

# Mündliche Anhörung



gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Carfilzomib D-617**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. Mai 2021  
von 10:00 Uhr bis 11:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Rieth  
Frau Lebioda  
Frau Dr. Ertel  
Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline Deutschland:**

Frau Dr. Hülsmans  
Herr Dr. Karl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau MacDonald  
Frau Rieder

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

Frau Dr. Barbus  
Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Martin  
Frau Dr. Riplinger

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

Herr Ehmer  
Frau Dr. Kurucz

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

Herr Dr. Basic  
Herr Dr. Granold

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

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid  
Herr Prof. Dr. Wörmann  
Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter 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 am Pfingstdienstag im Unterausschuss Arzneimittel. Wir haben heute wieder eine Anhörung nach § 35 a, konkret Carfilzomib, neues Anwendungsgebiet zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason. Wir haben im Stellungnahmeverfahren als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. April dieses Jahres. Wir haben dazu Stellungnahmen bekommen: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, von Amgen GmbH, der DGHO, der DSMM und der GMMG, von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, von Celgene, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Roche Pharma, Sanofi-Aventis, Takeda und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie üblich auch nach Pfingsten die lästige Überprüfung der Anwesenheit, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen und deshalb die Teilnehmer alle abgefragt werden müssen, ob sie da sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Dr. Rieth, Frau Lebioda, Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann anwesend sein. – Danke. Für die DGHO müssten Herr Professor Dr. Dr. Scheid und Herr Professor Dr. Wörmann da sein, Frau Professor Weisel, für den vfa Herr Dr. Rasch, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Hülsmans und Herr Dr. Karl, Frau MacDonald und Frau Rieder für Celgene, für AbbVie Frau Dr. Barbus und Herr Strangl, Herr Martin und Frau Dr. Riplinger für Roche Pharma, für Sanofi-Aventis müssten Herr Ehmer und Frau Dr. Kurucz, Herr Dr. Basic und Herr Dr. Granold für Takeda da sein. – Danke schön. Das müssten alle gewesen sein. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht in die Dossierbewertung des IQWiG und die wesentlichen Punkte einzuführen. Wer macht das? – Herr Dr. Rieth, bitte.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Guten Morgen. – Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für die Begrüßung und Einleitung. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über den Zusatznutzen von Carfilzomib in der Behandlung des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten IQWiG-Nutzenbewertung und der dazugehörigen Stellungnahme zu diskutieren. Bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich zuerst gerne meine Kolleginnen von Amgen vorstellen: Frau Dr. Floßmann, die die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert hat, und Frau Lebioda vertreten die Abteilung Marktzugang. Frau Dr. Ertel ist von medizinischer Seite für Carfilzomib zuständig. Mein Name ist Dr. Achim Rieth. Ich bin ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung im Bereich Hämatologie/Onkologie bei Amgen.

Dieser Anhörung liegen die Interimsdaten aus der die Zulassung begründenden randomisierten Phase-III-Studie CANDOR zugrunde. In der CANDOR-Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, im Folgenden als KdD bezeichnet, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Carfilzomib und Dexamethason, Kd, untersucht. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bereits 2018 vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen belegt. Kd stellt somit einen starken Vergleichsarm dar.

Für die nachfolgende Diskussion zum Ausmaß des Zusatznutzens von KdD bei Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem multiplen Myelom sind für uns folgende Aspekte für die Bewertung unseres Arzneimittels besonders bedeutsam: erstens eine Verbesserung im Gesamtüberleben, zweitens eine signifikante Verbesserung im progressionsfreien Überleben und in der Zeit bis zur Indizierung einer Folgetherapie, drittens ein signifikanter Vorteil im Gesundheitszustand, viertens eine signi-

fikante Verbesserung in der Lebensqualität, sichtbar in der sozialen Funktion und im Global Health Status, und fünftens die insgesamt gute Verträglichkeit einer Dreifachkombination.

Um welche Erkrankung geht es? Das multiple Myelom ist eine unheilbare Erkrankung. Nach wie vor erleiden die meisten Patienten mit einem multiplen Myelom ein Rezidiv ihrer Erkrankung, oder es wird ein Nichtansprechen auf die Therapie festgestellt. Trotz zahlreicher neuer Therapieoptionen besteht neben dem weiterhin großen medizinischen Bedarf an effektiven und gut verträglichen Therapieregimen eine Versorgungslücke, insbesondere für Lenalidomid-freie Regime. Laut medizinischen Experten und Expertinnen sind für Patienten mit einer Lenalidomid-Vorbehandlung bzw. Refraktärität vor allem solche Therapieregime erforderlich, die kein Lenalidomid beinhalten. KdD erfüllt diesen therapeutischen Bedarf einer sehr wirksamen und gleichzeitig gut verträglichen Lenalidomid-freien Therapie. KdD wird in den diesjährigen ESMO-Leitlinien mit Empfehlungsgrad 1 a, insbesondere für Lenalidomid-refraktäre Patienten mit dem Hinweis empfohlen, dass KdD die besten Ergebnisse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben in dieser Patientenpopulation erbringen konnte.

Was zeigt die CANDOR-Zulassungsstudie? Bei CANDOR handelt es sich um eine randomisierte, offene und kontrollierte Phase-III-Studie, die KdD im direkten Vergleich mit Kd untersucht hat. Aus der noch laufenden Studie CANDOR liegen uns die Daten des ersten und zweiten Datenschnitts vor, die Ergebnisse des finalen Datenschnitts hinsichtlich Gesamtüberlebens werden ungefähr Anfang 2023 erwartet. Mit der KdD-Dreifachkombination aus einem Proteasom-Inhibitor der zweiten Generation, einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason ergaben sich nachfolgende eindeutige Vorteile:

Das Gesamtüberleben zeigt einen numerischen Vorteil reduzierter Todesfälle zugunsten von KdD und zum zweiten Datenschnitt nach drei Jahren ein um 24 Prozent reduziertes Risiko, zu versterben. Die Überlebensverlängerung durch eine Dreifachkombination konnte auch in zwei von uns durchgeführten Meta-Analysen nachgewiesen werden. Die Behandlung mit KdD zeigte zum zweiten Datenschnitt eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 13,4 Monate. Dies entspricht fast einer Verdopplung des PFS auf 28,6 Monate. KdD reduzierte daher das Risiko einer Progression oder zu versterben um 41 Prozent. Zusätzlich zeigte die Behandlung mit KdD ein um 53 Prozent reduziertes Risiko für die Initiierung einer Folgetherapie.

Beide Ergebnisse zur Morbidität basieren auf einer tieferen Remission, die durch KdD erreicht werden konnte. Dies verdeutlicht sich auch in einem signifikanten Vorteil für KdD beim Gesundheitszustand der Patienten, gemessen anhand der EQ-5D visuellen Analogskala mit einer MID von sowohl zehn als auch 15 Punkten. Des Weiteren zeigte KdD eine Verbesserung der Lebensqualität, nachgewiesen als signifikanter Vorteil in der sozialen Funktion und – wie in einer nachgereichten Analyse gezeigt – nicht nur die Erhaltung, sondern eine signifikante Verbesserung des Global Health Status, gemessen mittels des EORTC QLQ-C30-Bogens um mindestens 15 Punkte.

Was bedeuten diese Studienergebnisse aus unserer Sicht für den Zusatznutzen von KdD? Für die Morbidität und Lebensqualität lässt sich jeweils ein geringer Zusatznutzen ableiten. Diese klaren und für Patienten höchst relevanten Vorteile unter KdD müssen in der Bewertung berücksichtigt werden. Zusätzlich möchten wir darauf hinweisen, dass wir in einer weiteren, in der Stellungnahme nachgereichten Meta-Analyse der Studien CANDOR und ASPIRE einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für eine Carfilzomib-basierte Dreifachkombination versus einer vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen konnten. Hieraus kann trotz noch nicht reifer Daten zum Gesamtüberleben aus CANDOR für KdD ebenfalls ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. Bezüglich der Verträglichkeit dieser hochwirksamen Dreifachkombination ist festzuhalten, dass keine neuen unerwünschten Ereignisse auftraten und die bereits bekannten unerwünschten Ereignisse gut behan-

delbar und reversibel sind. Sie hatten auch keinen Einfluss auf die Lebensqualität der behandelten Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend erfüllt die Kombination aus Carfilzomib mit Daratumumab und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom die Anforderungen eines effektiven und gleichzeitig gut verträglichen Therapieregimes. Mit den Ergebnissen aus CANDOR erreicht KdD im Vergleich zur starken zVT aus Carfilzomib und Dexamethason eine Verbesserung im Gesamtüberleben, im progressionsfreien Überleben, in der Lebensqualität und im Gesundheitszustand der Patienten bei insgesamt guter Verträglichkeit. Aus unserer Sicht liegt daher eindeutig ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason vor.

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einführung. Eine kurze formale Frage noch an Sie: Sie haben erwähnt, dass das Dossier auf den Interimsdaten aus der CANDOR-Studie basiert. Deshalb meine erste Frage an Sie: Wann ist damit zu rechnen, dass wir finale Daten zum Gesamtüberleben aus dieser CANDOR-Studie sehen? Die erste Frage geht wie gesagt an Sie, die zweite Frage an die klinischen Experten: Herr Dr. Rieth hat über KdD und die aus seiner Sicht relevanten Endpunkte gesprochen. Wie beurteilen Sie – das ist in der Dossierbewertung ein wichtiger Punkt – das Nebenwirkungsprofil dieser KdD-Dreierkombination, vor allen Dingen vor dem Hintergrund der mit Carfilzomib einhergehenden Kardiotoxizität? Wir haben doch einige Ereignisse gesehen. Da wäre eine Einordnung von Ihnen zu Beginn wichtig. Aber ich würde zunächst Herrn Rieth fragen: Herr Rieth, gibt es bei Ihnen schon Erkenntnisse, wann wir mit den endgültigen finalen Daten rechnen können? Wer macht das? – Frau Floßmann.

**Frau Dr. Floßmann (Amgen):** Wir haben im Nutzendossier die bereits vorliegenden zwei Datenschnitte eingereicht. Der finale Datenschnitt ist für das Jahr 2022 geplant. Wir haben von unseren globalen Kollegen Informationen erhalten, dass die finalen Ergebnisse mit Studienbericht ungefähr Anfang 2023 verfügbar sein werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Danke schön. – Dann Herr Wörmann und Frau Weisel. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Guten Morgen. – Vielleicht noch einmal zur Einordnung des Verfahrens: Es ist insofern ein etwas schräges und ungewöhnliches Verfahren, als das Präparat, das hier zur Diskussion steht, nicht die Variable, sondern die Konstante in dem Verfahren ist. Normalerweise wird über das Variable, das Neue diskutiert. Hier ist das Carfilzomib, worüber diskutiert wird, in beiden Armen gesetzt. Die Variable ist Daratumumab. Ich war zwischenzeitlich leicht verwirrt, ob Herr Rieth inzwischen bei Janssen angestellt ist und nicht mehr bei Amgen. Alle Daten, die wir hier sehen, sind eigentlich Daten über das, was Daratumumab zusätzlich in dieser Kombination schafft. Dabei kommen sehr beeindruckende Daten heraus, sowohl was die molekulare Remission als auch progressionsfreies Überleben angeht. Aber wenn man das in Kombination mit anderen Präparaten sieht, dann kommt das heraus, was wir sonst auch kennen, dass Daratumumab ein gutes Plus ist, eine zusätzliche wertvolle Ergänzung. Wir sehen aber auch, dass die Überlebensdaten nach einem oder eineinhalb Jahren noch nicht reif sind. Auch das haben wir in allen anderen Verfahren so gesehen. Es hat etwas mehr Zeit gebraucht, um Überlebensdaten mit Daratumumab reif zu sehen.

Das, was ich als schräges Verfahren bezeichnet habe, hat, glaube ich, auch dazu geführt, dass die von uns durchaus relevant thematisierte Kardiotoxizität nicht auftaucht, auch im IQWiG-Bericht nicht groß thematisiert wurde, weil es in beiden Armen gleich ist. Wenn man nach Differenzen schaut, kommt es nicht heraus, weil das in beiden Armen gleich ist. – Das von meiner Seite. Die beiden Kollegen werden noch weiter thematisieren. Die Kardiotoxizität ist für uns nichts Schreckliches, wenn ich das etwas platt sage, weil wir darauf achten. Wir wissen, dass Herzinsuffizienz und Kardiotoxizität relevant sind, und wir achten genau, wie es inzwischen auch in der Fachinformation steht, darauf, dass wir Patienten selektionieren, ob sie für Carfilzomib geeignet sind oder nicht. Wir sehen aber kein Plus an Kardiotoxizität in dieser Kombination. – Das war meine kurze Einführung. Jetzt dürften wahrscheinlich die beiden Kliniker ins Detail gehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann fangen wir mit Frau Professor Weisel an und dann Herr Professor Scheid. – Frau Professor Weisel, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO)** Ich darf es, bevor ich auf die Nebenwirkungen komme, kurz ein wenig in den klinischen Alltag einordnen und wie wir diese Studie begriffen haben. Wir haben gesehen, dass die meisten Patienten heutzutage Lenalidomid in der Erstbehandlung bekommen. Das war in der Myelom-Therapie ein wesentlicher Meilenstein. Es hat den Bedarf an Alternativen in der zweiten Linie deutlich geändert. Carfilzomib/Dexamethason war für uns ein wesentlicher Bestandteil der Therapie, weil die meisten Patienten in der ersten Therapielinie zwar auch einen Proteasom-Inhibitor bekommen, in dem Falle Bortezomib, der aber in der Regel über einen limitierten Zeitraum gegeben wird und die meisten Patienten Gott sei Dank sehr gut darauf ansprechen. Das heißt, die Patienten sind sensibel auf diese Methode, aber sie haben oft diese Bortezomib-spezifischen Nebenwirkungen wie Polyneuropathie.

Gleichzeitig haben wir aus vielen Daten gelernt, dass die frühzeitige Hinzunahme einer monoklonalen Anti-CD38-Antikörpertherapie für die Patienten in der Myelom-Behandlung essenziell ist. Dann war der wissenschaftliche Bedarf extrem hoch, den potenten, im Rezidiv als potenter erwiesenen Proteasom-Inhibitor – der Head-to-Head-Vergleich hat einen Gesamtüberlebensvorteil zwischen Carfilzomib und Bortezomib ergeben – mit einem möglichst frühzeitigen Einsatz des monoklonalen CD38-Antikörpers zu kombinieren, sodass man Patienten, die im ersten Rezidiv kein Lenalidomid bekommen sollen, mit diesen beiden Strategien versorgen kann. Deshalb war diese Studie, obwohl sie nicht in Deutschland durchgeführt wurde, für uns ganz wesentlich.

Wie Herr Wörmann bereits gesagt hat, haben wir gelernt, mit Carfilzomib und dem spezifischen Nebenwirkungsprofil, das bei etwa 5 Prozent der Patienten einen schwerwiegenden Aspekt hat, umzugehen und das einzuordnen. Der wesentliche Punkt war: Wenn wir das Daratumumab in diesem Falle kombinieren, führt das irgendwie zur Verstärkung einer bekannten Nebenwirkung, insbesondere in den ersten Gaben mit möglichen Infusionsreaktionen, verbunden mit dem Antikörper. Wie Herr Wörmann schon ausführte, war das nicht der Fall. Wir sehen, wir können das sehr gut addieren, ohne dass wir bei dem typischen Nebenwirkungsprofil, das wir von dem Hintergrundregime kennen, eine neue Erfahrung machen müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Dr. Scheid, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Ich kann das nur unterstreichen. Ich möchte vielleicht noch auf eine Zahl hinweisen: Wenn wir heute von Myelom-Therapien sprechen, dann sollen diese Therapien wirksam sein. Sie werden so lange genommen und verschrieben, verordnet, solange sie die Erkan-

kung gut kontrollieren und solange sie keine unerträglichen Nebenwirkungen machen. Beides führt am Ende dazu, dass die Behandlung nicht abgebrochen wird. Wenn man sich aus dem IQWiG-Bericht einmal die mediane Behandlungsdauer herauszieht, dann sieht man, das waren im Median 18,5 Monate für die Dreifachkombination gegenüber 9,4 Monaten für die Zweifachkombination. Ich glaube, dazu müssen wir als Experten keine Einschätzung geben, sondern die Patienten haben uns letztendlich mitgeteilt, wie lange sie erkrankt haben, das ihnen die Therapie nützt, indem sie die Erkrankung kontrolliert und ihnen keine starken Nebenwirkungen macht. Das ist eine Zahl, die für mich extrem deutlich den Vorteil der Dreifachkombination herausarbeitet. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Weitere Fragen, bitte. Wer möchte? – Frau Ludwig, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich hätte zunächst eine Frage an die Kliniker: Frau Professor Weisel hat das eben angedeutet. Es geht um die Refraktärität. Die gegenüber Carfilzomib refraktär waren, die Patienten waren ausgeschlossen, aber eingeschlossen waren Patienten, die refraktär gegenüber anderen Proteasom-Inhibitoren waren. Sind die aus Ihrer Sicht noch für eine Carfilzomib-Therapie geeignet, und gibt es dazu klinische Daten?

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO)** Vielen Dank für diese wichtige Frage, die wir aus Expertensicht mit Ja beantworten können. Patienten durften eingeschlossen werden, wenn sie Bortezomib hatten und refraktär waren. Insofern bildet die in dieser Studie eingeschlossene Population tatsächlich den klinischen Alltag sehr gut ab. Noch detailliertere Informationen dazu, dass Carfilzomib eine Bortezomib-Refraktärität überwinden kann, haben wir aus anderen Studien, insbesondere der ARROW-Studie, die die einmal wöchentliche Gabe von Carfilzomib evaluiert und etabliert hat, eine Studie, die letztlich in Europa nicht so gesehen wurde, weil sie den US-amerikanischen Standardarm hatte, aber gerade in dieser Information sehr wesentlich ist, dass Patienten mit Bortezomib-Refraktärität signifikante Ansprechraten auf Carfilzomib hier nur in Kombination mit Dexamethason zeigten. Das heißt, da haben wir aus unserer Sicht die wissenschaftliche Evidenz aus mehreren Studien vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. Ergänzungen von einem der anderen? – Nein. Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Ludwig:** Ja, die Frage ist beantwortet. Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

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

**Frau Dr. Ludwig:** In der Nutzenbewertung fehlen statistisch bewertbare Daten zu den infusionsbedingten Reaktionen. Die wurden auch nicht mit der Stellungnahme nachgeliefert. Jetzt ist meine Frage, ob dazu noch Daten nachgeliefert werden könnten. Die zweite Frage ist: Wir haben gerade darüber gesprochen, warum sich der pharmazeutische Unternehmer ausgerechnet in dieser Studie entschieden hat, diese Dreifachkombination gegen die Zweifachkombination Carfilzomib/Dexamethason zu untersuchen und nicht gegen eine andere Kombination, vielleicht auch eine andere Dreifachkombination. Das wäre natürlich besonders interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – PU, wer macht das? – Frau Floßmann, bitte.

**Frau Dr. Floßmann (Amgen):** Ich werde auf die erste Frage eingehen. Bei den infusionsbedingten Reaktionen haben wir im Studienprotokoll verschiedene Analysen präspezifiziert, zum einen die eingereichte Analyse mit dem preferred term infusion-related reaction und zum anderen die Gruppierung verschiedener Events in der AMQ Carfilzomib-assoziierte Infusionsreaktion und Daratumumab-assoziierte Infusionsreaktionen. Zum Hintergrund: Hier wurden für die Gruppierung 126 preferred terms ausgewählt und vorab spezifiziert, die im Zusammenhang mit einer Infusion stehen können, aber nicht müssen. Das waren zum Beispiel Bluthochdruck oder niedriger Blutdruck, anaphylaktischer Schock, Beschwerden mit der Atmung etc. Diese 126 Begriffe wurden jeweils spezifisch für Carfilzomib und Daratumumab separat ausgewertet und gruppiert. So erklären sich auch die unterschiedlichen Ereignisraten, die wir zwischen den preferred term infusion-related reaction und der Gruppierung sehen.

Was ich sagen möchte, ist: Die Auswertungen zu den infusion-related reactions beinhalten beides, Carfilzomib und Daratumumab in der Kombination KdD, und zeigen, dass hier im Kd-Arm genau dieselbe Ereignisrate, nämlich 2 Prozent, wie wir das in der ENDEAVOR-Studie schon mit Kd zeigen konnten, mit 2,2 Prozent vorhanden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Floßmann. – Jetzt ergänzend Herr Dr. Rieth.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Die Frage zur Vergleichstherapie: Für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir uns aus dem Korb der uns im Beratungsgespräch im Oktober 2019 genannten möglichen zVTs bedient. Für Kd hat der G-BA, das hatte ich im Eingangsstatement erwähnt, bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen – Vorteile in den Endpunkten im Vergleich zur Kombination mit Vd, und deshalb ein starker Vergleichsarm für die Studie. Es gibt sicherlich viele andere Möglichkeiten, aber wir haben uns wie gesagt, an dieser zVT orientiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rieth. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht muss ich ein wenig weicher machen, was ich am Anfang gesagt habe, als wir kritisiert haben, dass Variable und Konstante sozusagen vertauscht sind. Wir haben auch das vorherige Verfahren im Auge. Das war, glaube ich, Verfahren 302, in dem Carfilzomib getestet wurde. Da war das in der Zweitlinientherapie. Da wurde es gegen Bortezomib getestet. Es geht auch um die Frage von Frau Ludwig. Da waren auch Bortezomib-vorbehandelte Patienten dabei. Es stellte sich heraus, dass Bortezomib nach Bortezomib nicht funktioniert. Das heißt, einen Arm, in dem man Bortezomib in der Zweitlinientherapie einsetzen würde, dürften wir heute nicht mehr machen. Insofern könnte man ein komplett anderes Design machen. Aber dann stellt man zwei Fragen in einer Studie, was wiederum schwierig ist. Insofern: Ja, wir sehen, dass es nicht perfekt ist, weil Carfilzomib im Grunde nicht getestet wird, auf der anderen Seite Zweitlinie, Carfilzomib nach Bortezomib ist klinisch absolut das, was stattfindet und was durch die bisherigen Daten, unter anderem von der ENDEAVOR gedeckt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann habe ich jetzt Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Meta-Analysen, die Sie eingereicht haben. Sie haben zwei Meta-Analysen eingereicht, eine ursprünglich schon, in der Sie die CANDOR-Studie mit der CASTOR-Studie verglichen haben. In der CASTOR-Studie war das zu bewertende Arzneimittel Carfilzomib nicht mehr vorhanden. Herr Wörmann hat es schon gesagt, eine etwas schräge Bewertung, weil wir den Effekt von Daratumumab add-on anschauen, aber zu bewerten ist nun einmal Carfilzomib.



Dann hätte ich die Frage: Sie haben mit der Stellungnahme eine zweite Meta-Analyse nachgereicht, in der Sie die CANDOR-Studie mit der ASPIRE-Studie verglichen haben. Es geht darum, dass man beim Overall Survival im Endeffekt etwas zeigt. Jetzt ist meine Frage: Können Sie klinisch etwas dazu sagen? Hier haben wir, wie das seinerzeit bei CASTOR und POLLUX war, unterschiedliche Kombinationen in der Meta-Analyse. In dem Fall haben wir aber statt Daratumumab wie in der CANDOR-Studie in der ASPIRE-Studie Lenalidomid. Könnten Sie klinisch etwas dazu sagen, warum Sie diese beiden Kombinationen als geeignet für eine Meta-Analyse betrachten? Vielleicht wollen die Kliniker auch etwas dazu sagen? Das weiß ich nicht. Es ist eine klinische Fragestellung, keine methodische. Das betrifft die Dreifachkombination und den jeweiligen Zweifachvergleichsarm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wir fangen mit dem pU an, dann können die Kliniker auch etwas dazu sagen. Frau Floßmann.

**Frau Dr. Floßmann (Amgen):** Sie haben gut dargestellt, was wir gemacht haben. Vielen Dank. Wir haben uns im Nutzendossier dafür entschieden, aufgrund der Thematik die Meta-Analyse mit zwei Wirkstoffklassen zu kombinieren. Das heißt, wir haben zwei Studien kombiniert, die jeweils eine Dreierkombination mit Proteasom-Inhibitor, einem CD38-Antikörper und Dexamethason versus einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason verglichen haben. Wir konnten zeigen, dass die Dreierkombination einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt. Wir haben in der Stellungnahme analog zum Vorgehen des IQWiG 2018 im Daratumumab-Addendum die zwei Carfilzomib-Studien Dreierkombinationen kombiniert und versus eine Zweifachkombination dargestellt und konnten auch hier den signifikanten Vorteil zeigen. Somit haben wir jetzt zwei Meta-Analysen, die bei den noch nicht reifen Daten zum Gesamtüberleben signifikante Vorteile erzeugt haben und den zu erwartenden Gesamtüberlebensvorteil mit stützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Floßmann. – Jetzt Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, ich hatte mich nicht gemeldet. Das war noch von vorhin. Aber Frau Weisel möchte gern etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Professor Scheid ist vorher, dann Frau Professor Weisel.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Ich lasse Katja Weisel gern den Vortritt, aber ich kann das kurz kommentieren. Ich glaube, es ist hier die große Schwierigkeit, dass sich die Erstlinientherapie beim Myelom deutlich gewandelt hat und immer weiter wandelt. Deshalb finden alle Therapien, die danach aufsetzen, immer neue Bedingungen vor. Daher werden unsere Betrachtungen immer komplexer, immer modellhafter. Auch solche Meta-Analysen versuchen, abzubilden, wie bestimmte Effekte, die wir in Studien gesehen haben, die vor Jahren stattfanden, heute möglicherweise noch herangezogen werden. Das ist ein zunehmend komplexes Gesamtbild.

Wir haben gerade eine Studie gestartet, die die Erst- und Zweitlinientherapie abdecken soll. Das sind akademische Abenteuer, auf die man sich einlässt. Wir reden von acht bis zehn Jahren Protokolllaufzeit, um über zwei Therapielinien hinweg Ergebnisse einfahren zu können. Das ist sehr wichtig, sprengt aber, glaube ich, den Rahmen, den wir üblicherweise in Zulassungsstudien anstreben können. Deshalb sind wir darauf angewiesen, dass wir mit den vorhandenen Daten, die wir haben, mit konkreten Patientensituationen, konkreten Vorbehandlungen die meisten Daten herausziehen und dann versuchen, modellhaft dagegen zu setzen, wie andere Ergebnisse zu bewerten sind, aber immer unter dem Augenmerk darauf, wie diese Patienten damals vorbehandelt gewesen sind. – Das nur als Kommentar zur klinischen Einordnung dieser sehr komplexen Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Scheid. – Jetzt Frau Professor Weisel, dann Frau Müller und Frau Nink. Bitte schön, Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO)** Klinisch-wissenschaftlich ist diese Meta-Analyse aus meiner Sicht absolut so durchführbar und valide. Kd – Carfilzomib/Dexamethason war für uns in der Klinik das einzig angemessene Dublett, das in der letzten Zeit übrig geblieben ist. Sonst gab es nur, wenn man Therapien ab dem ersten Rezidiv optimieren wollte, Triplettkombinationen. Kd blieb ein angemessenes und adäquates Dublett. Aber der Bedarf, das noch einmal zu erweitern und diese Potenz von Carfilzomib, die wir unbedingt in der Therapie der Myelompatienten brauchen, zu optimieren, stellt sich in dieser Studie dar. Wenn man aus der artifiziellen Sicht kommt und sagt, was gibt uns das in der Carfilzomib-Potenz, dann wissen wir, dass Carfilzomib eine Substanz ist, die im Rezidiv vom Anfang bis zum Ende eine große Rolle spielt. Das gibt uns die Möglichkeit, dieses Medikament durch den Anti-CD38-Antikörper zu optimieren, um den Patienten frühestmöglich mit beidem zu versorgen. Das wird letztlich da im Nebensatz herausgearbeitet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und Frau Nink vom IQWiG. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage an den pU: Sie haben gerade relativ cursorisch vorgetragen, dass sowohl die Meta-Analyse, die ursprünglich im Dossier vorgelegt wurde, als auch die nachgereichte gezeigt hätten, dass es hier eine Überlegenheit gibt. Nun haben wir von den Klinikern bezüglich der im Dossier vorgelegten Meta-Analyse gehört, dass in der CASTOR-Studie Bortezomib gegeben wurde und in der CANDOR-Studie Carfilzomib. Wir haben gehört, dass man bei Bortezomib-Refraktärität Carfilzomib einsetzen würde. Es ist nicht etwas, das klinisch bekannt ist, aber nicht das, was uns hier eigentlich interessiert, denke ich, das noch einmal zu sehen. Ich habe aber relativ wenig von Ihnen zu der Frage gehört, inwiefern der mit der Stellungnahme nachgereichte Vergleich CANDOR versus ASPIRE klinisch einen Sinn macht und in einer Studie, die in den Vergleich einbezogen wird, Daratumumab gegeben wird und in der anderen Lenalidomid. Diese Begründung habe ich nicht verstanden. Vielleicht sagt Frau Nink vom IQWiG noch etwas dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte vom pU dazu? Frau Floßmann, bitte.

**Frau Dr. Floßmann (Amgen):** Wir haben in der Stellungnahme die Meta-Analyse so gestaltet, wie wir das aus dem Daratumumab-Verfahren gesehen haben. Dort wurden auch zwei Verfahren kombiniert, die im Vergleich zur Zweierkombination zum einen in Kombination mit Bortezomib und zum anderen in Kombination mit Lenalidomid waren. Das heißt, in der in der Stellungnahme nachgereichten Meta-Analyse haben wir ebenfalls zwei unterschiedliche Substanzen in eine Meta-Analyse aufgenommen und somit den Überlebensvorteil durch eine Carfilzomib-basierte Dreierkombination zeigen können, unabhängig von der Wirkstoffklasse, mit der man kombiniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller hatte die Frage auch an die Praktiker gerichtet. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich finde zwei Dinge daran schwierig. Das Eine ist das gesamte Vorgehen. Wir finden solche Meta-Analysen interessant. Ob sie relevant sind, weiß ich noch nicht, aber interessant ist es auf jeden Fall, sich die Daten anzuschauen. Aber wir finden es schwierig, wenn so etwas nachgeschoben wird und wir keine Chance haben, das anzuschauen und vernünftig zu kommentieren und jetzt hier sitzen und zu einer komplexen Meta-Analyse etwas sagen sollen, das

auch protokolliert wird. Wir würden uns wünschen, dass so etwas nicht nachgereicht wird; denn das bringt uns wenig. Die kritische Diskussion ist hier auch: Ist es interessant oder relevant? Vielleicht ist es relevant. Das kann ich aber nicht sagen. Deshalb ist es mühsam. Es ist auch mühsam, dass die Daten zur Lebensqualität, die für uns höchst relevant sind, auch nachgeschoben worden sind. Dringende Bitte an die pharmazeutischen Unternehmen, so etwas vorher einzureichen. Wir geben uns Mühe, das zu kommentieren, aber das können wir nicht in zehn Minuten in der Diskussion machen.

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

**Frau Nink:** Herr Wörmann hat schon einige Punkte angesprochen. Ich wollte versuchen, diese Meta-Analyse-Ergebnisse ein wenig einzusortieren, auch in Bezug auf die Fragestellung. Vonseiten des pU ist beschrieben worden, es sind zwei unterschiedliche Meta-Analysen, die hier zu einem Endpunkt vorgelegt worden sind. Das ist einmal die Meta-Analyse CANDOR und CASTOR. In der haben wir in Bezug auf die Fragestellung das Problem, dass in der Studie CASTOR Carfilzomib nicht untersucht wird. Von daher ist es, weil verschiedentlich der Vergleich zur Daratumumab-Bewertung von damals gezogen wird – Das war eine ganz andere Situation, weil in diesen beiden Studien CASTOR und POLLUX Daratumumab als add-on zu einer Zweifachkombination gegeben wurde. Beide Kombinationen waren jeweils Teil der zu untersuchenden Fragestellungen in den dortigen Verfahren. Das ist hier komplett anders.

Wir haben einmal die Meta-Analyse CANDOR und CASTOR. In CASTOR kommt Carfilzomib nicht vor. Mit der Stellungnahme ist die Meta-Analyse CANDOR und ASPIRE vorgelegt worden. Ungeachtet dessen, dass beide Arme der ASPIRE-Studie in der zVT schon verortet sind, ist es aus unserer Sicht so, dass unterschiedliche Vergleiche angeschaut werden, nämlich einmal Carfilzomib zusätzlich zu Lenalidomid und Dexamethason gegen die Zweifachkombination und in der CANDOR-Studie, aber das haben wir schon ausgiebig diskutiert, Daratumumab als add-on zu Carfilzomib und Dexamethason. Das sind unterschiedliche Vergleiche. Wenn man sich dann noch anschaut, dass die ASPIRE-Studie in dieser Meta-Analyse ein Gewicht von 85 Prozent hat, dann haben Sie die Situation, dass Sie eigentlich aus der ASPIRE-Studie versuchen, hier in dieser Fragestellung einen Zusatznutzen abzuleiten. Das scheint uns inhaltlich nicht angemessen. Vielleicht kann der pU noch etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. Wer möchte vom pU? – Frau Floßmann, bitte.

**Frau Dr. Floßmann (Amgen):** Sie haben Recht. Im Dossier haben wir uns entschieden, nicht die zwei Studien, in denen wir jeweils Carfilzomib in einer Dreierkombination untersucht haben, zu kombinieren, sondern wir sind davon ausgegangen, dass es sinnvoller ist, hier auf die Wirkstoffklassen zu gehen, nämlich den Proteasom-Inhibitor in Kombination mit dem Anti-CD38-Antikörper zu kombinieren und den Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Korb der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu ziehen. Wenn man sich das Daratumumab-Addendum anschaut, so ist damals dasselbe gemacht worden, was wir jetzt in der Stellungnahme nachgereicht haben, nämlich dass im Vergleich zu einer Zweifachkombination, die im Korb der zVT ist, die vom G-BA definiert wurde, jeweils eine Carfilzomib-Therapie-Dreierkombination verglichen wurde. Somit denken wir, dass die Meta-Analyse, die wir nachgereicht haben, der Meta-Analyse aus dem Daratumumab-Addendum entspricht und somit nachvollziehbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG)** Ich habe diesen ASPIRE-Punkt nicht beantwortet, weil ich das gleiche Problem mit Herrn Wörmann teile. – Zu Frau Nink: Es ist auch aus klinischer Sicht so, dass die ASPIRE-Studie eine andere Population hatte. Dafür kann niemand etwas. Die ist zu einem anderen Zeitpunkt gemacht worden. Die war damals eine fantastische Studie, und die Innovation ist unglaublich schnell vorangegangen. Die Patienten bekommen heute in der ersten Linie eine andere Therapie. Das war nicht die Schuld der ASPIRE-Studie. Es ist für uns, wenn wir diese Daten aus klinischer Sicht betrachten, sicherlich immer zu berücksichtigen, dass diese Studie in einer anderen „Generati-on“ durchgeführt wurde. – Das wollte ich zu Frau Ninks Ausführungen ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Scheid.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Ich will das auch ergänzen und die Schwierigkeit beleuchten, die wir hier sehen. Wir kommen aus einer Zeit wie ASPIRE, da war die Welt noch ein wenig übersichtlicher. Da haben wir Dublett-Therapien wie Rd gemacht. Dann kam etwas Drittes dazu, und das war das innovative neue Medikament, das das Dublett wirksamer machte. Jetzt haben wir in der täglichen Praxis Patienten vor uns, die wir mit Permutationen von Triplets behandeln wollen, wo wir eigentlich Triplets verwenden wollen und überlegen müssen, welches neue Triplet ich aus den verfügbaren Möglichkeiten neu rekombinieren kann. Daher ist unser Interesse als Kliniker, möglichst viele verfügbare zugelassene Triplets anwenden zu können. Das ist das große Dilemma, das wir haben, dass wir versuchen müssen – das machen wir auch als Kliniker –, über Gedankenexperimente oder teilweise Netzwerk-Meta-Analysen Wirksamkeiten zu vergleichen, zu überlegen, wie dieses konkrete Triplet im Blick auf die Vortherapie meines Patienten wirksam und sicher sein könnte. Ich glaube, wir merken bei diesen nachgereichten Meta-Analysen das Dilemma, dass man hier versucht, Triplets aus vergangenen Daten, neuen Daten zu bewerten, sie irgendwie über Kreuz zu legen und sich daraus ein Bild zu machen. Das ist dann immer schwieriger, wenn mein Medikament, das ich hier diskutiere, in verschiedenen Rollen beteiligt ist.

Ich glaube, wir stoßen in dem einen Punkt an Grenzen des Verfahrens. Aber es bleibt das klinische Dilemma, dass wir letztendlich viele wirksame, lange applizierbare Triplets brauchen, die wir verfügbar haben müssen und die wir versuchen, anhand der verfügbaren Daten möglichst gut zu bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Scheid. – Dann habe ich jetzt Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte mich bei den Klinkern und dem IQWiG herzlich bedanken, dass sie trotz der Tatsache, dass diese erst mit der Stellungnahme nachgereichte Meta-Analyse – mir ist nicht klar geworden, warum erst mit der Stellungnahme –, dass sie sich dazu für uns sehr hilfreich geäußert haben. Ich nehme mit, dass die ASPIRE-Studie, die Ihnen bekannt ist, jetzt nicht mehr die Versorgungsrealität abbildet. Hilfreich fand ich, dass Frau Nink auf die Gewichtung in dieser Meta-Analyse hingewiesen hat, das konnten Sie natürlich wissen, aber dass die ASPIRE-Studie mit über 80 Prozent eingeht. Sie haben sich klar dazu geäußert, wie der Stellenwert jetzt ist. Bei den damaligen CASTOR- und POLLUX-Meta-Analysen, die das IQWiG durchgeführt hat, wurden in CASTOR Bortezomib in der Dreifachkombination, in der POLLUX-Studie Lenalidomid eingesetzt. Aber das waren zwei gleichzeitig laufende Bewertungen, als zu diesem Zeitpunkt diese Kombinationen angesehen wurden. Insofern hat uns das weitergeholfen. Herzlichen Dank, dass Sie sich trotzdem dazu geäußert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn vom GKV-Spitzenverband.

**Herr Kuhn:** Ich habe noch eine Frage an die Klinker: Vor einigen Wochen wurden auf dem ASCO Daten zur CASSIOPEIA-Studie, Erstlinie, publiziert, die gezeigt haben, dass die Daratumumab-Erhaltungstherapie für die Patienten keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Die Ergebnisse sind vielleicht noch etwas präliminär, aber doch ganz interessant. Deshalb würde meine Frage an die Klinker gehen, inwieweit sich daraus möglicherweise Implikationen für die Klinik ergeben, wie mit der üblichen Dauertherapie umzugehen ist, die auch hier wieder im Carfilzomib/Daratumumab-Arm mit gleich zwei Therapien durchgeführt wird. Ist Ihre klinische Sicht, dass die Dauertherapie einen zusätzlichen Nutzen für die Patienten bringt, oder ist es klinisch, wie wir das auch bei der CLL sehen, eine interessante Strategie, die Therapie irgendwann abzubrechen, wenn der Patient eine ausreichende Remission erreicht hat und dann Drug Holidays zu machen? Das wäre eine Frage an die Kliniker. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Frau Weisel hat sich dazu gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO)** Das ist eine immens wichtige und spannende Frage und in der Kürze schwierig adäquat anzugehen. Wir werden sicherlich noch einmal die Detaildaten zur CASSIOPEIA sehen. Wir haben gesehen, gerade in der neuen Generation der Medikamente beim Myelom, dass wir Erstlinie und Rezidiv offenbar noch mehr unterscheiden müssen. Das hat sich gerade in der Carfilzomib-Diskussion gezeigt. Wir hatten Studien im Rezidiv, die klar einen Überlebensvorteil im Carfilzomib-Arm hatten – ENDEAVOR, ASPIRE hatten Sie genannt. Wir hatten zwei negative Studien hinsichtlich Vorteil in der Erstlinie mit CLARION und ENDURANCE. Gleichzeitig haben wir jetzt in der ersten Therapielinie die Möglichkeit, mit diesen Quadruplet-Induktionen, wie sie in der CASSIOPEIA-Studie eingesetzt werden, einen bisher nie dagewesenen Anteil von Patienten in eine so tiefe Remission zu bekommen, dass die minimale Resterkrankung nicht mehr nachweisbar ist. Es scheint, dass wir hier eine neue Situation generieren. Da haben wir noch eine weniger klonal-heterogene, biologisch andere Erkrankung, als wir diese in der Rezidivsituation haben. In der Rezidivsituation würde ich momentan sagen, ganz klare Evidenz für die Dauertherapie bis wir zur Bewertung der CAR-T-Zell-Therapien kommen. Da ist die ganz wichtige Frage die Patientensicht. Ganz wesentlich aber bei den konventionellen Therapien: klare Bedeutung der Dauertherapie. Je länger, desto tiefer die Remission, desto besser für den Patienten, und deshalb ist da auch der Vorteil Carfilzomib versus Bortezomib, weil man das auf Dauer geben. Das war auch der Erfolg, der Overall Survival-Erfolg in der ENDEAVOR-Studie.

In der ersten Linie haben wir jetzt ein Dilemma. Wir sehen einerseits Kombinationserhaltungstherapien, wie zum Beispiel in der vorgestellten Forte-Studie, eine akademische Studie der italienischen Kollegen aus Carfilzomib/Lenalidomid, wesentlich besser, oder es deuten sich Ergebnisse an Daratumumab, Lenalidomid wesentlich besser und gleichzeitig von Studien, die Monosubstanzen zeigen, wie Ixazomib, wie Dara Mono, die dann plötzlich wieder schwierige Ergebnisse liefern.

Hier müssen wir tatsächlich in eine ganz neue Diskussion kommen, die sich vor allem an dieser MRD-Negativität orientiert. Das ist das, was Sie mit der CLL angesprochen haben, da haben wir das gleiche. Da steht uns noch etwas Wesentliches bevor, wo wir noch viel Evidenz und Erkenntnisse brauchen. Aber ich halte Ihre Frage für eine der zentralen Fragen, die wir in Zukunft zu lösen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich wollte jetzt Herrn Scheid das Wort geben, dann Herrn Rieth, dann Herrn Wörmann. Herr Scheid.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Ich finde die Frage auch extrem spannend. Wir wissen, dass nach einer Hochdosistherapie ohne jede Erhaltungstherapie etwa 10 Prozent der Patienten nach zehn Jahren noch ohne Rezidiv sind. Das ist faszinierend. Ich denke, jeder hat eine Handvoll Patien-

ten in seinem Portfolio und findet das sehr spannend. Diese Patienten wären mit jeder Art von Therapie übertherapiert. Selbst eine Monotherapie wäre für diese Patienten zu viel gewesen. Wir wissen es nur nicht. Wir können die vorher nicht herauspicken. Natürlich ist es faszinierend, zu überlegen, ob man mit MRD-Messungen diese Patienten vielleicht herausarbeiten kann, die ohne Therapie lange in der Remission bleiben, vielleicht zehn, zwölf Jahre in Remission, vielleicht für immer.

Im Rezidiv sehe ich das nicht so. Ich sehe viele Patienten, die sich Drug Holidays wünschen. Mit denen ringe ich um die weitere Therapie. Aller Erfahrung nach sind die teilweise enttäuschend schnell wieder progredient. Deshalb haben wir da eine andere Situation. Da braucht es deutlich mehr für eine entsprechende Eradikation der Erkrankung. Ich habe auch große Hoffnungen auf die CAR-T-Zellen, dass uns das gelingt, aber das ist alles Zukunftsmusik. Derzeit, glaube ich, müssen wir das sauber trennen, dass wir in der Primärtherapie einen kleinen Teil Patienten haben, die mit wenig oder keiner Therapie gut versorgt werden können. Aber im Rezidiv ist es eine andere Situation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Scheid. – Jetzt Herr Rieth, Herr Wörmann und Frau Holtkamp.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Ich wollte noch einmal kurz auf Herrn Wörmann zurückkommen und erläutern, weshalb wir die Daten nachgereicht haben. Das war kein böser Wille, sondern, Frau Floßmann hat es erklärt, es gab diese Rückmeldung zur ersten Meta-Analyse, weshalb wir – Herr Wörmann, Sie haben es selber gesagt, es ist ein schräges Verfahren – jetzt eine Meta-Analyse zu Carfilzomib gemacht haben, obwohl es, wie Sie eingangs richtig gesagt haben, hier im Wesentlichen um das Delta durch Daratumumab geht. Ich bin weiterhin bei Amgen, insofern kann ich das sagen. Deshalb haben wir das gemacht. Ich würde gern Frau Floßmann das Wort geben, dass sie noch einmal erläutert, weshalb wir bei der Lebensqualität, die für uns in diesem Verfahren zentral ist – wir konnten initial schon einen guten Effekt zeigen –, auch noch eine Analyse nachgereicht haben. Wenn Sie mir erlauben, Frau Floßmann kurz einzuschalten.

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

**Frau Dr. Floßmann (Amgen):** Wie Herr Rieth gesagt hat, hatten wir im Nutzendossier bereits alle Lebensqualitätsauswertungen mit den zehn Punkten Responderanalysen eingereicht, die vom IQWiG so nicht anerkannt und bewertet wurden. Wir sehen die zehn Punkte trotzdem noch als relevant an und haben in der Stellungnahme die 15 Punkte der Vollständigkeit halber nachgereicht. Wir konnten in den 15 Punkte-Responderanalysen die Effekte der zehn Punkte bestätigen. Das heißt, wir haben auch hier mit 15 Punkten einen signifikanten Vorteil in der sozialen Funktion. Wir haben einen signifikanten Vorteil im Gesundheitszustand, gemessen anhand des EQ-5D VAS.

Was wir neu eingereicht haben, ist eine Analyse zur Verbesserung der Lebensqualität mittels des Global Health Status. Zwar geht es hier darum, nicht zu schauen, wann die klinisch relevante Verschlechterung beginnt, sondern wie viele Patienten von KdD so profitieren, dass es zu einer Lebensqualitätsverbesserung kommt. Wir konnten hier zeigen, dass zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 60 Prozent unter KdD eine mindestens 15 Punkte-Verbesserung aufwiesen im Vergleich zu 50 Prozent in Kd, was einen signifikanten Vorteil im Odds Ratio zeigte. Diese Analyse war präspezifiziert und so in unserem Studienbericht. Aber aufgrund der gängigen Methodik mit Zeit bis zur Verschlechterung haben wir sie jetzt erst in der Stellungnahme nachgereicht, weil wir es für relevant erachten, dass es unter KdD nicht nur zu einer Erhaltung der Lebensqualität kommt, sondern wir haben

einen großen Teil der Patienten, nämlich 60 Prozent, die sogar eine mindestens 15 Punkte-Verbesserung im Global Health Status gebracht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Floßmann. – Herr Wörmann und dann Frau Holtkamp.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz zur Zeitschiene: Herr Kuhn ist seiner Zeit voraus gewesen. Sie hatten die ASCO-Daten zitiert. ASCO findet in zwei Wochen statt, dann werden die Daten und die Daten zur Erhaltungstherapie diskutiert, wobei die große Tendenz wichtig ist, dass möglicherweise auch langfristig für die Erhaltungstherapie die Qualität der Remission nach der vorherigen Therapie entscheidend sein wird. Dann sind es aus wirtschaftlicher Sicht nicht nur Drug Holidays, sondern auch Insurance Holidays. Aber das haben wir auch im Blick.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, dann Herrn Professor Scheid.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Morgen! Ich habe zwei Fragen, einmal eine Rückfrage an Professor Scheid und Frau Professor Weisel. Sie haben gerade in Ihren Statements mehrfach auf die minimale Resterkrankung abgehoben. Das haben wir hier schon mehrfach diskutiert. Ich möchte nur sichergehen, ob sich an Ihrer Einschätzung etwas geändert hat, gerade in der Rezidivsituation. Das ist die eine Frage. Die andere bezieht sich auf den Komplex Nebenwirkungen, und zwar speziell die spezifischen Nebenwirkungen. Bei der Kardiotoxizität gibt es logischerweise keinen Unterschied, weil es in beiden Armen ist. Es gibt aber andere Unterschiede, zum Beispiel bei den Thrombozyten, also Thrombozytopenie, Durchfall, Infekte, Fatigue, infusionsbedingte Nebenwirkungen. Mich würde Ihre Einschätzung als Kliniker interessieren, wie relevant hier die Unterschiede sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Holtkamp. – Wir beginnen mit Herrn Professor Scheid, dann Frau Professor Weisel. Herr Professor Scheid, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO):** Ich will das gern wieder etwas allgemein kommentieren: Wir sind gewohnt, uns den Myelompatienten als schwerkranken Patienten mit hohem Leidensdruck vorzustellen, der sich durch eine Therapie in der Lebensqualität verbessert. In der Rezidivsituation haben wir oft Patienten, die wir gut im Blick haben, die wir engmaschig kontrollieren. Das heißt, wir beginnen die Therapie oft bei einem Wechsel der Laborwerte, bevor sich eine schwere Erkrankung einstellt. Das heißt, ich erwarte nicht, dass eine Therapie, die das Myelom gut kontrolliert, die Lebensqualität massiv verbessert, sondern ich achte eher darauf, dass meine Therapie, gerade wenn sie lange angelegt ist, sie nicht verschlechtert. Deshalb möchte ich diese Sicht unterstützen, dass die Vermeidung einer Verschlechterung der Lebensqualität ein wichtiges Therapiewirkziel darstellt und ich nicht erwarten kann, dass ich dabei extreme Zugewinne erreichen kann. Das ist für die Einordnung dieser Daten sehr wichtig, die sonst enttäuschend aussehen könnten. Aber ich sehe dabei gerade die Stärke unserer heutigen Therapie im Rezidiv, dass wir die Patienten vor weiteren Organeinschränkungen, weiteren Belastungen durch die ausufernde Myelomausbreitung schützen. Das ist für diese Dateneinschätzung ein extrem wichtiger Punkt.

Die Nebenwirkungen würde ich heute auch als so gering einschätzen, dass sie im Alltag nicht so stark im Vordergrund stehen. Wir haben viel zur Vermeidung von Infusions- und Injektionsreaktionen bei Antikörpertherapien gelernt. Wir haben zum Carfilzomib, zur Blutdruckkontrolle viel gelernt. Ich glaube, wir haben als Kliniker extrem dazugelernt, diese Therapien gut und sicher einzusetzen und

damit in der Praxis die Patienten weitgehend vor diesen gefürchteten Nebenwirkungen zu schützen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. Jetzt Frau Professor Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO)** Frau Holtkamp, vielen Dank für die Frage zur MRD. Wir sind jetzt da, wo wir im Rezidiv MRD-Negativität erreichen können, auch das ist etwas Neues. Die KdD-Kombination ist sicherlich eine der stärksten Kombinationen. Dass das valide ist, bestätigt sich durch eine Zwillingstudie mit dem zweiten monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, die ähnliche Daten generiert hat. Das ist ein Effekt dieser Kombination. Wir wissen auch, dass es für die Patienten die beste Voraussetzung ist, möglichst lange auf so einem Regime zu bleiben und eine lange Erkrankungskontrolle zu haben. Das heißt, das, was wir hier in der Vergangenheit diskutiert haben, bleibt für mich von bestehender Relevanz. Ich glaube, wie ich es vorhin angedeutet habe, dass es in der ersten Therapielinie in unserer Gesamtdiskussion noch einmal eine entscheidendere Bedeutung hinsichtlich dessen haben wird, was sich in Zukunft direkt an Konsequenz für den Patienten ableitet.

Hinsichtlich Nebenwirkungen denke ich, die Thrombozytopenie ist im klinischen Alltag kein Problem in diesem Regime. Eine Dreierkombination gibt einem im Alltag immer mehr Spiel, um auf Nebenwirkungen einzugehen. Das ist hier auch sehr gut möglich. Was wir unter Daratumumab – wir diskutieren Carfilzomib, jetzt wird es wieder bizarr – immer konsistent sehen, ist, dass wir hier vermehrt Infekte haben. Das ist unter allen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper-Triplets bekannt. Das liegt ein wenig an der langen Dauer der Gabe, ist aber sicherlich ein wenig ein Klasseneffekt. Wir können damit inzwischen sehr gut umgehen. Aber das ist weiterhin relevant. Es wird wahrscheinlich besonders relevant, weil wir sehen, dass diese Patienten nach den ersten Daten, die wir zur Erhaltungstherapie haben – die sind genauso in die Zukunft gegriffen, wie die Ausführungen von Herrn Kuhn –, dass diese Patienten auf Covid-Impfungen nicht respondieren, keinen Titer aufbauen können. Deshalb ist das ein relevanter Punkt, den wir aufmerksam verfolgen müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, bitte schön.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Rückfrage. Frau Professor Weisel, ich entnehme Ihren Worten, dass die Infekte für Sie eine besondere Bedeutung in der Bewertung haben, weil diese Patienten für Infekte besonders anfällig sind und die schwerer verlaufen können. Ist das richtig?

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Das Wissen darum ist sehr wichtig. Das Management gelingt in der Regel durch frühzeitiges Eingreifen, polyvalente Immunglobuline und entsprechende Supportivmaßnahmen sehr gut. Aber das Wissen darüber ist wichtig.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Weitere Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Herr Dr. Rieth, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die vielen wichtigen Fragen, auch sehr geehrte Experten und Frau Professor Weisel



als Expertin, vielen Dank für die gute Diskussion heute. Wir freuen uns, dass wir mit KdD eine weitere bedeutsame Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom, insbesondere nach einer Vorbehandlung mit Lenalidomid anbieten können. Die hier zur Nutzenbewertung stehende Therapie KdD zeigt signifikante Vorteile der Lebensqualität, sichtbar an der sozialen Funktion und dem Global Health Status, aber auch im Gesundheitszustand. Zudem ermöglicht KdD den Patienten die Chance auf eine Verbesserung im Gesamtüberleben, im progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, basierend – Frau Professor Weisel hat es erwähnt – auf einer tieferen Remission, die durch KdD erreicht werden konnte, bei insgesamt guter, bekannter Verträglichkeit. Wir sind überzeugt, dass die heute geführte Diskussion, die Beiträge vonseiten der ärztlichen Experten und Expertin den medizinischen Bedarf, die klinische Relevanz und den mit KdD verbundenen therapeutischen Fortschritt untermauert und damit den Zusatznutzen von Carfilzomib aufgezeigt haben.

Vielen Dank an alle Beteiligten für Ihre Zeit und die wertvollen Fragen und Diskussionsbeiträge bei dieser Anhörung. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe auch danke zu sagen, zuvorderst an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben, an diejenigen, die Fragen gestellt haben, und natürlich auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir werden das zu berücksichtigen haben, was heute besprochen worden ist und können damit diese Anhörung beenden. Damit sind auch die Anhörungen für heute beendet. Danke schön, schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 11:06 Uhr