

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Daratumumab (D-521 + D-522)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Juni 2020  
von 10:00 Uhr bis 11:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Barbus

Herr Dr. Klee

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda

Frau Dr. Lechner

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

Frau Dr. Jansen

Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Hliscs

Frau Rieder

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

Herr Dr. Drießen

Frau Dr. Huschens

Herr Dr. Potthoff

Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Herr Dr. Kaskel

Frau Ullraum

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Oncopeptides AB:**

Herr Dr. Harlin

Frau Dr. Hofstetter-Springauf

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

Frau Dr. Kurucz

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Knop

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Scheid

Angemeldeter Teilnehmer der **German speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum mündlichen Stellungnahmeverfahren im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Erster Tagesordnungspunkt: Kombibewertungsverfahren Daratumumab, zum einen als Behandlungsoption für Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind; als Zweites für eine Patientengruppe, die für die Stammzelltransplantation nicht geeignet ist: Daratumumab jeweils in Kombination mit unterschiedlichen Wirkstoffen. Im ersten Verfahren, also dem für die Stammzelltransplantation geeigneten Patienten, haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Studiengruppe multiples Myelom und die GMMG, die Amgen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Oncopeptides AB, habe ich noch nie gehört, dann Sanofi-Aventis GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Im zweiten angeschlossenen und verbundenen Verfahren haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen wieder der pharmazeutische Unternehmer, dann auch wieder die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die DSSM und die GMMG, AbbVie GmbH & Co. KG, Amgen, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Celgene, MSD Sharp & Dohme, Oncopeptides AB, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2020. Ich will an der Stelle darauf hinweisen – das werden wir gleich im anderen Verfahren auch noch haben –, dass wir hier eine etwas verkürzte IQWiG-Dossierbewertung haben. Es fehlen die Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers durch das IQWiG. Das hat hier zum einen Janssen kritisch angemerkt, der vfa hat das bei späteren Bemerkungen auch angemerkt. Das ist den Erschwernissen der Bewertung durch COVID geschuldet, die jetzt so langsam bei uns in den Nutzenbewertungsverfahren aufschlagen. Wir geben Ihnen selbstverständlich im Rahmen der Anhörung die Möglichkeit, zu der einen oder anderen fehlenden Bemerkung des IQWiG oder zu der einen oder anderen Herleitung, was die Plausibilität bestimmter Aussagen des IQWiG angeht, noch erweitert Fragen zu stellen, sodass wir hier vielleicht den einen oder anderen Punkt noch klären können, sodass möglicherweise bestehende Unklarheiten beseitigt werden können.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Janssen-Cilag GmbH, müssten anwesend sein: Herr Drießen, Frau Dr. Huschens, Herr Dr. Potthoff und Herr Dr. Sindern, für die DGHO Herr Prof. Wörmann, Herr Prof. Knop und Frau Prof. Dr. Weisel, ja, für die GMMG Herr Prof. Dr. Goldschmidt, vom Universitätsklinikum Köln Herr Prof. Scheid, ja, für AbbVie Frau Dr. Barbus und Herr Dr. Klee, Frau Lebioda und Frau Dr. Lechner für Amgen, Frau Dr. Jansen und Herr Nouvertné für Bristol, ja, Frau Hliscs und Frau Rieder für Celgene, Herr Dr. Kaskel und Frau Ullraum für MSD, Herr Dr. Harlin und Frau Dr. Hofstetter-Springauf für Oncopeptides, Herr Hahn für Sanofi.

**Frau Dr. Kurucz (Sanofi):** Herr Hahn ist nicht anwesend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Dr. Kurucz für Sanofi, Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir beginnen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend zu den in Rede stehenden Dossierbewertungen Stellung zu nehmen und dann würden wir in eine Frage-und-

Antwort-Runde gehen, die sich auf beide Verfahren, also stammzellgeeignete und nicht stammzellgeeignete Patienten bezieht. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Sindern, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Zunächst möchte ich Ihnen gerne meine Kollegin und die Kollegen vorstellen, die heute mit mir Ihre Fragen zu Daratumumab beantworten.

Frau Dr. Susanne Huschens ist zuständig für die methodischen Fragen des Dossiers. Sie kennen bereits aus früheren Anhörungen Herrn Dr. Dietrich Potthoff, der zusammen mit Frau Dr. Huschens verantwortlich für die Erstellung der Dossiers war. Beide gehören zu der Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Stefan Drießen ist in der Medizinabteilung verantwortlich für Daratumumab im Fachbereich Multiples Myelom. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen in der Abteilung Marktzugang den Bereich, der die Nutzenbewertung betreut.

Mit den beiden heute zu besprechenden Studien, MAIA und CASSIOPEIA, sind bereits fünf direkt vergleichende Studien mit Daratumumab in verschiedenen Linien für die Nutzenbewertung vorgelegt. In den Leitlinien gehört Daratumumab mittlerweile zu den zuvorderst genannten Optionen, und man kann damit sagen, dass es einen hohen Stellenwert für die Versorgung hat.

Für beide Patientenpopulationen sieht das IQWiG keinen Vorteil durch die jeweiligen Kombinationen mit Daratumumab. Für die Studie MAIA kommt das IQWiG zu einer Bilanzierung, in der sich Nutzen und Nachteil die Waage halten. Die Studie CASSIOPEIA wurde als nicht geeignet für die Fragestellung angesehen.

Wir haben in den Dossiers und Stellungnahmen dargestellt, warum aus unserer Sicht die Patienten von den Daratumumab-Kombinationen im Vergleich zu den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien mehr profitieren.

Zunächst zur MAIA, bei den nicht für Stammzelltransplantationen geeigneten Patienten: Die MAIA ist bezüglich des Studienprotokolls die Schwesterstudie zur Studie ALCYONE, die im letzten Jahr durch den G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde. Wir sehen auch für die neue Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason die Evidenz für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegeben. Die Studie hat in drei der vier Endpunktkategorien einen Vorteil der Kombination mit Daratumumab gezeigt, in der Morbidität, der Lebensqualität und der Verträglichkeit. Hervorzuheben sind hier die Vorteile im EORTC QLQ-C30. In der Symptomskala Schmerz wird eine signifikante Verzögerung der Verschlechterung um fast eineinhalb Jahre gezeigt; ebenfalls im Symptom Dyspnoe wird die Verschlechterung signifikant verzögert. In der Lebensqualität zeigt sich der Vorteil in den physischen und sozialen Funktionen.

Im Bereich der Nebenwirkungen sieht das IQWiG mehr Schaden als Nutzen und kommt so in der Bilanz zu keinem Zusatznutzen. Die Bewertung der Verträglichkeit ist daher aus unserer Sicht heute die wichtigste Frage für die Nutzenbewertung der Studie MAIA. Hier ist insbesondere der Vorteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE, bei denen es zu einer 59-%igen Risikoreduktion kommt, in der Gewichtung zu berücksichtigen. Mit dem Dossier haben wir bereits den großen Vorteil unter Daratumumab dargestellt, der sich aus der Analyse des Abbruchs aller Therapiekomponenten ergibt. Der Vorteil, der sich aus dieser Analyse zeigt, ist insofern klar interpretierbar, als dass bei Abbruch aller Komponenten mit Sicherheit kein tolerierbares Regime mehr vorliegt, womit der Patient eine Chance auf ein wirksames Regime verliert. Mit der schriftlichen Stellungnahme haben wir zusätzliche Auswertungen zum Abbruch aufgrund von UE einzelner Komponenten vorgelegt, wodurch die Schlussfolgerung des klaren Vorteils der Daratumumab-Kombination in diesem Endpunkt gestützt wird. Damit besteht aus unserer

Sicht insgesamt auch ein Vorteil in der Kategorie Verträglichkeit, sodass in der Gesamtbilanzierung zusammen mit den Vorteilen in der Morbidität und der Lebensqualität ein Zusatznutzen von Daratumumab auch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu sehen ist.

In der zweiten Studie heute, der CASSIOPEIA – das ist die, die Sie zuerst besprechen wollen, Herr Prof. Hecken – wird die Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason in der Induktion vor einer Stammzelltransplantation untersucht. Die Studie hat bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten unter Daratumumab gezeigt, mit einer Risikoreduktion von 57 Prozent zu versterben. Das Hazard Ratio beträgt 0,43, was ich noch einmal nenne, da es in zwei Tabellen in Modul 4 zu einem Tippfehler gekommen ist. Vorteile zeigen sich auch in der Morbidität – wieder in der Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Schmerzes – sowie in der Lebensqualität. Der Nutzen wird nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit eingeschränkt.

Die für die zweite Studie heute wichtigste Frage ist aus unserer Sicht, ob die CASSIOPEIA zur Ableitung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet geeignet ist. Genau geht es um die Eignung von Teil 1 der Studie, der vor dem Beginn der Erhaltungstherapie endet und Grundlage der Zulassung ist, sowie ob Teil 2 der Studie, in dem eine Erhaltungstherapie untersucht wird, die Aussagekraft von Teil 1 infrage stellen kann.

Für die patientenrelevanten Endpunkte, die während der Laufzeit von Teil 1 der Studie erhoben wurden, ist die Studie CASSIOPEIA aus unserer Sicht ganz offensichtlich für die Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet. Die patientenrelevanten Endpunkte, die zur Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit vorgelegt wurden, sind von einer Erhaltungstherapie im Anschluss nicht betroffen. Allein aufgrund dieser Endpunkte ergibt sich bereits ein Zusatznutzen. Aber auch die Ergebnisse, die zeitlich nach dem Ende von Teil 1 der Studie erfolgen, nachdem der Teil 2 der Studie begonnen hat, sind aussagekräftig für die vorliegende Fragestellung. Das betrifft in erster Linie die Time-to-event-Analyse zum Gesamtüberleben. Das möchte ich kurz erläutern.

Alle Analysen wurden als ITT-Auswertung für die Studienpopulation von Teil 1 vorgenommen und sind damit in keiner Form von Teil 2 beeinflusst, was als wichtige Voraussetzung der Eignung der Studie für die Fragestellung zu nennen ist. In der Versorgungsrealität schließt sich an die Induktion und Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid an; das gilt auch für die Induktion mit der Daratumumab-Kombination. Der Effekt dieser Erhaltungstherapie besteht darin, dass sie den Zustand der Remission, der nach Induktion und Stammzelltransplantation erreicht wurde, so lange wie möglich aufrecht hält. Der Unterschied, der im Gesamtüberleben in der CASSIOPEIA gezeigt wurde, ist der Unterschied, der sich durch die Induktion mit der Daratumumab-Kombination ergibt. Diese Aussage ist möglich, da es nach dem Ende von Teil 1 der Studie zu einer Rerandomisierung gekommen ist und die Patienten in beiden Armen somit nicht unterschiedlich behandelt wurden.

Auch das Fehlen einer Lenalidomid-Erhaltung in der Studie stellt die Eignung von Teil 1 der CASSIOPEIA für die Nutzenbewertung nicht infrage. Eine Lenalidomid-Erhaltung würde in beiden Armen gemacht werden, und insofern wäre ein Unterschied, der nach der Erhaltung mit Lenalidomid erhoben würde, auf den Unterschied, der sich durch die Induktion ergibt, zurückzuführen sein. Wenn man dies in Zweifel ziehen wollte, müsste man die Annahme machen, dass eine Lenalidomid-Erhaltung einen größeren Effekt im Kontrollarm mit VTd zeigt, der gewissermaßen die Vorteile, die sich aus der Induktion mit der Daratumumab-Kombination ergeben haben, im Anschluss kompensiert. Das würde eine Interaktion zwischen der Lenalidomid-Erhaltung und der Vortherapie voraussetzen. Dann müsste der Effekt der Erhaltung nicht allein von der Tiefe der Remission durch die Induktion, sondern auch von der spezifischen Kombination in der Induktion abhängen. Für eine solche Abhängigkeit der Wirkung

von Lenalidomid von der vorherigen Therapie gibt es keinerlei Hinweise, wie wir im Dossier und der Stellungnahme dargestellt haben.

Aus unserer Sicht ist die Studie CASSIOPEIA damit nicht nur für die Nutzenbewertung geeignet; sie belegt auch in allen drei Nutzenkategorien einen Zusatznutzen für die Induktion mit Daratumumab VTd, der nicht durch Nachteile in der Verträglichkeit infrage gestellt wird. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Ich habe einleitend sofort eine Frage. Ich beginne mit der CASSIOPEIA-Studie, auf die Sie zuletzt rekurriert hatten, die bekanntermaßen zwei Teile umfasst. Wir haben eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Therapiesituation bestimmt, welche auch die Phase der Erhaltungstherapie beinhaltet. Laut EPAR wird diese Erhaltungstherapie bekanntermaßen Gegenstand einer späteren Bewertung sein. Deshalb meine Frage an alle, vielleicht insbesondere an die Kliniker: Ist zur Beurteilung des Zusatznutzens von Daratumumab möglicherweise die Situation gegeben, dass man ausschließlich die Ergebnisse der Induktions- und Konsolidierungsphase (also Teil 1 der Studie) separat von der Erhaltungstherapie, also von Teil 2 der Studie, betrachtet? Das ist in der Dossierbewertung infrage gestellt worden.

Dann würde mich – auch bezogen auf die Kliniker – interessieren, wie der Stellenwert von Daratumumab in der Erhaltungstherapie in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, prognostisch eingeschätzt wird.

Dann eine Frage an die Kliniker zu der MAIA, also für die zweite Patientengruppe: Wir sehen in den Daten hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied. Gleichzeitig stehen sich Vorteile hinsichtlich der Symptome Schmerzen, Dyspnoe sowie der körperlichen und sozialen Funktionen und Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen gegenüber. Wie ist das in der Gesamtschau aus Ihrer Sicht klinisch zu bewerten? – Ich sehe jetzt Herrn Prof. Wörmann. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank. – Wenn Sie einverstanden sind, würde ich es gern nacheinander abarbeiten. Dann würde ich jetzt gerne mit der Frage der Erhaltungstherapie anfangen. Die Frage der Erhaltungstherapie wird seit fast zehn Jahren diskutiert; das geht sowohl über Bortezomib, nach Thalidomid nach Lenalidomid, und Lenalidomid hat sich durchaus als eine Art Standard etabliert.

Für uns ist die Frage der Daratumumab-Erhaltungstherapie höchst relevant und nicht geklärt. Es ist völlig sinnvoll, dass hier eine randomisierte Studie an die Induktionstherapie angeschlossen wurde. Wir können zum jetzigen Zeitpunkt, da das die gut prognostischen Patienten sind – das sind die jungen Patienten, die autolog transplantiert werden –, überhaupt nicht erwarten, dass jetzt schon ein Unterschied herauskommen wird. Das wird Jahre dauern, bis das aussagekräftig ist. Wir würden das gerne trennen. Wir würden uns zum jetzigen Zeitpunkt aus medizinischer Sicht nicht aus dem Fenster hängen und sagen: Daratumumab ist eine sinnvolle Erhaltungstherapie oder nicht. Wir würden zum jetzigen Zeitpunkt sagen: Wir sollten schauen, das ist die beste Induktionstherapie, dann kommt die autologe Stammzelltransplantation und würden die Frage der Daratumumab-Erhaltungstherapie auf die Zukunft vertagen. Wir können uns in Leitlinien dazu jetzt nicht äußern. Wir würden auch vorschlagen, das nicht zu vermischen. Ich weiß nicht, ob sich Herr Goldschmidt – Sie sind lange mit der Erhaltungstherapie vertraut – vielleicht sich dazu äußern möchte, Herr Hecken, wenn es Ihnen recht ist.

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

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ja, gern gebe ich einen Kommentar. – Die Erhaltungstherapie ist ein Standard, aber wie bereits ausgeführt, müssen wir Induktion und Erhaltungstherapie trennen. Wir alle wissen, dass die Lebenserwartung der Myelompatienten erfreulicherweise entscheidend verbessert worden ist, sodass wir hier gar kein Ergebnis im Augenblick für die Erhaltungstherapie erwarten

können. Mein Credo ist: Die Studie ist aus meiner Sicht ordnungsgemäß aufgebaut, sodass man unabhängig von der Erhaltungstherapie die Bewertung vornehmen kann und letztendlich: Die Daratumumab-Erhaltungstherapie ist innovativ, aber meiner Ansicht nach heute nicht zu besprechen, da zu wenig Follow-up ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Goldschmidt. – Dann Herr Wörmann weiter, dann Frau Weisel und dann Herr Sindern.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn wir jetzt bei der Erhaltungstherapie bleiben, würde ich vielleicht erst später etwas dazu sagen. Ich würde erst etwas zu der MAIA sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Prof. Weisel, dann Herr Sindern.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich möchte unterstützen, was Herr Wörmann und Herr Goldschmidt gesagt haben. Ich denke, dass die Studie vom Aufbau her wirklich geeignet ist, den ersten Teil ausreichend zu beurteilen. Zur Erhaltungstherapie noch ganz kurz aus klinischer Sicht: Wir haben die Lenalidomid-Erhaltungstherapie als Standard und zugelassen. Wir haben in allen bisherigen Studien mit neuen Substanzen gesehen, dazu zählt auch Bortezomib, dass Erhaltungstherapie besser ist als keine Erhaltungstherapie. Wir haben zum Glück wenige Patienten, die die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nicht vertragen; das gibt es aber. Insofern ist es aus wissenschaftlich-klinischer Sicht wichtig, hier noch einmal Daten zu möglichen Alternativtherapien und effektiven Alternativtherapien zu generieren.

Aber kurz zum ersten Teil: Mir ist noch wichtig, zu sagen, dass ich aus meiner Sicht eine ausnehmend hohe Relevanz der Zunahme von Daratumumab zum VTd-Induktionsregime in dieser raschen Ergebnisverbesserung hinsichtlich des progressionsfreien und auch Gesamtüberlebens sehe. Das sieht man auch sehr gut. Die Induktionstherapie hat zu einer hohen und tiefen Remission geführt. Wir haben eine deutliche Verbesserung des Anteils an Patienten, die die minimale Resterkrankung eradizieren bzw. nicht mehr nachweisbar haben. Wir wissen aus den Metaanalysen, dass sich das sehr konsequent in ein verbessertes progressionsfreies, aber auch Gesamtüberleben umsetzt, und das ist hier bestätigt. Deshalb halte ich das besonders untermauert auch noch einmal durch die Hinzunahme hier des Antikörpers aus klinischer Sicht von ganz, ganz hoher Relevanz. – Ich würde gerne zur MAIA-Studie noch was sagen, kann das aber auch später.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen wir das später, Frau Weisel. Dann machen wir zuerst mal die Sache durch. – Dann habe ich jetzt Herrn Sindern, Herrn Kuhn, Herrn Vervölgyi und Frau Behring. – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich wollte nur kurz noch einmal bestätigen, dass für die Daratumumab-Erhaltung gar keine Zulassung vorliegt. Von daher ist das aus unserer Sicht auch nicht Gegenstand des heutigen Tages, sondern es geht allein um den Zusatznutzen in der Induktionstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Herr Kuhn, Herr Vervölgyi, Frau Behring. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich wollte kurz feststellen, ob ich das richtig verstanden habe, was die klinischen Sachverständigen gerade gesagt haben. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation der Standard ist und wann immer möglich auch eingesetzt werden sollte, dass das beobachtende Abwarten, also keine Erhaltungstherapie, nach der Stammzelltransplantation in der Regel nicht der Standard ist, dass eine Daratumumab-Erhaltungstherapie im Moment experimentell ist. Herr Sindern hatte ausgeführt, auch gar nicht zugelassen ist. Meine Frage an die klinischen Sachverständigen wäre zunächst einmal, ob ich das richtig verstanden habe

und dann, was Sie im Moment verabreichen nach einer Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason-Induktion und Konsolidierung. Sie sagen, Daratumumab ist experimentell, aber was macht man stattdessen bei den Patienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn, für diese Fragen. – Ich habe Frau Weisel gesehen, die hat genickt und damit bejaht, dass Sie es richtig verstanden haben. Das muss sie aber jetzt fürs Protokoll noch sagen und dann muss sie Ihre Frage beantworten. – Frau Prof. Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Sie haben alles richtig verstanden. Zu Ihrer Frage nach Daratumumab-VTd würden wir dann die Stammzellmobilisierung durchführen, die Hochdosis Melphalan-Therapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Es gibt eine konsentrierte Empfehlung unserer Fachgesellschaft und auch europäischer Fachgesellschaften, dass in gewissen Situationen, Hochrisikosituationen, weiterhin auch eine Tandemtransplantation empfohlen wird, und anschließend würden alle Patienten, unabhängig von der Risikokonstellation, eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Prof. Weisel. – Gibt es dazu Ergänzungen von den anderen klinischen Experten? – Nein; ich sehe nur Kopfschütteln, also ist das so. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi, bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich hätte auch eine Frage an die Kliniker. Wenn ich das richtig verstanden habe, wie Sie an die Studie herangehen würden, wie Sie die beurteilen würden, wäre tatsächlich, den Teil 1 separat zu betrachten, das heißt den zweiten Teil außenvorzulassen. Mir fiel eine Frage ein, als ich Ihre Ausführungen zum Therapieziel der Patienten gehört habe. Das Therapieziel ist wahrscheinlich trotzdem noch, das Überleben zu verlängern, möglichst unter Beibehaltung der Lebensqualität und der Symptomatik. Wäre es dann nicht trotzdem notwendig, die Erhaltungstherapie gleich mit zu betrachten? Widerspricht das nicht ein wenig den Aussagen aus den Leitlinien, in denen steht, dass eigentlich die Induktionstherapie und die Erhaltungstherapie quasi als ein Therapieschritt zu sehen sind?

Die zweite Frage, weil Sie das gerade gesagt haben, Frau Weisel, ist, dass sich das tiefe Ansprechen, das die Patienten nach der Induktionstherapie hatten, auch im PFS in OS übersetzt. Das sei aus Metaanalysen bekannt. Gibt es Daten dafür, dass das zum Beispiel für das Gesamtüberleben ein valides Surrogat ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Prof. Weisel, Sie waren direkt angesprochen, dann die anderen Kliniker. – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Ich möchte auf die direkte Frage an mich antworten. Die MRD-Negativität wird zunehmend als PRO Endpunkt aufgenommen. Es gibt hierzu auch eine Publikation der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde, die dieses Therapieziel und Remissionsstatus als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben mit einer Standardisierung der Untersuchung als anerkanntenswert empfiehlt. Es ist für uns, gerade, weil wir Gott sei Dank im Zuge einer raschen Innovation, manchmal sehr lange auf Gesamtüberlebensdaten warten dürfen, ein ganz wichtiger Endpunkt. – Bezüglich der Statistik möchte ich noch weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann dazu, dann Herrn Goldschmidt. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Vervölgyi, ich glaube, wir trennen bei uns in eine methodische und in eine ethische Fragestellung. Wir halten grundsätzlich die Erhaltungstherapie für relevant, und so haben wir es eben auch beantwortet. Bei den Patienten, die außerhalb der Studie mit Daratumumab induziert werden, ist Lenalidomid die Erhaltungstherapie. Die Frage ist jetzt, ob im Rahmen der Studie Patienten, die Daratumumab- statt Lenalidomid-Erhaltung bekommen, schlechter behandelt werden

und ob dies eine ethische nicht vertretbare Studie ist. Wenn man sich die reinen Daten anschaut, würden wir davon ausgehen, dass Daratumumab die wirksamere Substanz ist. Das heißt, wir hätten die Chance, die Prognose der Patienten durch eine bessere Erhaltungstherapie zu verbessern. Zumindest nach dem, was ich weiß, gibt es keine Signale, dass Patienten unter Daratumumab-Erhaltung eine schlechtere Prognose haben.

Wenn man methodisch ganz sauber wäre, könnte man sich eine Erhaltungstherapie vorstellen, bei der alle Lenalidomid mitbekommen und die Hälfte zusätzlich Daratumumab bekommt. Das ist für uns ein schwieriges Konzept, weil es auf die Dauer ein extrem belastendes Konzept für die Patienten wäre, und, wie Herr Goldschmidt ausgeführt hat, einen Teil von Patienten nicht für eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie qualifiziert, zum Beispiel aufgrund des Koagulopathie-Risikos, des thrombogenen Risikos. Das heißt, wir würden im Moment denken, dass die Studie, wie sie aufgezogen ist, mit einer späten Randomisierung Daratumumab gegen Lenalidomid, auf keinen Fall zulasten der Patienten geht, denn es gibt ja keine anderen Signale. Dann ist es, glaube ich, richtig, wenn wir diese Frage jetzt sauber trennen, jetzt schon zu sagen: Man muss später allen Daratumumab geben, das halten wir für außerordentlich schwierig. Deshalb glaube ich, wie wir jetzt vorgehen, ist es in der Versorgung der richtige Weg.

Zu Ihrer Frage, was MRD angeht: Ich glaube, das ist nichts anderes als das, was wir hier schon öfter diskutiert haben. MRD gibt uns Plausibilität. Es wäre ganz schwierig, wenn wir eine Studie mit einem PFS-Vorteil und einem Overall-Survival-Vorteil hätten, wenn wir nicht eine Reduktion der Tumormasse hätten. Insofern gibt uns das klinisch eine klare Plausibilität, aber es ist uns auch klar, wir richten uns nicht danach. Deshalb ist es kein Surrogatparameter in dem, was Sie sagen, es ist auch kein prädiktiver Parameter. Wenn der Patient einen leichten Anstieg von MRD hat, der immer noch weit unterhalb des Niveaus der Krankheit ist, was er vorher hatte, dann würden wir es beobachten, aber zum jetzigen Zeitpunkt brauchen wir nicht zu reagieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als Nächstes noch Herr Goldschmidt und Herr Scheid, dann frage ich Herrn Vervölgyi, ob seine Frage beantwortet ist. Dann kommt Herr Sindern noch dazu, Frau Wenzel-Seifert und Herr Kuhn. – Jetzt Herr Goldschmidt und Herr Scheid.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich wollte noch einmal betonen, dass meiner Ansicht nach die Studie am heutigen Tag getrennt betrachtet werden sollte. Die Frage: Was bezwecken wir mit dieser Therapie – Induktion, Transplantation, Langzeittherapie? Wir wollen Patienten in Langzeitremission bekommen. Da ist das Wort „MRD“ gefallen. Ich finde es wichtig, dass wir diese Daten haben. Es gibt eine internationale Aktivität, an der sich auch deutsche Studiengruppen beteiligen, wo wir versuchen, diese MRD in ihrer Aktivität in Langzeitprognose umzusetzen. Mein Votum ist noch einmal: Wir sollten die Induktion klar von der Erhaltungstherapie trennen. Das Ziel ist es, durch diese Induktion, Transplantation, Erhaltung, Langzeitremission bei 30, 40 Prozent der Patienten zu erreichen, und das korreliert mit MRD-Negativität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Goldschmidt. – Jetzt Herr Prof. Scheid, dann Frage an Herrn Vervölgyi: Frage beantwortet? Dann Herr Sindern, Frau Wenzel, Herr Kuhn. – Herr Scheid. – Das wird nach hinten geschoben. Herr Vervölgyi, ist die Frage beantwortet? Sonst Nachfrage.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine Rückfrage hätte ich noch. – Wenn man diese Studie nach Teil 1 trennen würde, wäre die Frage: Welche Endpunkte würde man betrachten? Wenn man sich das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 101 Tage ungefähr nach Stammzelltransplantation anschaut, wenn sich das so abzeichnet, wenn man sich Kaplan-Meier-Kurve anschaut, sieht man überhaupt keinen Unterschied. Das heißt, der Effekt beim Gesamtüberleben in dieser Studie ist, behaupte ich einmal, nicht wirklich im Sinne der Fragestellung, die wir hier in der Nutzenbewertung haben, zu interpretieren. Deshalb wäre

die Frage, welche Endpunkte man sich sonst betrachten sollte. Eine weitere Frage dazu hätte ich noch, wiederum an die Kliniker: Wäre das nicht nur eine Punktaufnahme, quasi eine Momentaufnahme zu dem Zeitpunkt, an dem man schaut? Danach geht für die Patienten einfach weiter in ihrer Therapie und in ihrer weiteren Erkrankungsgeschichte.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zum einen freue ich mich, dass wir in die Diskussion über alternative Endpunkte bei Patienten mit sehr langer Lebenserwartung eintreten. Zum jetzigen Zeitpunkt kann ich Ihnen nicht folgen, wenn Sie sagen, dass wir am Ende der Daratumumab-Therapie das Überleben anschauen müssen. Wir gehen natürlich davon aus, dass die Qualität der Remission, die wir mit der Induktion erreichen, einen langfristigen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hat. Deshalb glaube ich, dass das Overall Survival der wichtige Punkt bei diesen Patienten ist. Gerade auch; wir reden nicht über die jüngeren Patienten. Das ist der patientenrelevante Endpunkt. Ich glaube trotzdem, dass wir über Zwischenschritte nachdenken müssen, deswegen haben wir weiter MRD und für uns weiter Progressionsfreies Überleben mit hereingetan, aber Overall Survival nicht zu betrachten, wundert mich ein wenig als Rückmeldung. Wir müssen auch bei MAIA gleich noch diskutieren, wenn es um die Toxizität geht. Nein, da würde ich unsere Strategie nicht ändern und sehe eigentlich auch keinen guten Grund, die Endpunkt-Diskussion so fundamental umzuwälzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Scheid wieder in der Leitung, dann Frau Weisel. Danach würden wir Herrn Sindern das Wort erteilen und dann stellen wir neue Fragen. – Bitte schön, Herr Scheid.

**Herr Prof. Scheid (Universitätsklinikum Köln):** Entschuldigung, ich bin gerade aus der Sitzung herausgeflogen. – Ich will den Punkt von eben aufgreifen und unterstützen. Natürlich ist Gesamtüberleben für die Patienten der ultimative Endpunkt, aber eine Summation der Therapielinien, Therapieschritte, auch der Begleiterkrankungen, Zweitmalignome usw. also eine lange Liste an Effekten, die sich alle in die Gesamtüberlebensrate summieren. Jetzt ist unsere Aufgabe – das tun wir in den Studien auch selber –, dass wir Therapieabschnitte in ihrem Beitrag zum Gesamtergebnis beurteilen. Da müssen wir versuchen, sinnvolle Abschnitte einzuteilen. Das wäre beispielsweise eine Therapielinie, wenn die Therapie gleichförmig durchläuft oder, wie beim Beispiel CASSIOPEIA, praktisch die Induktions- und Hochdosisphase als Therapieabschnitt in Wirkung und Verträglichkeit betrachten. Das, glaube ich, ist der Gegenstand der heutigen Besprechung, dass wir diesen sinnvollen Therapieabschnitt für sich stehend beurteilen und die Erhaltungstherapie ganz bewusst davon abkoppeln. Das tun wir in vielen Studienkonzepten auch so, und das ist, glaube ich, eine wissenschaftlich valide Art der Betrachtung dieses Therapieabschnitts.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Scheid. – Jetzt hat Frau Wenzel-Seifert eine Frage dazu. Dann würde ich zunächst Frau Wenzel das Wort geben, bevor Frau Prof. Weisel zu dem Komplex antwortet. Vielleicht kann man das dann noch aufnehmen. – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe tatsächlich dazu eine Frage. In Ihrer Stellungnahme haben Sie dargelegt, dass die Daten, die zu Teil 1 erhoben worden sind, auf der Basis dieser ersten Randomisierung gelaufen sind. Es steht aber auch ausdrücklich drin, dass Ereignisse mit eingeflossen sind, die im Teil 2, also unter Erhaltungstherapie, aufgetreten sind. Insofern habe ich ein wenig ein Verständnisproblem, wie man den Teil 1 komplett von dem Teil 2 trennen möchte, wenn man hier Ereignisse aus dem Teil 2 hat. – Das ist das eine.

Ich bin auch der Meinung wie Herr Wörmann, dass man sich das Gesamtüberleben anschaut, das hat eine lange Tradition und bislang beim multiplen Myelom durchaus zu verwertbaren Ergebnissen führt. Dargestellt wurden auch Morbiditätsendpunkte und Lebensqualitätsendpunkte, die wahrscheinlich auch teilweise aus dem Teil 2 sein werden, abgesehen von der Safety. Die zweite Frage, die ich noch nicht ganz verstanden habe, ist: Nach Teil 1 wurde neu randomisiert. Kann ich mir das so vorstellen: Wenn Daten des Teil 1 mit der Brille der ersten Randomisierung betrachtet werden, dass dann zumindest diese Erhaltungstherapien in den beiden Armen gleich verteilt sind? Das heißt, dass die Interventionspatienten und die Vergleichspatienten zu gleichen Anteilen Daratumumab bzw. Mischformen bekommen haben. Das ist das eine.

Die andere Frage ist, dass wir mit Daratumumab, wenn ich das richtig verstanden habe, eine Erhaltungstherapie haben, die nicht zugelassen wurde. – Vielleicht erst einmal diese beiden Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Wenn Sie beim nächsten Mal das Wort ergreifen, bitte das Mikrofon ein wenig hochziehen, man konnte es verstehen, es war aber etwas mühsam. – Jetzt habe ich Herrn Sindern dazu, dann Frau Prof. Weisel. – Herr Dr. Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich kann, glaube ich, dazu gut antworten und die Frage von vorhin noch einmal aufgreifen. Selbstverständlich gehört das Gesamtüberleben zu den wichtigen Endpunkten, und aus unserer Sicht ist das gerade in dieser Studie sehr gut auswertbar. Man kann sagen, nach der Rerandomisierung sind die Patienten gleichbehandelt worden, aber die Fragestellung in Teil 2 der Studie ist eine andere. Da geht es um die Daratumumab-Erhaltungstherapie, und das ist hier nicht relevant. Relevant, denke ich, für dieses Verfahren ist, dass die Patienten nach der Rerandomisierung in beiden Armen aus der ersten Randomisierung gleichbehandelt wurden. Es gibt deshalb keinen Unterschied, der sich auf unsere Fragestellung hier auswirken würde.

Die andere Frage ist die zweite. Was hätte eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei diesen Patienten gemacht, wenn man sie gegeben hätte? Da haben wir auch nichts anderes gesagt, als dass eine Lenalidomid-Erhaltung leitlinienkonform – und das entspricht auch der zVT – dann in der Erhaltungstherapie gegeben werden müsste. Aus unserer Sicht würde der Zustand, der durch die Induktion und nach der Stammzelltransplantation erreicht worden ist, durch diese Lenalidomid-Therapie in beiden Armen erhalten werden. Insofern geht der Unterschied im Gesamtüberleben – und das muss man hervorheben, man sieht diesen Unterschied bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt, das ist bemerkenswert – auf die Induktion zurück. Insofern ist das für den Teil 2 auswertbar.

Natürlich hätte eine Lenalidomid-Erhaltung einen Einfluss auf das Überleben, aber der Unterschied, den ich jetzt sehe, lässt sich der Induktion zuordnen. Wenn man das in Zweifel ziehen wollte, müsste man eine ganz bestimmte Annahme machen, nämlich, dass es zu einer Interaktion kommt, die dazu führt, dass die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nicht allein von der Tiefe der Remission abhängt, sondern auch davon, mit welcher Induktionstherapie diese tiefe Remission erreicht würde. Man müsste annehmen, dass eine Lenalidomid-Erhaltung nach Induktion mit VTd im Kontrollarm eine höhere Wirkung hätte als im Interventionsarm, sodass es sozusagen zu einer Kompensation kommt und die Erhaltungstherapie nach der VTd-Induktion, also den Vorteil, den ich durch die Induktion mit Daratumumab habe, wieder ausgleichen würde. Es gibt keine Hinweise, dass es so etwas gibt und auch keine biologische Rationale. Insofern kann man den Teil 1 der Studie sehr gut auch für das Gesamtüberleben heranziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Ausführungen. – Frau Prof. Weisel, dann habe ich Herrn Kuhn.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** ich möchte noch mal ganz kurz auf die wichtige Frage von Herrn Ver-  
völgyi bezüglich der Overall-Survival-Kurve zurückkommen. Es ist ganz richtig: Wir würden eine frühe  
Separation sehen, wenn sich die beiden Induktionsregime durch das unterscheiden würden, worum wir  
beim Myelom ganz lange gekämpft haben, nämlich Frühmortalität zu vermeiden. Wir haben früher ei-  
nen signifikanten Prozentsatz an Patienten in der Induktion verloren, manchmal mehr als 10 Prozent.  
Die jetzigen Regime – und das war auch schon der Standardarm –, bestehend aus Proteasom-inhibitor,  
Immunmodulator und Dexamethason haben schon dazu geführt, dass wir diese Frühmortalität über-  
wunden haben. Der Gesamtüberlebensunterschied kann sich daher erst über diese Tiefe der Remis-  
sion transportieren und kommt erst später, auch wenn er aus der Induktion kommt. Das ist unsere  
klinische Sichtweise auf diese Kurve.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich Herr Goldschmidt noch dazu ge-  
meldet, dann Herr Kuhn, und danach würde ich gern zur MAIA übergehen. – Herr Goldschmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich wollte Frau Weisel sehr zustimmen; wir reden über eine  
Progressionsrate von 2,5 Prozent unter solchen modernen Induktionstherapien. Deshalb ist da gar  
nicht zu erwarten, dass während der Induktionstherapie ein Overall-Survival-Effekt auftreten kann. Wir  
sind jetzt in einer Phase, in der eher Infektionen und andere Dinge eine Rolle spielen. Was Frau Weisel  
gesagt hat, bei diesen hochwirksamen Grundbedingungen wie VTd oder VRD 2 Prozent Progression,  
da ist kein Unterschied im Overall Survival zu erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Prof. Goldschmidt. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Ich hätte noch eine Frage zu CASSIOPEIA, und zwar an die klinisch-medizinischen Sach-  
verständigen. Meine Frage zielt darauf ab, wie groß aus Ihrer Sicht der Stellenwert von thalidomidhal-  
tigen – ob jetzt mit oder ohne Daratumumab – Induktionstherapien in Deutschland ist. Dazu wurde  
schon viel gesagt. Das wird meines Wissens einerseits aus historischen Gründen, aber auch aufgrund  
der Nebenwirkungen, insbesondere Neuropathien, gerade in Kombination mit Bortezomib, eher ungern  
eingesetzt. Auch in der Studie CASSIOPEIA waren die Raten an Neuropathien relativ hoch: 60 Prozent  
alle Grade und gerade 9 Prozent im Grad III oder IV. Könnten Sie vielleicht dazu kurz noch was sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann dazu,  
dann Frau Holtkamp auch noch mit einer Frage zu CASSIOPEIA.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt ist genauso, wie Sie es gesagt haben. Das ist tra-  
ditionell – das hat mit der Contergan Geschichte etwas zu tun –, weil Thalidomid nicht so einen guten  
Ruf in Deutschland hat. Auf der anderen Seite akzeptieren doch zunehmend viele Kliniker, dass die  
Kombination Bortezomib/Thalidomid tendenziell auf keinen Fall schlechter ist als die Cyclophosphamid-  
Kombination, vielleicht sogar ein bisschen besser. Deshalb ist es nachvollziehbar, dass man sich inter-  
national für diese Kombination entschieden hat. Sie wissen, dass parallel jetzt das Off-label-Verfahren  
in der Off-label-Kommission läuft. Da geht es um die Akzeptanz von Bortezomib, Cyclophosphamid  
und Dexamethason. Da gibt es durchaus sehr kritische Diskussionen, ob wir sagen können, dass es  
gleichwertig ist. Ich glaube, es wird dazu führen, dass wir tendenziell bei uns mehr Thalidomid einsetzen  
werden. Das ist ein korrekter Standard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp hatte die gleiche  
Frage wie Herr Kuhn. Das hat sich damit erledigt. Jetzt ergänzend Frau Prof. Weisel und dann switchen  
wir zur MAIA-Studie.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Ich möchte erst einmal Herrn Wörmann unterstützen.  
Das hatte in der Tat vor allem historische Gründe. Wir dürfen da anerkennen, dass in Frankreich, in  
den Niederlanden, in Belgien, in Spanien, in Griechenland VTd das Induktionsregime ist. Wie Herr

Wörmann gesagt hat, gibt es sehr viele Hinweise, dass es eher besser ist als VCd, und wir sind hier etwas in der Tradition verhaftet geblieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Dann zur zweiten, zur MAIA-Studie. Fragen? Wir hatten eingangs die Frage gestellt. Herr Wörmann, dazu hatten Sie noch nicht Stellung genommen. Wir sehen beim Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied. Gleichzeitig stellen sich Vorteile bei den Symptomen Schmerzen, Dyspnoe, körperlichen Sozialfunktionen und Nachteile der Kategorie Nebenwirkungen gegenüber. Wie würden Sie das aus klinischer Sicht bewerten? Das haben Sie am Anfang geschoben. Ich würde mit Ihnen anfangen, Herr Wörmann, damit wir ein bisschen mehr Feuer in die Diskussion bekommen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der kritische Punkt hier ist die Frage: Wie kann es sein, dass Sie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Bortezomib, Melphalan, Prednison plus Daratumumab zuerkannt haben und jetzt sehen wir hier keinen Überlebensvorteil. Also ist die Frage: War die erste Studie falsch? Für uns stellt das in der Diskussion das ganze Daratumumab-Konzept infrage. Der Punkt für uns ist: Der Kontrollarm ist besser in MAIA. Der Kontrollarm läuft besser, und das heißt, es ist schwieriger, nach relativ kurzer Zeit bei wenigen Ereignissen jetzt schon einen Vorteil für Daratumumab zu zeigen. Insgesamt – und das ist ziemlich spektakulär – ist die Verträglichkeit erstaunlich anders, weil die Abbruchrate im Kontrollarm hier doppelt so hoch wie im Daratumumab-Arm ist. Es gab einen hochwertigen Arm, obwohl Patienten abgebrochen haben. Deshalb würden wir sagen: Nein, eigentlich ist der Standard nicht mehr die Viererkombination, sondern tendenziell sogar die Dreierkombination, die für die Patienten die einfachere Gabe wäre.

Es gibt eine leichte Erhöhung von Nebenwirkungen bei schweren Neutropenien, Infektionen, aber keine erhöhte Mortalitätsrate, was die Nebenwirkungen angeht. Ich habe schon gesagt, die Abbruchrate ist besser, und was gerade bei dieser älteren Patientengruppe höchst relevant ist: Es gibt hier deutliche Unterschiede, was die Lebensqualität angeht. Es gibt Unterschiede bei den Schmerzen, es gibt Unterschiede passend dazu beim Einfluss der Schmerztherapie mit Opioiden und was die Fatigue angeht. Für uns passt das eigentlich in die Richtung. Wir haben inzwischen eigentlich drei Studien, wo Daratumumab insgesamt gut verträglich ist und zumindest tendenziell die Überlebenszeit verbessert hat. Es gibt keine einzige Studie, die dagegenspricht. Deshalb würden wir sagen: Es bestätigt ALCYONE, die Nutzenbewertung, die Sie schon gemacht haben, aber die Anzahl der Ereignisse ist zu klein, um zu sagen, dass man jetzt schon einen Überlebensvorteil sehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann habe ich Frau Weisel, dann Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Das ist mir auch noch einmal ganz wichtig. Ich habe die meisten Patienten in Deutschland in der MAIA-Studie gehabt. Der Standardarm ist unglaublich gut gewesen. Wir haben hier ein medianes PFS mit einer oralen Doppeltherapie von über 30 Monaten. Das wurde noch nie erreicht. Die Zulassung basiert auf der FIRST-Studie mit 26 Monaten. Ich hätte quasi Signifikanz zum Standardarm in der ALCYONE-Studie gehabt. Das geschätzte mediane progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm liegt weit über 50 Monate. Wenn wir da sehen, wo wir vom Myelom herkommen, das ist ein wirklich ganz, ganz besonderes Ergebnis im positiven Sinne.

Ich möchte dazu noch zwei Punkte sagen. Die MAIA-Studie hat von allen Studien in dieser Indikation die größte Gruppe an älteren und alten Patienten eingeschlossen. Fast die Hälfte der Patienten war 75 Jahre oder älter. Das zeigt, dass die Investigatoren, die die Patienten für diese Studie aufgeklärt haben, an die Tolerabilität des Regimes glaubten. Die Dreifachkombination hat hier **erlaubt** – Das sieht man, das hat sich in den Studiendaten umgesetzt, was wir im klinischen Bereich gemacht haben - wenn Sie drei Medikamente zur Verfügung haben und ein Patient verträgt vielleicht das eine oder andere

nicht so gut, dann haben Sie mehr Spiel. Dann können Sie zum Beispiel das Lenalidomid, und das wurde auch gemacht, früher reduzieren, weil man wusste, man hat noch einen effektiven dritten Partner. Wenn man nur eine Zweierkombination hat und da den Partner Dexamethason, dann kann man das nicht. Das führt zu diesen Abbruchsituationen in der Studie.

Noch eine letzte Anmerkung von meiner Seite zur Lebensqualität: Die MAIA-Studie hat sehr eindrucksvoll gezeigt, dass Patienten, die eine partielle Remission erreicht haben, in beiden Armen eine sehr rasche und signifikante Schmerzreduktion hatten, hier setzt sich die Remission wirklich in die rasche – und das ist gerade für diese Patientenpopulation fast noch essenzieller als für die jungen Patienten, weil es mit Mobilität zusammenhängt – Schmerzreduktion und die Zugabe von Daratumumab hat zur raschen und in einer höheren Rate Remission geführt. Die Patienten haben – das haben wir auch im klinischen Alltag gesehen – sehr rasch und nachhaltig in der Lebensqualität profitiert.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Rückfrage zur Verträglichkeit. Es ist so, dass gerade die Safety gerade dazu geführt hat, dass das IQWiG letztendlich keinen Zusatznutzen zuerkannt hat. Insofern wäre es vielleicht noch ganz wissenswert, wenn Sie noch etwas zur Verträglichkeit sagen können. Es gibt hier durchaus Nachteile. Wie schätzen Sie die ein?

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Zunächst ist zu sagen, wenn Patienten länger auf einer Behandlung bleiben, dann akkumulieren sie auch mehr dokumentierte Nebenwirkungen, weil die nur bis 28 Tage nach Absetzen der Studientherapie dokumentiert werden. Wir sehen die wichtigste nicht hämatologische Nebenwirkung sicherlich in Infektionen und Pneumonien. Das ist ein wichtiges Thema, nicht nur in dieser Pandemiesituation, sondern generell. Das ist die wichtigste nicht hämatologische Toxizität und mag auch durchaus durch Antikörperzugabe etwas prononciert werden. Aber wir haben, denke ich, auch durch unsere Aktivitäten sehr gute Supportivmaßnahmen empfohlen und Vorgänge standardisiert, wie Patienten mit Myelom supportiv zu begleiten sind. Ich würde hier in der Nutzen-Risiko-Analyse aus klinischer Sicht ganz klar den Vorteil für diese hocheffektive Therapie sehen und sehe das andere durch konsequente Supportivtherapie zu managen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Prof. Weisel. – Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe keine Nachfrage, sondern eine weitere Frage. Der Vorteil, der sich hier zeigte, war vor allen Dingen beim Symptom Schmerz. Vielleicht könnten Sie das noch einmal erläutern – das ist eine relativ frühe Therapielinie –, wie Schmerz hier einzuschätzen ist. – Bin ich schlecht zu hören?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es geht.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Was den Schweregrad anbetrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel. – Jetzt haben wir zunächst einmal Frau Weisel, dann Herrn Wörmann.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Wir wissen natürlich auch, dass wir bei der Schmerztherapie Supportiva haben, die Möglichkeit, so etwas zu behandeln, und wir natürlich Patienten nie mit unnötigen Schmerzen belassen. In der Studie hat man deshalb auch auf den Opioid-Bedarf geschaut. Das ist vielleicht aus klinischer Sicht wirklich das beste Mittel, Schmerz zu messen. Hier hat man gesehen, dass die Patienten erst wieder eineinhalb Jahre später auf Opioide mussten. Ich kann aus der Erfahrung mit diesen Patienten in der Studie bestätigen, dass die Patienten – wir haben ja diese springenden

Knochenschmerzen, die opioidpflichtig sind und gerade ältere Patienten sehr in der Mobilität behindern – sehr rasch profitiert haben. Das war wirklich sehr eindrucksvoll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi dazu, dann Herrn Wörmann und Herrn Goldschmidt. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht eine kurze Klarstellung: Wir hatten in der Dossierbewertung geschrieben, dass wir den Endpunkt den nicht-schweren zuordnen. Das beruhte maßgeblich auf der Argumentation des Herstellers, der eine Publikation angeführt hatte, nach der beim EORTC ab 66 Punkten von schwerem Schmerz auszugehen ist. Das haben wir geprüft. Das haben wir auch aus der Stellungnahme noch einmal geprüft, die der Hersteller geliefert hat, dann noch eine Publikation, die das auch nicht wirklich hergibt. Diese Publikation spricht bei 66 Punkten von „more than a little“. Trotzdem haben wir uns noch einmal die Daten aus der Studie angesehen und auf die Opioidgabe geschaut. Wenn man sieht, dass die Patienten zu zwei Dritteln in der Studie Opioide bekommen haben, würden wir davon ausgehen, dass diese Schmerzen bei den Patienten tatsächlich eher den schweren zuzuordnen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi, für diese Zwischenbemerkung. – Herr Wörmann, Herr Goldschmidt, vielleicht auch zur letzten Bemerkung.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zwei Punkte, ganz kurz, Herr Vervölgyi: Ich würde Ihnen zustimmen. Ich glaube, Patienten sind sehr belastende Schmerzen gewöhnt. Wir würden das auf der klinischen Seite immer auch als sehr relevant ansehen, weil das mit am meisten belastend ist. Vielleicht noch etwas zur Rate schwerer Nebenwirkungen: Insgesamt ist die Rate schwerer Nebenwirkungen in beiden Armen in der Studie gleich. Sie liegt bei 62 bis 63 Prozent. Das ist uns deshalb wichtig, weil die Rate schwerer Nebenwirkungen in der ersten Studie ALCYONE in beiden Armen bei 79 Prozent lag. Insgesamt haben wir also eine deutlich besser verträgliche Therapie, 15 Prozent absolut. Bei schweren Nebenwirkungen ist das ein relevanter Unterschied, auch in der Entscheidung der Kliniker, welches Therapieregime sie einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Prof. Goldschmidt.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich wollte noch einmal das Wort von Frau Weisel aufnehmen. Was wir gelernt haben, ist, durch Supportivtherapie frühzeitig zu behandeln. Das ist sicherlich ein wichtiges Element beim Myelom, dass wir Infektionen mehr und mehr erfolgreich behandeln können. Das ist auch ein wichtiges Element auch im Gesamtüberleben. Hinsichtlich der Schmerzen: Wenn man Opiat gibt, ist es schon – meiner Ansicht nach – korreliert mit einer Beeinträchtigung durch Schmerzen für den Patienten. Hier ist es, glaube ich, mit der Quantifizierung nicht ganz so einfach wie bei einer standardisierten Therapie mit Antibiotika bei Infektionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Goldschmidt, für diese Ergänzung. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe jetzt keine mehr. – Keine mehr. – Herr Rasch, bitte

**Herr. Dr. Rasch (vfa):** Zum Schluss möchte ich noch eine verfahrenstechnische Anmerkung loswerfen. Wie Sie, Herr Hecken bereits am Anfang erwähnt haben, fehlt Corona-bedingt doch ein recht wichtiger Bestandteil in den Nutzenbewertungen des IQWiG. Das haben wir bereits in unserer Stellungnahme adressiert; das werde ich auch nicht im Detail wiederholen. Wir haben sicherlich Verständnis für Herausforderungen in dieser Zeit, und es ist für uns wichtig, dass Sie das auch als gewisses Problem ansehen; denn es leidet in gewisser Weise auch die Nachvollziehbarkeit zur Transparenz des Verfahrens. Diese Inhalte sind für ein faires Stellungnahmeverfahren enorm wichtig.

Es ist alles klar, aber wichtig wäre für uns, dass es nicht langsam zum neuen Standard wird. Wir bräuchten also eine schnellstmögliche Rückkehr zu diesen umfassenden Kommentierungen. Wir bräuchten

nach Möglichkeit auch ein ungefähres Datum, ab wann wir wieder mit diesen umfassenden Kommentierungen rechnen dürfen. Eigentlich würden wir in Zukunft angesichts der neuen Anforderungen durch neue Modulvorlagen eher sogar noch mit umfassenderen Kommentierungen und Begründungen rechnen, wie das vorher war. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hatten Sie schon als Problem adressiert. Ich habe nur dargestellt, dass Sie das als Problem adressieren. Ich habe das damit nicht zu meinem Problem gemacht, weil ich damit inzidenter bestätigt hätte, dass das, was Sie sagen, dass ein faires Verfahren nicht möglich wäre, was ich so nicht sehe. Ich sage: Man kann und wir haben jetzt auch die Möglichkeit gegeben, Fragen an Herrn Vervölgyi zu stellen, um Dinge zu plausibilisieren. Ich freue mich, dass Sie alle Sehnsucht nach den umfänglichen Dossierbewertungen des IQWiG haben. In der Vergangenheit hat sich diese Freude nicht immer in dieser Form manifestiert. Ich kann Ihnen nur versprechen, dass wir as soon as possible versuchen, wieder den üblichen Standard aufzunehmen. Wir sind jetzt vom Infektionsgeschehen her, da hier keiner in nordrhein-westfälischen Schlachthöfen arbeitet oder über freundschaftliche oder verwandtschaftliche Beziehungen verfügt, so langsam wieder in der Situation, dass wir das auch ordnungsgemäß machen können.

Ich glaube, wir haben es in den letzten Wochen einigermaßen vernünftig über die Bühne gebracht. Ich kann nur an alle adressiert sagen: Ja, wir versuchen, wieder klassische Dossierbewertungen, die auch alle Kommentierungen enthalten, zu machen, das ist ganz klar. Es war nur schwierig, nicht, weil die Leute vom IQWiG zu faul waren, sondern weil wir, um Vertraulichkeit zu gewährleisten, den Leuten im Home Office nur bestimmte Teile der Dossiers übermitteln konnten. Vor diesem Hintergrund hat es kleinere Probleme gegeben. Wir kommen aber wieder dazu, dann schreiben wir es noch ausführlicher, damit Sie noch mehr haben, über das Sie sich ärgern oder freuen können. Herr Vervölgyi, man freut sich über umfängliche Dossierbewertungen; da sieht man, wie sich die Zeiten ändern können. Es wird offenbar doch als wertvoll angesehen, was hier produziert wird. Also, das zieht sich durch die weiteren Verfahren. Wir nehmen Ihre Rüge zu Protokoll und dann schauen wir, ob irgendjemand am Ende dagegen klagt, und wenn jemand klagt, was das für eine Rolle spielt. Damit haben wir das ordnungsgemäß protokolliert. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur der Kommentar: Wir könnten niedrig dosiertes Dexamethason in das Verfahren einbringen, weil das gut gegenüber Überreaktionen bei Corona ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, unter anderem. – Herr Wörmann, okay. – Dann lassen wir das jetzt. Sollen wir das sofort mit durchwinken? Machen Sie einen Vorschlag! Wir bekommen im Augenblick so viel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es wird jetzt im „Nature“ publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist wunderbar. Ich weiß gar nicht, was sonst alles noch wirkt; wir schauen mal. – Jetzt würde ich aber Herrn Dr. Sindern die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzte Stunde zusammenzufassen. – An die Mitglieder des Unterausschusses: Die noch offenen Fragen zu dieser Dossierbewertung oder zu diesen beiden Dossierbewertungen werden wir morgen zu Beginn der Sitzung erörtern, weil wir jetzt gleich in die nächste Anhörung übergehen müssen, damit die Leute nicht zu lange warten. Wir haben heute noch ein relativ strammes Programm. – Herr Dr. Sindern, bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank, das mache ich gerne. – Für die erste Frage heute, die CASSIOPEIA, war wieder die wichtigste Frage, ob der Teil 1 der Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist. Ich glaube, es ist deutlich geworden, dass man das sagen kann; denn sowohl bei der in

Teil 2 der Studie tatsächlich untersuchten Intervention als auch – und darum ging ein Teil der Diskussion –, beim Fehlen einer Lenalidomid-Erhaltung haben wir Konsens, dass das der Standard für die Erhaltung ist, haben keinen Einfluss darauf, dass der signifikante Vorteil, der sich im Gesamtüberleben durch die Induktion mit Daratumumab-Kombination zeigt, hier in der Nutzenbewertung anerkannt werden kann; denn dieser Unterschied würde sich dann durch die Erhaltung fortsetzen.

Daher kann aus unserer Sicht der Teil 1 der Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden und die Endpunkte, die mit dem Abschluss von Teil 1 vorliegen, also Morbidität und Lebensqualität, sind von auch unberührt.

In der zweiten Studie, der MAIA, oder für das zweite Indikationsgebiet, bei den nicht für eine Stammzelltransplantation geeigneten Patienten ging es zunächst um den Stellenwert in der Versorgung. Das sind tendenziell etwas ältere Patienten. Die Studie hat einen Vorteil in der Lebensqualität gezeigt, in der Morbidität. Wir haben über die Schmerzen gesprochen. Wir hatten eine Verzögerung um eineinhalb Jahre im Schmerz-Score bekommen, aber auch die Bilanzierung in der Kategorie Verträglichkeit zeigt, dass auch allein für diese Bilanzierung hier ein Vorteil der Kombination zu sehen ist, sodass ein Vorteil in der Morbidität, der Lebensqualität und der Verträglichkeit vorliegt. – Damit möchte ich meine Zusammenfassung beenden. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen, uns Rede und Antwort gestanden bzw. Fragen gestellt haben. Wir werden das selbstverständlich zu würdigen und zu werten haben, was hier in der letzten Stunde und zehn Minuten diskutiert worden ist. Danke, dass sie da waren. Diese Anhörung ist beendet. Die nächste geht in drei Minuten weiter. – Bis gleich. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:10 Uhr