollziehen –, so versuchen Sie die Folgetherapien herauszurechnen, um dann eine Projektion zu machen, wenn alle Patienten die Chance hatten, eine Folgetherapie zu haben. So habe ich das zumindest mitgenommen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts, so Ihre Argumentation, hatten im Pomalidomid-Arm noch nicht alle die Chance, eine Folgetherapie zu bekommen, was heißt, dass sie nicht von den Folgetherapien profitieren können. Das heißt aber doch eigentlich: Die Patienten sind im Pomalidomid-Arm zu der Zeit des Datenschnitts noch unter Pomalidomid-Behandlung, also unter einer wirksamen Behandlung.

Ich verstehe immer noch nicht genau, was nun das Ziel der Auswertung sein soll, wenn doch eigentlich zu einem Datenschnitt alle Patienten in Behandlung sind. Es ist ja nicht so, dass ein Anteil der Patienten irgendwie aus der Behandlung herausgenommen wird oder denen nichts mehr gegeben wird, sondern sie sind alle unter einer Behandlung gegen das multiple Myelom, in dem einen Arm entsprechend den Therapiesequenzen, die man so gibt, und in dem anderen entweder noch auch unter der Therapiesequenz, die man so gibt, oder noch unter dem Pomalidomid. Deswegen erschließt sich mir das immer noch nicht so ganz, unabhängig davon, ob es inhaltlich sachgerecht ist, das überhaupt zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich möchte zu Ihrem Statement einen Punkt kommentieren. Sie haben auch erwähnt, dass nicht alle Patienten in dem PVd-Arm eine Folgetherapie benötigen. Das ist selbstverständlich, weil PVd so wirksam ist, dass die Patienten natürlich nicht so früh und so häufig Folgetherapien benötigen. Die Qualität des Modells – Sie haben kurz über die Annahme gesprochen – haben wir natürlich auch durch verschiedene Sensitivitätsanalysen im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme gewährleistet. Wir haben nachgewiesen, dass der Effekt vom PVd, wenn man dieses Gesamtüberleben, das durch die Folgetherapie verlängert wurde, adjustiert, in allen Analysen ohne Ausnahme konsistent ist. Deswegen ist unser Fazit: Das Modell ist aus unserer Sicht ein valides Modell, um eine valide Aussage zu dem tatsächlichen Gesamtüberlebenseffekt in dem jetzigen Zeitpunkt treffen zu können.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, aber es ist doch trotzdem so, dass man eben dadurch, dass man die Folgetherapien herausrechnet, quasi den Pomalidomid-Arm bevorteilt, weil der natürlich länger unter Behandlung und länger unter Risiko steht und dadurch auch mehr Überlebenszeit eingeht als im Vergleichsarm, und zwar dadurch, dass ich an der einen Stelle quasi mehr Therapiezeit mit effektiven Therapien herausnehme als an der anderen. Also, es erschließt sich mir immer noch nicht. Es ist doch dann trotzdem eine Bevorteilung des Pomalidomids. Das ist doch nicht anders möglich.

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

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Letztendlich geht es insgesamt darum, dass dann, wenn Patienten eine Progression haben und eine Folgetherapie benötigen, die Prognose für diese Patienten schlechter wird. Das sehen wir bei allen onkologischen Indikationen: Je mehr Progression vorliegen, je mehr Folgetherapien nötig sind, desto schlechter geht es dem Patienten, desto schlechter ist auch die Prognose. Das ist letztendlich das, was wir bei der ITT-Analyse auch schon sehen. Wir sehen da durchaus den Unterschied von zehn Monaten im medianen Überleben.

Die Analyse soll Folgendes bezwecken: Wenn man eben nicht bis zu einem starren Zeitpunkt guckt, der zweiten Interimsanalyse, dem zweiten Datenschnitt, sondern den Patienten wirklich nachverfolgt bis zum Tod – auch die finale Analyse ist natürlich nur ein Zwischenschritt –, so werden sich aber immerhin die Anteile der Patienten mit Folgetherapie angleichen. Wenn man sich das anschaut, dann will man eben nicht Pomalidomid bevorzugen; das sehe ich hier in der Tat überhaupt nicht. Es geht darum: Patienten haben eine schlechtere Prognose, je öfter ein Progress passiert. Das heißt, je weiter man den Progress hinausschieben kann, umso besser.

Ich habe auch von den Medizinern gelernt, dass in diesem Fall das Ansprechen auf die PVd so tief ist, dass die Folgetherapie eben nicht direkt angrenzend erfolgen muss, so wie es im Vd-Arm passiert, sondern man dem Patienten vielmehr eine Therapiepause gönnen kann. Das sehen wir eben auch in den Daten, in den Zahlen. Das heißt, die Patienten starten auch später mit der Folgetherapie; trotzdem haben sie noch den Überlebensvorteil in der ITT-Population. Die Analyse, die wir gemacht haben, ist genau dafür gedacht, um auf die finale Analyse zu projizieren. Dann werden die meisten Patienten auch im PVd-Arm schon die Möglichkeit gehabt haben, irgendeine Folgetherapie zu bekommen. Die Frage ist: Wie wird dann höchstwahrscheinlich oder mit ziemlicher Sicherheit das Ergebnis für das Gesamtüberleben aussehen? Deswegen machen wir die Adjustierung, um zu schauen: Haben wir eine Chance, noch Überleben zeigen zu können? Wenn wir uns das anschauen, dann kommen wir zu dem Ergebnis: Ja, die Chance ist sehr hoch. So ist die Studie ja auch gepowert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt noch drei Fragen, von Herrn Eyding, Frau Müller und Frau Holtkamp. Mich würde nur noch Folgendes interessieren, weil wir ja jetzt mehrfach über die finale Analyse gesprochen haben: Die EMA hat hierzu bis zum 30. September 2021 um Datenvorlage bei 379 Ereignissen gebeten. Wie sieht es hier mit der Zeitplanung aus? Liegen wir da in dieser Range, oder gibt es da irgendwelche Abweichungen? Das frage ich aber nur so am Rande. – Herr Eyding als Erster.

**Herr Eyding:** Ich habe noch eine methodische Rückfrage, ebenfalls zu der Adjustierung. Wenn ich es richtig verstanden habe, gehen in diesem Modell nur die gestorbenen Patienten ein, die eine Adjustierung bewirken; ansonsten könnte ich ja gar nicht adjustieren. Es geht hier um die Verschiebung der Überlebenszeit. Ist das richtig?

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Prinzipiell gehen alle Patienten ein, aber man schaut sich natürlich diejenigen an, die verstorben sind, und schaut sich da an, wie der Effekt der Folgetherapie ist.

**Herr Eyding:** Das heißt, die Adjustierung beruht ausschließlich auf den gestorbenen Patienten. – Vielleicht können Sie noch sagen, wie viele von diesen gestorbenen Patienten keine Folgetherapie hatten und in welcher Weise dies in den beiden Armen unterschiedlich ist. Ich würde davon ausgehen, dass fast alle Patienten, die gestorben sind, auch eine Folgetherapie bekommen haben, weil sie einen Progress erlitten haben und dann irgendwann eben trotz der Folgetherapie verstorben sind. Aber man lässt sie ja nicht unbehandelt. Ist das richtig?

(Zustimmung von Herrn Dr. Schwenke [Celgene])

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet? Nicken können wir nicht protokollieren.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Fragen werden zwar kurz, knapp und präzise gestellt, aber sie sollten schon verbalisiert beantwortet sein.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Das mache ich doch.

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

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Alle Patienten, die noch eine Folgetherapie bekommen konnten, haben eine bekommen, in der Tat. Aber es gibt natürlich auch Ereignisse, wo für das progressionsfreie Überleben das Ereignis eben nicht Progression ist, sondern Tod. Auch solche Patienten gab es.

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

**Herr Eyding:** Noch eine Rückfrage. Die Frage war: Wie viele von den gestorbenen Patienten, die tatsächlich zur Adjustierung beigetragen haben, hatten keine Folgetherapie? Ich schätze, dass es sehr wenige sind.

Unabhängig davon, dass ich diese Adjustierung auch insgesamt vom Ansatz her für völlig falsch halte, da etwas zu machen: Wenn man die Adjustierung macht, muss man das auch richtig machen. Eine Voraussetzung ist auch das No Unmeasured Confounding, das man hier ansetzen muss. Das ist für mich schon dadurch fragwürdig, dass Sie tatsächlich bei den progredierte Patienten im Pomalidomid-Arm etwas weniger Folgetherapien haben; aus irgendwelchen Gründen bekommen sie später etwas, vielleicht, weil sie sich von Toxizitäten erholen müssen oder was auch immer. Dieses Confounding können Sie in der Analyse überhaupt nicht kontrollieren. Der Ansatz, die Folgetherapien noch herauszurechnen, die möglicherweise in den beiden Armen irgendwie in einer ähnlichen Frequenz erfolgt sind, ist dann irgendwie völlig überflüssig. Aber der Punkt ist eben: Das hängt ein bisschen daran, wie viele Patienten von denen, die gestorben sind, eigentlich gar keine Folgetherapie hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Zu Ihrer ersten Frage, wie viele verstorbene Patienten trotz Progression keine Folgetherapie bekommen haben: Wir haben in unserem Dossier und auch in der Stellungnahme mit der größten Transparenz die Zahlen belegt. Es gibt in beiden Therapiearmen über 80 Prozent der Patienten, die aufgrund von Progression Folgetherapie bekommen haben. Das beantwortet vielleicht Ihre Frage nicht direkt, aber man kann schon umgekehrt rechnen, wie viele Patienten das sind.

Zu Ihrem zweiten Punkt bezüglich der Annahme: Uns ist bewusst, dass es diese Annahme gibt; dies ist eine sehr wichtige Annahme für das Two-Stage-Modell. Diese Annahme kann man in der klinischen Studie oder, besser gesagt, in der klinischen Praxis sehr schwer überprüfen. Dies hat die EMA auch in einem Diskussionspapier zu den statistischen Estimates in der klinischen Studie ganz konkret diskutiert, weil die Entscheidung zu dem Startpunkt, zu dem Ausgangszeitpunkt und natürlich auch zu Art und Kombination der Folgetherapie sehr subjektiv durch den behandelnden Arzt erfolgte. Eben deswegen, weil man das schwer überprüfen kann, haben wir diese Annahme nicht so konkret überprüft. Nichtsdestotrotz haben wir die Qualität dieses Two-Stage-Modells mit verschiedenen Sensitivi-

tätsanalysen überprüft. Wie ich vorher schon aufgeführt habe, zeigen alle Sensitivitätsanalysen ohne Ausnahme große, starke Effekte. – Danke schön.

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

**Frau Dr. Müller:** Herr Schwenke, ich habe heute teilweise Probleme, Ihnen zu folgen. Sie haben eben ausgeführt, dass Sie unter anderem oder primär deshalb hätten adjustieren müssen, da eine frühere Folgetherapie ein Nachteil für die Patienten im Outcome wäre. So haben Sie das ja begründet, wenn ich das richtig verstanden habe. Jetzt ist meine Frage: Wenn das so ist, dann müsste man doch aus meiner Sicht gar nicht mehr adjustieren, weil genau das die Frage ist. Der frühere Einsatz von Pomalidomid müsste ja dann einen Benefit zeigen, weil die Patienten einen späteren Progress haben und deshalb die Folgetherapie später bekommen. Also, ich kann im Moment nicht so ganz folgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das, was Sie gerade gesagt haben, Frau Müller, macht meines Erachtens das Verständnisproblem bei vielen aus. Aber Herr Schwenke wird uns das jetzt nochmals erklären.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Ich versuche es zumindest.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei wir es schon dreimal probiert haben. Also, beim vierten Mal sollten wir dann aufhören.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Ja, ich versuche einfach einen anderen Ansatz, okay?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, probieren Sie es mal.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** In der Tat, bei der Adjustierung schauen wir uns nicht an, wann die Folgetherapie stattfindet. Wir schauen uns nicht an, welche Folgetherapie es ist. Wir schauen uns nur an: Hat der Patient Folgetherapien gehabt, ja oder nein? Das ist für uns die zentrale Frage. Es geht also wirklich nicht darum, ob er direkt eine Folgetherapie bekommen hat oder nicht, sondern darum, ob er schon die Chance hatte, im Rahmen der Beobachtungszeit eine Folgetherapie zu bekommen.

Wie wir schon diskutiert haben, gibt es deutlich mehr Patienten im Kontrollarm, die schon eine Folgetherapie bekommen konnten und bekommen haben, ganz einfach deshalb, weil sie relativ früh einen Progress hatten und die Folgetherapie dann auch relativ zeitig danach beginnt. Im PVD-Arm sind die Patienten relativ lange progressionsfrei, und sie müssen dann auch – da muss ich Ihnen widersprechen, Herr Eyding – nicht aufgrund der Toxizitäten, sondern weil das Ansprechen so tief ist, die Folgetherapie nicht direkt danach bekommen. Vielmehr kann man eine gewisse Therapiepause machen.

Insgesamt haben die Patienten zum zweiten Datenschnitt – dies ist meines Erachtens wichtig – eben nicht so häufig eine Folgetherapie bekommen wie diejenigen in der Kontrollgruppe. Sie werden aber diese Therapien mit höchster Sicherheit bekommen, wenn man nämlich länger nachbeobachtet. Das heißt, die Patienten profitieren immer noch vom PVD. Man sieht das nur in der ITT-Analyse noch nicht. Wenn man die Kaplan-Meier-Plots des ersten und des zweiten Datenschnitts nebeneinander legt, dann sieht man allerdings, dass der Effekt nunmehr langsam kommt. Das heißt, im zweiten Datenschnitt sieht man schon die Auftrennung der Kaplan-Meier-Kurven. Im ersten Datenschnitt sieht man das nicht, weil es da einfach noch sehr, sehr früh war. Da sieht man auch nach der Adjustierung eben noch nichts, weil da auch im Kontrollarm relativ wenige Patienten schon eine Folgetherapie hatten. Das heißt, auch diese Adjustierung hat da keinen großen Effekt.

Wir sehen Folgendes, und vielleicht darf ich da die Aufmerksamkeit nochmals auf die Sensitivitätsanalysen des Two-Stage-Modells lenken. Wir haben uns auch angeschaut, dass wir nur für diejenigen Patienten adjustieren, die relativ zeitnah nach der Progression eine Folgetherapie bekommen, um zu schauen, wie es da aussieht. Wir finden insgesamt in sämtlichen Sensitivitätsanalysen – sie schließen auch Prüfungen von Annahmen für das Modell insgesamt ein –, dass wir überall sehr konsistente Ergebnisse sehen, egal, wie wir uns das Ganze anschauen, wie wir das Ganze drehen und wenden: Wenn wir uns die Adjustierung angucken, liegen wir mit dem Hazard Ratio immer in einem Bereich von 0,59 bis 0,66, also in einem Bereich, den wir auch für die finale Analyse grob erwarten.

Im Moment liegen wir für die finale Analyse, wie Herr Vervölgyi auch schon erwähnt hat, bei 0,9 im Hazard Ratio. Man sieht aber auch, dass der Effekt von Pomalidomid relativ spät eintritt, und das sieht man eben an der Kaplan-Meier-Kurve. Deswegen gehen wir davon aus, dass hier eine Wirksamkeit vorliegt. Wir sehen Vorteile beim PFS von vier Monaten, wir sehen auch beim PFS 2 – dies hatten wir als ergänzende Analyse im Modul 4 stehen – fünf Monate Vorteil. Wir sehen die Zeit bis zur Folgetherapie mit deutlichen Vorteilen für PVd. Wir sehen auch bei den Responderraten deutliche Unterschiede, 82 Prozent gegen 50 Prozent. Wir sehen, vielleicht auch beim Response noch ganz wichtig, in den Kategorien von mindestens sehr gutem Ansprechen – Very Good Partial Response heißt es im Englischen – und komplettem Response und auch darüber hinaus: Knapp jeder Zweite profitiert im PVd-Arm, während im Vd-Arm nur jeder Sechste profitiert. Das heißt, das Ansprechen ist sehr stark, sehr groß durch die Therapie mit PVd. Das ist eben etwas, wozu wir sagen: Das ist wirklich Wirksamkeit in dieser Indikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wann kommt der finale Datenschnitt? Diese Frage ist noch nicht beantwortet worden.

**Frau Briswalter (Celgene):** Der finale Datenschnitt ist etwas, was man nicht genau beziffern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, aber man kann es ein bisschen eingrenzen.

**Frau Briswalter (Celgene):** Wir sehen auf Clinical Trial, dass Completion Date Annahme im April 2022 vorgesehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 2022?

**Frau Briswalter (Celgene):** April 2022.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 2022. Das heißt, die EMA-Frist würde auch nicht gehalten werden können; denn Sie gingen davon aus, dass die Ereigniszahl irgendwann 2021 eintreten würde, oder?

**Frau Briswalter (Celgene):** Das sind Annahmen. Wir wissen nicht, wann die Ereignisse eintreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, gut. Das ist klar. Also haben die EMA und Sie dies gemeinsam falsch prognostiziert. Okay. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Herr Professor Einsele und Herr Professor Wörmann, habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie hier durchaus auch deutliche Ländereffekte und vielleicht sogar Zentrumseffekte sehen, aber dies – das ist jetzt meine Interpretation – ein rein empirischer Eindruck ist? Oder kennen Sie da noch irgendwelche anderen Daten, die darauf hindeuten?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hatte das im Hinblick auf die Nebenwirkungen gesagt, was die thrombembolischen Ereignisse angeht. Nein, ich habe keine Evidenz dafür.

**Frau Dr. Holtkamp:** Dann noch eine zweite Frage. Es geht hier um Lenalidomid-Refraktäre und Lenalidomid-Vorbehandelte. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie also in der Praxis den Stellenwert vor allen Dingen bei den refraktären Patienten sehen, und wenn ja, kann man hier auch noch einmal in den Daten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sehen? Das waren zwar 70 Prozent, aber eben nicht alle. Ich meine jetzt die Refraktären.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** 100 Prozent waren Lenalidomid-exponiert, 70 Prozent Lenalidomid-refraktär, und in beiden Gruppen hat man jeweils einen Vorteil für PVd versus Vd gesehen.

Noch einmal kurz zu Ihrer ersten Frage: Es ist sicher, wir haben keine Informationen darüber, in welchen Ländern mehr Probleme oder weniger Probleme aufgetreten sind. Das ist meines Erachtens auch nicht Gegenstand der hier geführten Diskussion. Wir wissen von anderen Studien und auch von anderen Substanzen, dass eine gewisse Erfahrung mit einer Substanzgruppe sicherlich dazu führt, dass die entsprechende Substanz mit weniger Nebenwirkungen appliziert wird.

Wir hatten in Deutschland bereits seit 2013 die Möglichkeit, mit Pomalidomid zu behandeln. Von daher gehe ich davon aus, dass wir in Deutschland sehr viele Erfahrung im Umgang mit Neutropenie haben, die durch Pomalidomid ausgelöst wird, mit Pomalidomid-Dosisanpassung, mit G-CSF-Gaben, sowohl mit Infektionsprophylaxe als auch mit thromboembolischer Prophylaxe. Es gibt andere Studien, bei denen das also sehr offensichtlich war.

Ich erinnere mich immer an die PANORAMA-Studie mit Panobinostat und Velcade®, bei der es ganz klar so war, dass zum Beispiel in Südamerika erhebliche Probleme entstanden, weil die Kollegen dort eben im Umgang mit Velcade® einfache Probleme hatten: Sie kannten die gastrointestinale Toxizität nicht, sie kannten nicht die Kombination mit Panobinostat/Velcade® in der Einschätzung der potenziellen Interaktion. Da hatten wir in Deutschland immer den Eindruck, die Kombination sei gut managebar; aber aus der Gesamtstudie kam immer die Rückmeldung, das Regime sei sozusagen schwer steuerbar. Das war für mich ein gewisser Hinweis, dass möglicherweise doch regionale Differenzen eine Rolle spielen, inwieweit man mit den Nebenwirkungen klarkommt. Da wir in Deutschland einfach eine sehr lange Erfahrung mit Pomalidomid haben und das eine sehr breit eingesetzte Substanz ist, sehe ich eigentlich wenig Probleme, die Nebenwirkungen, die wir jetzt hier mehrfach diskutiert haben, zumindest in Deutschland mit der vorhandenen Erfahrung in den Griff zu bekommen.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Rückfrage zu meiner zweiten Frage. Also sehen Sie auch in der Praxis einen unterschiedlichen Stellenwert zwischen den Vorbehandelten und den Refraktären, oder würden Sie das gleich sehen?

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Sicherlich werden wir zunehmend Patienten sehen, die Lenalidomid-refraktär sind. Ich habe am Anfang versucht darzustellen, dass es bei den älteren Patienten so sein wird, dass sie unter einer Lenalidomid-Therapie progredient sind, die jüngeren unter Lenalidomid-Erhaltung. Meines Erachtens werden wir immer mehr Patienten sehen, die Lenalidomid-

refraktär sind, und für diese Patienten brauchen wir neue Regime. Da ist PVd sicherlich ein potenziell sehr wirksames Regime.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, immer noch nicht beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Nein. Jetzt noch einmal die Frage an den pU: Gibt es denn Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen? Können Sie da in den Daten irgendetwas ablesen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Unter dem Unterschied verstehe ich jetzt, ob es einen Subgruppeneffekt gibt.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, genau, ob sie also sozusagen nur vorbehandelt sind oder ob sie refraktär sind, weil dies ja sicherlich die Patienten mit dem größeren Medical Need sind.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ja. Es gibt ein Subgruppenmerkmal namens Len-refraktär, ja/nein. Die Subgruppenanalysen haben keine Effektmodifikationen diesbezüglich gezeigt. Das hat das IQWiG auch bestimmt.

**Frau Dr. Holtkamp:** Okay, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – So, dann sind wir durch. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzten einunddreiviertel Stunden zusammenzufassen, wobei Sie nicht alles wiederholen müssen, was jetzt gesagt worden ist, weil wir ja Wortprotokoll haben. – Frau Briswalter.

**Frau Briswalter (Celgene):** Danke für diese Gelegenheit, Herr Professor Hecken. Das möchte ich gerne tun. – Meines Erachtens haben wir kontrovers diskutiert. Ich danke Ihnen allen für die Vielzahl Ihrer Fragen und den guten Austausch.

Wir haben über die Verträglichkeit gesprochen – das ist selbstverständlich ein wichtiges Thema –, und es wurde gesagt, dass wir mit PVd eine Dreifachkombination mit einer Zweifachkombination aus Vd vergleichen. Da ist natürlich mit zusätzlichen Nebenwirkungen zu rechnen. Aber insgesamt kann man sagen, dass die Kombination mit Pomalidomid gut verträglich ist. Die Nebenwirkungen sind im Alltag, wie wir von den Klinikern gehört haben, gut zu handhaben, und die Lebensqualität der Patienten ist trotz der Hinzunahme der dritten Substanz vergleichbar.

Wichtig war aus meiner Sicht auch die Diskussion über das nach Folgetherapien adjustierte Überleben. Wir sind der Meinung, dass in dieser Therapiesituation eine Adjustierung notwendig ist, um den Einfluss der nach dem Progress gegebenen Therapien abzuschätzen und damit den wahren Effekt von PVd zu ermitteln. Die Daten zeigen, dass Patienten unter Berücksichtigung der Folgetherapien mit PVd von einem signifikant um zwanzig Monate verlängerten Gesamtüberleben und einem reduzierten Sterberisiko von 34 Prozent profitieren, was aus unserer Sicht eine deutliche Verbesserung gegenüber der zVT darstellt.

Die heutige Diskussion hat meines Erachtens zudem gezeigt, dass für Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Wir meinen, dass PVd eine wichtige Ergänzung in diesem Behandlungsspektrum darstellt, gerade weil in dieser frühen Behandlungsphase eine hohe Ansprechrate und eine lange progressionsfreie Zeit von großer Bedeutung für den Patienten sind.

Wir hoffen, dass der G-BA im weiteren Verfahrensablauf die vorgelegten Ergebnisse im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf angemessen berücksichtigt und eine versorgungsorientierte Bewertung vornehmen wird. – Herzlichen Dank an Sie alle für den offenen Dialog. Das war's von unserer Seite. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt hier so lange Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:43 Uhr