



Mündliche Anhörung

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

hier: Isatuximab (D-675 + D-676)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. September 2021
von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Zietze
Frau Dr. Kiewitz
Herr Hahn
Frau Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides GmbH:**

Frau Sager
Frau Digel

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

Frau Dr. Barbus
Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Karyopharm Therapeutics Inc.**

Frau Dr. Kausche
Herr Dr. Krüger

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

Frau Land
Frau Rieder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel
Frau Dr. Floßmann

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

Frau Dr. Breuleux
Frau Dr. Kellershohn

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

Herr Dr. Fuchs
Herr Auerbach

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

Frau Dr. Hülsmans
Frau Dr. Wacker

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

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

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Guten Morgen, meine Damen und Herren! Ich begrüße Sie im Unterausschuss Arzneimittel zur Anhörung des Wirkstoffes Isatuximab. Sie werden sich sicherlich wundern, warum ich hier sitze und nicht Herr Professor Hecken. Herr Professor Hecken und Herr Zahn sind heute verhindert. Deshalb hat man von der Ausnahmeregel Gebrauch gemacht, die Sitzungsleitung auf einen Vertreter/eine Vertreterin der Geschäftsstelle zu übertragen; dem hat der Unterausschuss zugestimmt. Deshalb werde ich heute diese Anhörung leiten. Alle Diskussionspunkte werden Herrn Hecken übermittelt und natürlich wird ein Wortprotokoll geführt. Sie kennen das übliche Procedere. Da wir wieder ein Wortprotokoll führen, ist es hilfreich, auch für unsere Stenografen, wenn Sie, bevor Sie sprechen, Ihren Namen nennen.

Die Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 16. August dieses Jahres. Dazu haben Stellung genommen Sanofi-Aventis als Hauptstellignehmer, AbbVie Deutschland, Amgen, Bristol-Myers Squibb hat ausschließlich zu der Dossierbewertung in der Kombination mit Carfilzomib Stellung genommen, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag hat ausschließlich zu der Kombination mit Pomalidomid Stellung genommen, Karyopharm Therapeutics, Oncopeptides und Roche. Von den Fachgesellschaften wurde eine gemeinsame Stellungnahme von der DGHO, von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und von German-Speaking Myeloma Multicenter Group, GMMG, eingereicht, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Auch ich werde eine Anwesenheitsliste führen. Deshalb lese ich nacheinander die angemeldeten externen Teilnehmer vor. Ich würde Sie bitten, dass Sie sich kurz melden, weil ich Sie auf dieser Bildschirmliste nicht alle sehen kann. Für Sanofi-Aventis sollen Frau Zietze, Frau Dr. Kiewitz, Herr Hahn und Frau Dr. Kurucz da sein, für die Fachgesellschaften Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Wörmann, dann geht es weiter mit den pharmazeutischen Unternehmen für Octopeptides Frau Sager und Frau Digel, Frau Dr. Barbus und Herr Strangl für AbbVie, Frau Dr. Kausche und Herr Dr. Krüger – fehlt noch, werden wir sehen – für Karyopharm Therapeutics, Frau Land und Frau Rieder für Bristol-Myers Squibb, Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann für Amgen, Frau Dr. Breuleux und Frau Dr. Kellershohn für Roche, Herr Dr. Fuchs und Herr Auerbach für Janssen, Frau Dr. Hülsmans und Frau Dr. Wacker für Glaxo-SmithKline. – Wunderbar. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurden?

Herr Dr. Rasch (vfa): Meine Wenigkeit, Frau Behring.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ach, Herr Rasch, wie konnte das passieren! Sie gehören zum Inventar, tut mir leid. – Herr Rasch vom vfa ist auch da.

Dann beginnen wir mit der Anhörung. Wer macht das für Sanofi? – Frau Zietze, bitte schön.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Sehr gerne. Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und für die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertungen von Isatuximab in der Rezidivsituation der zweiten und dritten Therapielinie diskutieren zu können. Zunächst möchte ich gerne kurz unsere Delegation vorstellen. Frau Dr. Kiewitz ist verantwortlich für die Medizin, Frau Dr. Kurucz verantwortet maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme, Herr Hahn steht für biostatistische Fragen zur Verfügung. Mein Name ist Henny Zietze und ich bin verantwortlich für die evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Wir sprechen heute über Isatuximab in der Behandlung des multiplen Myeloms, einer immer noch unheilbaren Krebserkrankung. Etwa 90 Prozent der Patienten erleiden früher oder später ein Rezidiv oder sprechen auf eine Therapie unzureichend an. Das multiple Myelom ist geprägt von Phasen der Krankheitskontrolle und Phasen des Voranschreitens der Erkrankung. Die Stabilisierung und Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität stellen daher in allen Therapielinien ein zentrales Therapieziel dar. Anders als das IQWiG das einschätzt, sind

aus unserer Sicht daher sowohl Endpunkte von Bedeutung, die eine Verzögerung der Verschlechterung zeigen, als auch solche, in denen die Therapie eine Verbesserung zeigen kann. Obwohl in den vergangenen Jahren neue Therapieoptionen hinzugekommen sind, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an hoch effektiven und gut verträglichen Therapieoptionen in der Rezidivsituation.

Schauen wir uns zunächst die Patienten in der Rezidivtherapie an, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben: Die erste Rezidivtherapie entscheidet oftmals über den weiteren Verlauf der Myelomkrankung. In dieser Therapiesituation ist es insgesamt wichtig, eine effektive und schnelle Krankheitskontrolle und Verbesserung mit tiefem und lang anhaltendem Ansprechen zu erreichen. Für diese Patienten werden insbesondere die hoch effektiven Antikörperkombinationen mit modernem Proteasom-Inhibitor oder immunmodulierenden Substanzen empfohlen, da Standardtherapien aus der Erstlinie häufig nicht mehr wirksam sind.

Anti-CD38-Antikörper wie Isatuximab sind eine essenzielle Therapiekomponente in der modernen Myelomtherapie. Die Dreifachkombination aus Isatuximab, mit Carfilzomib und Dexamethason, kurz Isa-Kd, deckt genau diesen therapeutischen Bedarf. Mit der IKEMA-Studie liegt eine randomisierte offene und kontrollierte Phase-III-Studie vor, in der Isa-Kd im direkten Vergleich mit der potenten Doublette Kd untersucht wurde. Dabei konnten insbesondere patientenrelevante Vorteile bei den wichtigen Endpunkten zum Erhalt und zur Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität gezeigt werden. Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Isa-Kd. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine präspezifizierte Zwischenanalyse handelt und angesichts der hohen Wirksamkeit beider Kombinationstherapien der Median noch in keinem der beiden Studienarme erreicht wurde. Die Behandlung mit Isa-Kd zeigte eine Reduktion des Risikos beim progressionsfreien Überleben um 47 Prozent. Isa-Kd zeigte auch bei dem wichtigen Endpunkt MRD-Negativitätsrate eine statistisch signifikante und patientenrelevante Erhöhung von 29,6 Prozent bei Isa-Kd gegenüber 13 Prozent bei Kd. Des Weiteren zeigte Isa-Kd signifikante Vorteile bei der Verbesserung in der Symptomatik für Übelkeit und Erbrechen und bei der Verbesserung der Lebensqualität für die soziale Funktion anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich nun auf die Patienten in der Rezidivsituation, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Dieses heterogene Patientenkollektiv ist aufgrund der Vortherapien und durch eine geringere Lebenserwartung durch eine hohe Refraktärität gegenüber verschiedenen Substanzen mit teils kumulierter Toxizität gekennzeichnet. Für diese zum Teil stark vorbehandelten Patienten steht mit der Dreifachkombination Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason, kurz Isa-Pd, eine neue wirksame Therapie zur Verfügung. Die Dreifachkombination Isa-Pd, wurde in der randomisierten offenen kontrollierten Phase-III-Studie ICARIA-MM im direkten Vergleich mit Pd untersucht.

Für den vorgelegten zulassungstragenden Datenschnitt zeigen sich folgende Vorteile: Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher numerischer, nur knapp nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isa-Pd. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass circa 54 Prozent der Patienten im Kontrollarm im Gegensatz zu lediglich 10 Prozent der Patienten im Isa-Pd-Arm eine potente Folgetherapie erhielten. Die Behandlung mit Isa-Pd zeigte eine Reduktion des Risikos für ein progressionsfreies Überleben um 40 Prozent. Auch im patientenberichteten Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte Isa-Pd signifikante patientenrelevante Vorteile sowohl im Bereich Morbidität – so trat unter Isa-Pd eine dauerhafte Verschlechterung der Schmerzen erst später auf – als auch in der Lebensqualität. Trotz Hinzunahme einer weiteren effektiven Substanz zur bisherigen Standardtherapie gab es hier nicht nur keine Verschlechterung, sondern eine Stabilisierung und sogar eine Verbesserung in der Dimension physisches Empfinden.

Ich möchte an dieser Stelle zusammenfassen: Isatuximab zeigt in beiden Therapiesituationen und Wirkstoffkombinationen signifikante und patientenrelevante Vorteile, insbesondere in

wichtigen Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität bei einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil gegenüber den bereits sehr wirksamen Zweifachkombinationen. Aufgrund der dargelegten Eigenschaften der Isatuximab-basierten Dreifachkombination ergibt sich aus unserer Sicht für beide Anwendungsgebiete ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke, Frau Zietze, für diese Ausführungen. – Vielleicht kurz für das Protokoll: Um 10:07 Uhr ist Herr Krüger dazugekommen. – Sie haben es gehört, bei der heutigen Anhörung geht um zwei verschiedene Anwendungsgebiete, einmal Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und einmal in Kombination mit Carfilzomib. Ich würde gerne mit der Kombination mit Carfilzomib beginnen. Erlauben Sie mir eine erste Frage. Bei der Kombination mit Carfilzomib müsste der Datenschnitt für das finale Überleben noch ausstehen. Vielleicht die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wann rechnen Sie ungefähr damit? – Bitte, Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Der finale Datenschnitt für die IKEMA-Studie ist für Anfang 2023 antizipiert. Wir müssen uns vor Augen führen, dass wir eine eventgetriebene Studie haben, sodass wir das nicht mit Sicherheit sagen können. Den CSR im Q3 erwarten wir Anfang 2023.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Kurucz. – Dann geht es mit den Fragen an die Kliniker weiter. Auch hier nutze ich die Gelegenheit, die erste Frage zu stellen. Es geht immer um die Frage, ob die Dreifachkombination besser ist als die respektive Zweifachkombination, insbesondere in der letzten Linie. Vielleicht können Sie sich noch einmal zu dem Nebenwirkungsprofil gegenüber der Dreifachkombination vs. der Zweifachkombination äußern. Vielleicht können Sie auch unterscheiden, ob es sich dabei um die Kombination mit Carfilzomib oder mit Pomalidomid handelt. – Zuerst Frau Weisel, dann Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Vielen Dank. – Grundsätzlich ist für uns die Dreifachkombination in der Myelomtherapie ein wesentlicher Standard geworden. Das spiegelt sich auch in den im Februar publizierten Leitlinien der ESMO wider, in denen vor allem gerade ab dem ersten Rezidiv, ab der Zweitlinie quasi ausschließlich Dreifachkombinationen empfohlen sind. Das wird in den letzten Linien etwas differenter, was aber auch an den etablierten Therapie-regimen liegt. Wissenschaftlich macht das viel Sinn. Das Myelom ist eine klonale heterogene Erkrankung. Die Erkrankung mit verschiedenen Mechanismen in einer nach wie vor unheilbaren Situation zu unterdrücken, geht sehr stark auf diese klonale Heterogenität ein und verhindert in einem gewissen Zeitraum Resistenzmechanismen. Es ist ein wesentlicher Punkt, den Patienten länger auf der Therapie zu halten. Das gelingt natürlich nur mit verträglichen Substanzen. Isatuximab als monoklonaler Antikörper gehört zu diesen sehr gut verträglichen Substanzen im klinischen Alltag, das kann man absolut bestätigen.

In der Kombination mit Carfilzomib war es wesentlich, dass wir gesehen haben, dass die Addition des monoklonalen Antikörpers die bekannten Nebenwirkungen, die wir auch unter Carfilzomib kennen, wie zum Beispiel eine arterielle Hypertension oder kardiovaskuläre Ereignisse, nicht verstärkt und dass es keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen gibt. In der Kombination mit Pomalidomid sind auch keine über das erwartete Nebenwirkungsprofil hinausgehenden neuen Nebenwirkungen aufgetreten. Die Addition des Anti-CD38-Antikörpers zu den Immunmodulatoren führt zu einer gewissen Steigerung auf der Infektionsseite. Das liegt einerseits daran, dass die Patienten länger behandelt werden, andererseits an der Zuführung der Medikamente. Aber auch das, denke ich, ist im Hintergrund der zugelassenen Situation keine unerwartete Toxizität mehr.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, danke schön. – Herr Wörmann, vielleicht ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, die kritischen Punkte, Frau Behring, haben Sie schon angesprochen. Ich habe vielleicht noch einen oben drauf. Die beiden Punkte, die wir haben, sind: Ist Isatuximab zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason eine Erweiterung? Dann geht es noch mal um die Endpunkte. Sie haben schon die Frage gestellt: Overall Survival haben wir nicht. Wir haben beim multiplen Myelom Probleme mit dem Overall Survival, weil wir inzwischen davon ausgehen, dass es sich um eine sehr chronische Krankheit mit Überlebenszeiten von zehn Jahren und länger handelt. Insgesamt sind beim multiplen Myelom innerhalb der letzten acht Jahre zehn Präparate dazugekommen, zum Teil mit Überlebenszeitverlängerung.

Deshalb sind alle Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers für die Zeit bis zum Erreichen dieser kritischen Phase für die OS-Auswertung immer Schätzungen. Das kann auch etwas später als Anfang 2023 sein, wenn Patienten mit effektiven Zweit- und Drittlinientherapien eingeschlossen sind. Ich glaube, der wichtige Punkt bei den Endpunkten ist für uns: Ja, wir sehen eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und damit eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie, wie bei all den Studien auch: Eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes, also dem Auftreten von Schmerzen. Das ist der Punkt, den wir als PFS plus bezeichnet haben. Deshalb sehen wir das als Gewinn.

Der Punkt, der bisher noch nicht angesprochen wurde, ist, glaube ich: Brauchen wir einen zweiten Anti-CD38-Antikörper? Das ist vielleicht nicht etwas, das hier im G-BA besprochen werden muss, aber in den Leitlinien ist die kritische Diskussion: Ist Daratumumab ausreichend, oder brauchen wir zwei Antikörper? Natürlich würden wir hier idealerweise eine Head-to-Head-Studie haben. Die haben wir nicht, aber bei der ersten Indikation stellt sich die Frage nicht, weil Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib nicht zugelassen ist. Das heißt, wenn wir Carfilzomib in der Zweitlinientherapie einsetzen und uns dann für einen Anti-CD38-Antikörper entscheiden, dann wäre das in diesem Fall Isatuximab. In diesem Fall gibt es keine direkten Vergleiche. Ob wir zwei Antikörper brauchen, weiß ich nicht. Bei allen anderen, die wir diskutiert haben, wie zum Beispiel Ibrutinib und Acalabrutinib oder so etwas, haben wir nach einiger Zeit gesehen, dass die Nebenwirkungsspektren häufig etwas anders sind und auch die Wirksamkeit nicht völlig identisch ist. Das heißt, weniger freuen wir uns, wenn wir zwei Antikörper – –

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, Herrn Wörmanns Internet ist gerade am Aufgeben. Dennoch denke ich, dass der Inhalt angekommen ist. Herr Wörmann, hören Sie uns noch? – Ihre letzten drei Sätze haben wir nicht mehr mitbekommen. Würden Sie die bitte noch einmal wiederholen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der letzte Punkt bezog sich auf die Diskussion, welcher Anti-CD38-Antikörper wirksam ist und ob es Unterschiede gibt. Das heißt, das ist dieselbe Diskussion, die wir bei den BTK-Inhibitoren oder bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren haben. Idealerweise hätten wir hier gern einen Head-to-Head-Vergleich; den haben wir nicht. Wir haben allerdings eine Situation, die in den beiden Verfahren different ist. Wir haben in dem Verfahren Carfilzomib plus Dexamethason keine Zulassung für Daratumumab. Das heißt, wenn wir hier eine Dreifachkombination einsetzen, dann ist das der zugelassene Antikörper, hier CD38 mit Isatuximab. Insofern ist das in diesem Falle alternativlos. Trotzdem warten wir darauf, einen Head-to-Head-Vergleich zu haben, um Wirksamkeit, aber auch Nebenwirkungsspektrum besser einschätzen zu können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung, ich habe nicht aufgepasst. Es gibt eine Zulassung für Daratumumab/Carfilzomib. Dann bleibt der erste Teil korrekt: Ja, wir brauchen einen Head-to-Head-Vergleich und haben eine Erweiterung des Spektrums. – Danke.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau. Beim multiplen Myelom ist es tatsächlich mittlerweile so umfangreich, dass die Zulassungen in den letzten Jahren manchmal untergehen. – Frau Weisel, haben Sie eine Ergänzung? Dann würde ich alle anderen bitten, Fragen zu stellen.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ganz kurz zu dem letzten Punkt von Herrn Wörmann, sozusagen zwei Antikörper, ein Ziel: Das ist tatsächlich eine große offene Frage. Die Antikörper agieren etwas anders. Momentan war die internationale Expertenmeinung so, dass, weil wir die Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit so lange begleiten – Herr Wortmann hat es angedeutet – vielleicht nach einer gewissen Pause durchaus ein Switch des Anti-CD38-Antikörpers Sinn machen könnte, und das insbesondere, weil Daratumumab jetzt in der ersten Linie auch zugelassen ist. Das wollte ich gerne noch ergänzen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke. – Vielleicht können Sie noch kurz sagen, was Sie mit „Pause“ meinen? Machen Sie da eine Therapiepause?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Wir hatten das Daratumumab-VTd als Induktionstherapie besprochen. Die Patienten bekommen danach eine Hochdosistherapie und eine Erhaltungstherapie. Wenn sie dann zum Beispiel im Rezidiv sind, hatten sie eine Zeitlang keinen Anti-CD38-Antikörper. Patienten, die in der ersten Therapielinie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hatten, hätten dann in der zweiten Therapielinie ein antikörperfreies Regime und gehen dann noch einmal in ein Antikörper-Kombinationsregime, sodass eine Linie dazwischenliegt. Das sind die Szenarien, über die nachgedacht wird.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe jetzt Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte an Ihre Frage zu den Nebenwirkungen anknüpfen, Frau Behring, und zwar haben wir in der Dossierbewertung weitere Punkte kritisiert, die die Auswertungen zu Nebenwirkungen betreffen, die für uns auch nach Ihrer Stellungnahme offengeblieben und auf die Sie in dem Eingangsstatement nicht eingegangen sind. Der erste Punkt betrifft die Erfassung von Laborwerten als UE. Da ist in beiden Studien die Lage so, dass diese nur dann als UE erfasst wurden, wenn sie entweder zum Abbruch der Behandlung führten, eine Dosismodifikation zur Folge hatten oder ein SUE waren. Dies war für uns ungewöhnlich und führt potenziell erst mal zu einem Underreporting. Ich glaube, die FDA hat das in ihrem Review auch thematisiert. Das ist hier potenziell relevant, zum Beispiel für das UE Neutropenie, CTCAE Grad 3 oder 4, was hier auch eine Rolle spielt, besonders in der ICARIA-Studie. Wir haben dennoch die Auswertungen zu Nebenwirkungen mit eingeschränkter Aussagegesicherheit als verwertbar eingeschätzt. Trotzdem würde uns der Hintergrund für Ihr Vorgehen interessieren. Warum sind Sie so vorgegangen? Warum dieses eingeschränkte Reporting für die Laborwerte? – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer mag das aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers beantworten? – Frau Kiewitz.

Frau Dr. Kiewitz (Sanofi-Aventis): Ich würde die Frage gern beantworten.

Frau Dr. Zietze (Sanofi-Aventis): Vielleicht noch eine kleine Nachfrage: Bezog sich die Frage auf die zweite oder die dritte Linie?

Frau Preukschat: Nach meiner Information wurde diesbezüglich in beiden Studien gleich vorgegangen. Ich glaube, die Äußerung zur FDA hatte ich auch bezüglich ICARIA gefunden. Aber mein Eindruck ist, dass in beiden Studien im Studienprotokoll identisch beschrieben war, dass Laborwerte nur eingeschränkt als UE berichtet wurden.

Frau Dr. Kiewitz (Sanofi-Aventis): Danke, Frau Preukschat. Das ist eine berechtigte Frage. – Generell wurden diese UE zu den Neutropenien so berichtet, wie es a priori im Studienprotokoll festgelegt war. Zusammenfassend kann ich an der Stelle sagen, dass die UE Neutropenien in den Indikationsgebieten multiples Myelom sehr bekannte und im Versorgungsalltag auch

gut behandelbare Nebenwirkungen darstellen. Die Einschätzung dieser Laborabweichung als TAE lag in der Einschätzung der Ärzte.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Es sprach Frau Kiewitz. – Hat Sie das befriedigt, weil das doch etwas abweichend von dem ist, wie wir sonst vorgehen, Frau Preukschat, oder?

Frau Preukschat: Ich würde sagen, die Frage ist erst mal beantwortet, aber wir finden das mit Sicherheit nicht optimal. Wir haben das auch in der Bewertung kritisiert.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte zuerst eine Nachfrage an Frau Weisel und Herrn Wörmann. Frau Weisel, Sie haben gerade etwas zu dem Stellenwert der Antikörper nacheinander gesagt. In der Studie zur Zweitlinie mit einer Vortherapie wurden circa 5 Prozent in der nachfolgenden Therapie mit einem weiteren Antikörper behandelt; dann wahrscheinlich Daratumumab, davon gehe ich aus. Das würden Sie aber in einer direkten Nachfolgetherapie zum jetzigen Zeitpunkt als eher ungeeignet, sondern nur, wenn eine gewisse Pause da ist – – Oder können Sie dazu noch nichts sagen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Das ist eine ganz wesentliche Frage, die ich leider nicht komplett beantworten kann, die im Moment niemand, glaube ich, beantworten kann. In den Studien zu den Wirksamkeiten der Antikörper waren Patienten, die das unmittelbar vorher bekommen haben oder insgesamt bekommen haben, ausgeschlossen. Das heißt, die Evidenz ist einfach nicht da. Das lag teilweise daran, dass die in der Situation noch nicht vorhanden waren, weil sich die Therapielandschaft beim multiplen Myelom unglaublich rasant geändert hat. Wenn wir die Studien auswerten, hat sich die Situation in der Regel schon wieder geändert. Es gab eine wesentliche Studie, die gerade von ... (akustisch unverständlich) publiziert wurde, die Anti-CD38 als Monotherapie unmittelbar nach Anti-CD38 eingesetzt haben. Das wurde als Monotherapie viel kritisiert, wo man dann keine signifikanten Effekte gesehen hat. Letztlich tendieren die meisten im Moment sicherlich dazu, eine Pause zu machen, aber das ist letztlich mehr ein Behandlungsgefühl als klar mit Evidenzen untermauert. Aber das ist momentan sicherlich der breiteste klinische Alltag.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, mögen Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Ludwig, die Frage, die Sie inhaltlich stellen, ist die Frage, ob eine Resistenz gegen eine Drei- oder Vierfachtherapie eine Resistenz gegen jede einzelne Komponente dieses Regimes beinhaltet oder nur gegen zwei, sodass dann die Idee wäre, dass eine neue Kombinationstherapie mit Synergieeffekten eventuell wieder wirksam sein könnte. Deshalb sind wir so vorsichtig, nicht zu sagen, das darf man nicht mehr geben, was man nach einer Monotherapie vielleicht machen würde, zu sagen, das war Resistenz; Punkt. Aber bei einer Drei- oder Vierfach-Vortherapie sind wir etwas leiser. Der Punkt ist trotzdem, glaube ich, genauso, wie Frau Weisel es zuletzt gesagt hat: Wir brauchen die Studien dafür. Wenn aber ein Patient aus verschiedensten Gründen zwischen der letzten Anti-CD38-Therapie eine Pause hatte, dann würden wir, glaube ich, wieder mit einer Kombination einsteigen, nicht, weil die Daten so überzeugend, sondern die Nebenwirkungsspektren insgesamt so günstig sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Ludwig, ist das in Ordnung für Sie? – Ich sehe gerade ein Nicken.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann Frau Pitura.

Frau Pitura: Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Auswertung zur dauerhaften Verschlechterung oder dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Endpunkt war so operationalisiert, dass hier auch Ereignisse

für Patienten eingingen, die nur eine einmalige Verbesserung oder eine einmalige Verschlechterung hatten und für die keine weiteren Daten vorlagen. Dazu haben Sie in Ihrer Stellungnahme noch mal Auswertungen nachgereicht, und zwar haben Sie hier angegeben, wie hoch der Anteil bei Patienten mit einer dauerhaften Verbesserung oder Verschlechterung bei letzter Visite in mindestens einer Domäne ausfiel. Da würde mich interessieren, wie der Anteil in den einzelnen Funktionsskalen des QLQ-C30 ausfällt. Sie haben das nur übergreifend angegeben. Das wäre aber für uns wichtig, um zu beurteilen, wie hoch der Anteil ausfällt. Es wäre erforderlich, das zu wissen, um Aussagen zu treffen, ob der Endpunkt für die Bewertung herangezogen werden kann. Können Sie sagen, wie hoch der Anteil bei der Funktionsskala Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 bei dem Endpunkt der dauerhaften Verbesserung ausfiel?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Es geht noch mal um die PROS.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Hahn wird die Antwort übernehmen und sortiert sich kurz. Es sind zwei Fragen, und er würde kurz in die Unterlagen zu schauen.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Dann will ich das kurz ausführen. Bei der Zweitlinientherapie, Thema Übelkeit und Erbrechen, war von diesem Sonderfall in dem Kd-Arm kein Patient betroffen, im Isa-Kd-Arm waren 2 Patienten von 23 betroffen. Insofern ändert das unserer Ansicht nach nichts an dem Ergebnis.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Pitura, war das die Antwort, die Sie hören wollten? Es ging doch um die dauerhafte Verbesserung oder einmalige Verschlechterung?

Frau Pitura: Ja, das hat meine Frage beantwortet. Meine Frage bezog sich nur auf die dauerhafte Verbesserung oder Verschlechterung. Da hat sich diese Frage gestellt. – Danke schön.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Gibt es weitere Fragen an die Kliniker, an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der beiden Kombinationstherapien und der verschiedenen Linien? – Frau Ludwig, gerne.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte an den pharmazeutischen Unternehmer noch zwei Fragen. Zum einen hatten Sie mit Ihrer Stellungnahme in der Studie zur dritten Linie Daten zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse von einer Wirkkomponente nachgereicht, aber nur für den ersten Datenschnitt. Da wir bei den Nebenwirkungen bei dieser Studie den zweiten Datenschnitt heranziehen, ist die Frage, ob Sie diese Daten noch nachliefern können, also Abbruch wegen UE von einer Komponente für den zweiten Datenschnitt. Es wäre für uns wichtig; ob das noch möglich ist.

Ich schließe direkt meine zweite Frage an, die auch an den pharmazeutischen Unternehmer geht, und zwar zur Anzahl von Folgetherapien und zur Möglichkeit, ob der Studienarm in der IKEMA-Studie gewechselt werden konnte, also in der Studie mit einer Therapie. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Nur als Hinweis: Wenn Sie Daten nachliefern, dann bitte bis zum Freitag dieser Woche; sonst können wir sie nicht berücksichtigen. Bei der zweiten Frage ging es um den Wechsel der Studienteilnehmer des Studienarms. – Ich sehe gerade, Frau Zietze macht sich bereit.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Die erste Frage zum Datenschnitt, zu dem Abbruch der Wirkstoffkomponente übernimmt Herr Hahn.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Ja, wir haben die Analysen kurzfristig erhalten. Wir sehen, dass die Analyse bis Zeit bis zum Abbruch mindestens eine Wirkstoffkomponente wie auch die schon eingereichte Analyse zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ergeben weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Dreierkombinationen im Vergleich zur Zweierkombination, und zwar für beide Datenschnitte, also den ersten wie auch den zweiten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Können Sie die Daten bis Freitag nachliefern?

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Ja.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Und zur zweiten Frage, die Studienarmwechsler.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das übernimmt Frau Kiewitz.

Frau Dr. Kiewitz (Sanofi-Aventis): Es war innerhalb der IKEMA-Studie nicht erlaubt, die Arme zu wechseln, sondern nur nach Studienbehandlung konnten die Patienten mit verfügbaren Therapien in der klinischen Routine behandelt werden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Ludwig, ich glaube, das war ausreichend?

Frau Dr. Ludwig: Ja. Eine Nachfrage noch zu dem Letzten: Die Anzahl der Folgetherapien war dann auch in der IKEMA-Studie nicht begrenzt, wenn ich das richtig verstanden habe?

Frau Dr. Kiewitz (Sanofi-Aventis): Korrekt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Alles klar. – Dann bitte Frau Pitura mit den nächsten Fragen.

Frau Pitura: Meine nächste Frage richtet sich an die klinischen Sachverständigen. Es geht noch mal um die Lebensqualität. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung nur die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität oder Symptomatik herangezogen und nicht die Endpunkte, die eine Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität betrachten. Dazu würde mich Ihre Einschätzung als Kliniker interessieren. Das IQWiG hat das mit dem aufgrund des in diesem Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Verlaufs begründet. Deshalb sei hier nur eine Verschlechterung der Lebensqualität relevant. Könnten Sie dazu bitte Stellung nehmen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Weisel, geht es nur bergab oder auch bergauf bei der Erkrankung?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Das Bergaufgehen und die Verbesserung der Lebensqualität sind für die Patienten ganz entscheidend. Das ist auch einer der Gründe, weshalb wir die Dreifachkombination wählen, weil wir damit zu einer rascheren Unterdrückung der dann wieder aktiven Erkrankung kommen, wenn wir die neue Therapie wählen. Das bedeutet für die Patienten in der Regel eine deutliche Reduktion, vor allem der Schmerzen. Da zählt für einen einzelnen Patienten schon jeder Tag. Das kann sicher jeder verstehen, der einmal Schmerzen hatte. Da ist man wirklich über jeden Tag froh, an dem sie weg sind. Das bedeutet für viele Myelompatienten eine deutlich bessere Beweglichkeit, für die älteren Patienten den Erhalt der Selbstständigkeit, für die jüngeren Patienten auch Integration einer solchen Therapie im beruflichen Alltag. Insofern ist eine Verbesserung der Symptomatik in der Begleitung von Myelompatienten von klinischer Seite für uns von sehr hohem Interesse, um den Patienten im Alltag möglichst ein Leben zu ermöglichen, in dem sie nicht nur durch die Erkrankung diktiert sind. Das ist gerade im ersten und im zweiten Rezidiv für uns etwas ganz Wesentliches in der Begleitung und der Behandlung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Hahn, ergänzend dazu.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch mal auf den Punkt davor zurückkommen, wenn es geht, und ergänzend zu dem Anteil der Patienten mit einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung im Allgemeinen darlegen, dass, wie im Beispiel gesehen, die Anzahl der Patienten pro Domäne immer relativ gering und vor allem zwischen den beiden Armen auch relativ ausgeglichen ist. Insofern wird dort kein Behandlungsarm durch diese Operationalisierung bevorzugt oder benachteiligt.

Weiterhin haben wir in der letzten Woche noch eine Sensitivitätsanalyse erhalten, die sich damit beschäftigt, welchen Einfluss diese Patienten auf die Nutzenbewertung haben. Das heißt, wir haben für jene Domänen, bei denen wir im Dossier eine dauerhafte Verbesserung oder Verschlechterung festgestellt haben, noch eine Analyse durchführen lassen, bei der genau diese Patienten, über die wir sprechen, die erst bei der letzten Visite eine Verbesserung oder Verschlechterung erhalten, also die Responseschwelle überschreiten, als non Responder

gewertet wurden, um zu sehen, wie die sich auswirken. Diese Ergebnisse stützen unsere Aussagen im Dossier. Insofern sind wir davon überzeugt, dass das keinen großen Einfluss hat.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Vielen Dank. – Ich würde zuerst Frau Preukschat vom IQWiG das Wort geben, weil ich glaube, es ist direkt dazu, Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ja. Gerade diese Analyse müssten wir uns einmal anschauen. Das kann ich so jetzt hier nicht bewerten. – Ich hatte aber noch zwei andere Punkte, einen zu der Frage, ob uns mehr die Verbesserung oder die Verschlechterung interessiert. Wir sind immer bestrebt, uns für eine Analyse zu entscheiden. Das haben wir zuletzt meines Wissens in der Anhörung zu Carfilzomib im Mai 2021 diskutiert. Damals hat sich Professor Scheid von der DGHO meines Erachtens recht eindeutig geäußert, dass es primär hier die Verschlechterung ist, die interessant ist. So sind wir meines Wissens auch in anderen bisherigen Myelomprojekten vorgegangen.

Ich habe eine weitere Frage zum Thema Datenschnitt: Wir haben für die PROS in der Dossierbewertung zwar die Daten zum ersten Datenschnitt 2018 herangezogen, aber das war keine einfache Entscheidung, sage ich mal. Wir haben auch mehrfach darauf hingewiesen, dass die Daten zum zweiten Datenschnitt fehlen. Sie haben in der Stellungnahme noch mal irgendwie darauf hingewiesen, dass zum zweiten Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse für OS und UE erhoben wurden. Dazu meine Frage: Wo steht im Protokoll beschrieben, dass die Erhebung der PROS nach dem ersten Datenschnitt enden sollte, und war das dann auch tatsächlich der Fall? – Diese zwei Fragen jetzt erst mal von mir.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Vielleicht kann sich der pharmazeutische Unternehmer kurz sammeln, weil ich gerne noch Herrn Wörmann nehmen würde. Es geht noch mal um Verbesserung und Verschlechterung. Wahrscheinlich war das Ihre Meldung. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, Frau Preukschat. – Ich möchte jetzt trotzdem Herrn Scheid verteidigen. Der Punkt ist: Viele Patienten mit Myelom werden heute durchaus erst einmal im Labor anhand des Eiweißes identifiziert. Trotzdem hat das Myelom die große Besonderheit; und das ist, dass die Krankheit an sich durch ihre Art drei unterschiedliche Symptomkomplexe machen kann: Das eine ist die Knochenmarksinfiltration; das ist bei vielen die Anämie. Das Zweite ist durch das hohe Eiweiß, Gefäß- vor allem Niereninsuffizienz, und das Dritte sind die Osteolysen, die Knochenläsionen. Ich weiß, das ist leider ganz schrecklich. Bei meinem allerersten Pflegepraktikum habe ich einem Myelompatienten morgens beim Waschen einen Arm gebrochen, weil die Knochen so brüchig waren. Das ist heute nicht mehr so häufig, aber es ist trotzdem etwas, das einen prägt. Je weiter die Krankheit fortschreitet, umso höher ist das Risiko, dass Patienten mit kritischen Symptomen anfangen, und dann ist die Symptomverbesserung ein eigenes Ziel. Ich glaube, wir müssen von Ihnen verlangen, dass Sie beide Punkte berücksichtigen, sowohl die Nichtverschlechterung als auch die Verbesserung, weil eine Gruppe von Myelompatienten kritisch mit Symptomen kommt. Frau Weisel hat das mit den Schmerzen eben sehr deutlich pointiert dargestellt. Wir halten beides für unverzichtbar.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Vielen Dank auch für dieses Statement. – Jetzt noch einmal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie sagen, warum für den zweiten Datenschnitt ausschließlich Überleben und unerwünschte Ereignisse erhoben worden sind und keine Morbidität oder PROS? – Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Wir haben für die ICARIA-Studie mit dem Dossier zwei Datenschnitte eingereicht, und die Primärhypothese der ICARIA-Studie untersucht die Zeit zum progressionsfreien Überleben. Diese konnte mit dem ersten Datenschnitt beantwortet werden. Im Studienprotokoll finden sich Angaben zu der Erhebung weiterer Endpunkte nach Erreichen des primären Endpunktes PFS. Dort ist aufgeführt, welche Endpunkte weiter erhoben

wurden. Diese sind eben nicht Morbidität und Lebensqualität, sondern Gesamtüberleben und die Sicherheitsaspekte Safety und Nebenwirkungen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Preukschat, konnten Sie es nachvollziehen, oder nehmen Sie es erst einmal zur Kenntnis?

Frau Preukschat: Wir werden das überprüfen. Danke.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe auch eine Rückfrage zu dem klinischen Stellenwert dieser Kombinationen. Sie hatten – wir haben eben diskutiert, ob man es wiederholen kann oder nicht – in Ihrer schriftlichen Stellungnahme vor allen Dingen betont, dass es einen Stellenwert bei Patienten hat, die noch keinen Anti-CD38-Antikörper hatten. Das würde aber heißen, dass das Patienten sind, bei denen man durchaus eine Daratumumab-Kombination in Erwägung ziehen würde. Da würde mich von den Klinikern interessieren, nach welchen Kriterien Sie entscheiden, ob man die eine Antikörper-Kombination nimmt oder die andere. Das mit dem Carfilzomib haben wir schon geklärt. Es geht wirklich rein um den Vergleich. Dieser Aspekt, dass man nach einer Therapiepause oder einem Therapiewechsel möglicherweise noch mal einen anderen Antikörper einsetzt, könnte auch bedeuten, dass man dann sagt, man könnte denselben noch mal einsetzen, wenn man dazwischen etwas anderes hatte. Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren, und in dem Kontext auch die Frage: Ist Ihnen irgendetwas an Head-to-Head-Vergleichen bekannt? Läuft da irgendetwas, oder ist etwas geplant?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Sie hatten schon angekündigt, dass Sie den Vergleich der Dreifachkombination schmerzlich vermissen. Das war auch in Ihrer Stellungnahme so gesagt. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange unseriös an: Das entscheidet ganz allein der Preis. Wir gehen davon aus, dass jetzt ein Preiskampf stattfindet. Wir nehmen das wirtschaftlichere Präparat. Jetzt kommt der seriöse fachliche Kommentar von Frau Weisel dazu.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Danke, Herr Wörmann. – In der Stellungnahme haben wir das gemacht, was wir machen müssen, dürfen, können, sollen, nämlich ganz klar die Evidenz voranzustellen. Deshalb gibt es die Evidenz für die Daten bei Patienten, die noch keinen Antikörper hatten. Die gibt es durchaus, weil wir beim Myelom eine heterogene Gruppe haben, die wir im Rezidiv behandeln. Es gibt Patienten, die sehr spät rezidivieren, und es gibt Patienten, die leider auch heute noch sehr früh rezidivieren und deshalb ganz unterschiedliche Vorbehandlungssituationen.

Was nimmt man, wenn jemand keinen Antikörper hatte? Das weiß ich auch nicht, weiß, glaube ich, niemand. Dafür gibt es einfach keine Daten. Das kann ganz praktische Konsequenzen haben. Bei Daratumumab haben wir eine subkutane Formulierung, das hat in der Pandemie allein durch Ressourceneinsparung eine gewisse Riesenrolle gespielt. Solche Komponenten könnten neben dem, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, auch noch hineinspielen. Wissenschaftliche Daten dazu gibt es nicht.

Wenn Sie die Antikörper anschauen, haben die unterschiedliche Aktionen. Isatuximab macht vor allen Dingen eine Enzyminhibierung, etwas stärker als Daratumumab. Die Evidenz haben wir nicht. Head-to-Head gibt es nicht. Ich habe eine junge Kollegin, Frau Dr. Leipold, die das ausgerechnet und auch ein Studiendesign geschrieben hat. Wenn wir einen Finanzunterstützer finden würden, dann gebe es ein solches Konzept. Wir haben das auch komplett mit der Statistikerin durchgerechnet. Es gibt eine fertige Synopse. Wenn es jemand machen möchte, können wir es tun. Im Zusammenhang mit dieser Idee haben wir die gesamte Datenbank bei ClinicalTrials.gov durchgesehen. Es gibt meines Wissens keine Head-to-Head-Vergleiche.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Holtkamp, wenn auch enttäuschend, war das die Antwort auf Ihre Fragen?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. – Gibt es denn irgendwelche patientenabhängigen Faktoren, die für das eine oder für das andere sprechen?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Nein, ehrlicherweise nicht, nichts, was man auf einer ausreichend guten Evidenz boosten könnte.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Frau Holtkamp, noch eine ergänzende Frage, oder war es das?

Frau Dr. Holtkamp: Vielleicht noch mal die Frage an den pU: Ist Ihnen irgendetwas bekannt, dass da etwas läuft?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Kurucz hat sich schon gemeldet, bitte.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Zu der jüngsten Frage ist uns nichts bekannt. Mein Kreuz, das ich da gemacht hatte, bezog sich auf das Thema Datenschnitte, das ich gerne für die ICA-RIA-Studie, für die dritte Linie noch mal einordnen wollte. Wir hatten den ersten Datenschnitt von Oktober 2018 berichtet. Das ist der zulassungsrelevante präspezifizierte konfirmatorische Datenschnitt, der alle für die Nutzenbewertung wesentlichen Dinge in Summen abbildet und berichtet. Der zweite Datenschnitt wurde durchgeführt, weil die Studienlaufzeit länger war als zu Beginn der Studie antizipiert. Er war nicht a priori definiert und auch vonseiten der Zulassungsbehörde nicht angefragt. Wir haben auch aus diesem Grund, weil wir zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt keine Veränderungen der Ergebnisse inhaltlicher Art gesehen haben, den ersten Datenschnitt als Grundlage für die ... (akustisch unverständlich) herangezogen und ergänzend in 4-G die Daten für den zweiten Datenschnitt aufgenommen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Wörmann, es geht sicherlich noch einmal um den Vergleich der Dreifachkombination?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Wir haben das für die Zweitlinientherapie in unserer Stellungnahme nebeneinandergestellt. Wir haben die beiden Ergebnisse für Daratumumab/Isatuximab nebeneinandergestellt, und wenn Sie das sehen, dann sind die Daten relativ vergleichbar. Der relative Unterschied bei der sehr guten partiellen Remission ist etwas höher bei dem einen Präparat und das PFS, die Verlängerung bei dem anderen etwas besser, sodass wir keinen ganz klaren Hinweis sehen, welches der beiden Präparate besser ist. Wenn Sie die Studien nebeneinander sehen, sehen Sie auch, dass die Ergebnisse im Vergleichsarm nicht komplett identisch sind. Das heißt, das ist alles Indirektologie, und wir können damit einen Head-to-Head-Vergleich nicht ersetzen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Pitura, ein neues Thema, oder noch etwas dazu?

Frau Pitura: Ja, meine Frage bezieht sich auf die Datenschnitte. Frau Kurucz hat dazu gerade Stellung genommen. Sie hatten mit Ihrer Stellungnahme die Auswertung für die Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente nachgereicht. Da wollte ich fragen, ob Sie uns auch diese Auswertung basierend auf dem aktuellsten Datenschnitt nachreichen könnten? Ich glaube, Frau Kurucz, Sie sagten gerade, das liegt in Anhang 2-G vor. Könnten Sie das bitte noch mal erklären? – Ach ja, okay, es hat sich erledigt, sagt Herr Staat.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Ich sehe keine weiteren Fragen zu diesem Wirkstoff Isatuximab. – Dann würde ich Sie, Frau Zietze, bitten, das zusammenzufassen, was wir gerade diskutiert haben. Es steht Ihnen frei. Bitte.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Sehr gerne. – Vielen Dank, Frau Dr. Behring. Ich will es gar nicht zu lang machen. Ich möchte gerne noch einmal betonen, dass wir in beiden Therapielinien signifikante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten zeigen konnten – bei gleichzeitig bekannten, wie wir gehört haben, und handhabbaren Sicherheitsprofilen. Der therapeutische

Bedarf beim multiplen Myelom ist – auch das wurde ausgeführt – unverändert hoch. Für Patienten ist es sehr wichtig, therapeutische Alternativen zu haben. Außerdem sollten zur Zusatznutzenableitung alle relevanten Operationalisierungen betrachtet werden, sowohl die Zeit bis zur ersten bzw. zur dauerhaften Verschlechterung als auch die Zeit bis zur ersten bzw. dauerhaften Verbesserung, weil Letzteres eben auch für Patienten in einer progredienten Erkrankung in allen Therapielinien ein sehr wichtiges Therapieziel ist. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Auch wir danken allen Teilnehmern an dieser Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Bis zum nächsten Mal, oder bis zur nächsten Anhörung, je nachdem. Wiederhören!

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr