

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Elotuzumab (D-708)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. November 2021  
von 14:58 Uhr bis 15:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Glogger

Herr Dr. Eisen

Herr Ellis

Frau Land

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Schrom

Frau Dr. Flossmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Scheid

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldeter Teilnehmende für die **German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.**:

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, eben haben wir einige Minuten später angefangen. Jetzt fangen wir zwei Minuten früher an, weil alle da sind. Ein herzliches Willkommen für diejenigen, die heute erstmals zugeschaltet sind im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sprechen jetzt über Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September 2021, zu der Stellung genommen haben Bristol-Myers Squibb als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom und die German Speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme, weiterhin der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, als einzelne pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH und Oncopeptides GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BMS sind zugeschaltet Frau Glogger, Herr Dr. Eisen, Herr Ellis und Frau Land, für die DGHO Herr Professor Dr. Dr. h.c. Scheid und Herr Professor Dr. Wörmann, für die GMMG Frau Professor Dr. Weisel, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Knop, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch, für Amgen Frau Dr. Schrom und Frau Dr. Flossmann.

Ich gebe nunmehr dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte der Dossierbewertung und zum Wirkstoff in diesem Indikationsgebiet einzugehen. Wer macht das für den pU? – Frau Glogger, Sie haben das Wort.

**Frau Glogger (BMS):** Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit für einleitende Worte unsererseits. Zunächst, wie gewohnt, stelle ich Ihnen gern unser Team vor, das mit mir zusammen in einem Raum sitzt und Ihre Fragen beantwortet. Herr Dr. Eisen ist für den Bereich Medizin verantwortlich, Herr Ellis wird Fragen zur Statistik und Methodik beantworten, und Frau Land steht für Fragen rund um das Dossier und zur Versorgung bereit. Mein Name ist Mona Glogger; ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Hämatologie.

Nun zur vorliegenden Nutzenbewertung. Mit Elotuzumab in der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, kurz E-Pd genannt, geht es um den finalen Datenschnitt der ELOQUENT-3-Studie, der die Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung aus 2019 mit einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben bestätigt. Konkret bedeutet das, dass durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 41 Prozent gesenkt wird. Die Patientinnen und Patienten leben im Median ein Jahr länger, und das ohne Nachteile bei der Verträglichkeit. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen ist sogar ein Vorteil gegenüber der alleinigen Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason festzustellen. Dabei sehen wir gute Ergebnisse unter E-Pd zur Lebensqualität und der Morbidität. Die Ergebnisse zwischen beiden Studienarmen waren vergleichbar.

Ich möchte mich auf den für uns wichtigsten Punkt der Nutzenbewertung fokussieren, die Unterteilung des Zusatznutzens aufgrund einer potenziellen Effektmodifikation. In seiner Bewertung stellt das IQWiG ausschließlich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen fest. Damit stimmen wir überein. Jedoch teilt das IQWiG aufgrund einer potenziellen Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal vorangegangene Stammzelltherapie ja bzw. nein die Gesamtpopulation auf und bewertet den Zusatznutzen für die beiden Subgruppen unterschiedlich. Für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltherapie sieht das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen. Für Patientinnen

und Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Weder aus der ELOQUENT-3-Studie noch aus der Literatur zu anderen Studien zum multiplen Myelom lässt sich eine medizinische Rationale ableiten, weshalb eine vorangegangene Stammzelltherapie die Wirksamkeit von E-Pd beeinflussen sollte. Darüber hinaus zeigen sich keine weiteren signifikanten Interaktionsterme für einen der anderen erhobenen Endpunkte. Demnach lässt sich kein Muster anhand der Daten ableiten. In dieser Situation ermöglicht die Gesamtpopulation die validesten Aussagen im Hinblick auf die tatsächlichen Effekte im Versorgungsalltag und sollte daher weiterhin für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammenfassend bietet Elotuzumab in der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason aus unserer Perspektive für die Patientinnen und Patienten in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine relevante, bisher nicht erreichte Verbesserung, die sich in den ausschließlich positiven Effekten, wie vom IQWiG bestätigt, widerspiegelt. Folglich sehen wir weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.

Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Sichtweise darzulegen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Glogger, für diese Einleitung. – Der Punkt liegt offenkundig auf dem Tisch. Die entscheidende Frage für die Beurteilung der Daten aus der von Ihnen erwähnten ELOQUENT-3-Studie ist die zur Diskussion stehende Beurteilung des vom IQWiG gesehenen und auch zuerkannten Subgruppeneffektes im Gesamtüberleben und eine damit verbundene potenzielle separate Zusatznutzenableitung zwischen den Patienten mit Stammzelltransplantation oder ohne. Vor diesem Hintergrund ist die aus meiner Sicht einzig relevante Frage, die wir hier heute mit den Klinikern zu diskutieren haben – womit ich niemandem vorgreifen möchte; niemand soll sagen können, Herr Hecken habe die Diskussion verkürzt –: Sehen Sie die getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ohne oder mit vorangegangener Stammzelltransplantation als sinnvoll an? In Ihrer Stellungnahme weisen Sie diesbezüglich – das hat Frau Glogger eben auch getan – auf eine fehlende medizinische Rationale hin und sagen, das ist einfach nicht erklärbar. Sie weisen zudem auf die beschränkte Anzahl an Patientinnen und Patienten hin, weshalb eine Aussagekraft kritisch gesehen wird. Deshalb meine Frage: Ist es medizinisch rational begründbar, dass es Unterschiede in der Effektivität der in Rede stehenden Wirkstoffe in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Stammzelltherapie gibt, oder nicht? Daraus abgeleitet die Frage: Ist diese Subgruppenbildung sinnvoll oder nicht? Wer möchte von den Klinikern beginnen und etwas sagen? – Frau Professor Weisel, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Vielen Dank. – Wie wir in unserer Stellungnahme ausgeführt haben – Sie haben es bereits zusammengefasst –, sehen wir diese Analyse aus klinischer Sicht als nicht relevant an. Die wesentlichen Punkte sind genannt. Zunächst zum fehlenden wissenschaftlichen Hintergrund, warum eine Wirksamkeit abgeschwächt sein sollte. Wir hatten weder in der ELOQUENT-2-Studie, als Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegen Lenalidomid und Dexamethason allein im ersten bis dritten Rezidiv getestet wurde irgendeinen Hinweis darauf – das war eine wesentlich größere Studie mit einer höheren Fallzahl, und die Patienten waren im ersten bis dritten Rezidiv potenziell zeitlich deutlich näher an einer Stammzelltransplantation dran –, als auch in Studien mit Pomalidomid oder zuletzt mit Pomalidomid und Antikörperkombinationen. Wir hatten eine lebhafte Diskussion um dieses Problem im Zusammenhang mit einer anderen Substanz, die in den USA zugelassen wurde und sich von Melphalan ableitet. Deswegen wurde das von wissenschaftlicher Seite seither intensiv beleuchtet. Aber wir haben keine in-vitro-Grundlage dafür.

Das andere ist die Fallzahl. Die ELOQUENT-3-Studie ist eine Studie, die eine relativ geringe Patientenzahl hat. Sie hat in den präspezifizierten Endpunkten sehr eindeutige Daten erzielt, bis hin zum Endpunkt Gesamtüberleben. Aber aus unserer Sicht ist das nicht geeignet, mit dieser Fallzahl einen nicht präspezifizierten Endpunkt in dieser Bedeutung zu bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Scheid, sehen Sie das ähnlich oder genauso?

**Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Scheid (DGHO):** Das sehe ich genauso. Ich sehe auch keine biologische Rationale, warum eine Hochdosis-Chemotherapie mit der Mischung aus einer IMiD-, Dexamethason- und antikörperhaltigen Therapie wechselwirken sollte. Es fehlt eine Herleitung des biologischen Effektes. Ich sehe in der kleinen Fallzahl die große Gefahr, dass wir mit kleinen Subgruppen einer kleinen Studie zu erratischen Ergebnissen kommen, weil die statistische Sicherheit fehlt. Deswegen würde ich diese Auswertung nicht als valide erachten. Ich denke, dass die Daten im Gegenteil trotz der kleinen Fallzahl der Phase-II-Studie deutlich illustrieren, wie Patienten von einer Dreifachtherapie wie dem E-Pd profitieren können. Man darf nicht vergessen: Die Patienten waren zu 90 Prozent refraktär auf das Lenalidomid. Damit stellt das heute einen typischen Medical Need dar. Die Patienten haben Lena in der Regel in der First-line-Therapie erhalten. Deswegen ist das eine Herausforderung, für die gerade das E-Pd-Regime eine ganz wichtige Lücke schließt. Ich glaube, die Daten zeigen trotz der kleinen Fallzahl den klaren und nachhaltigen Effekt. Das würde ich klinisch sehr hoch einstufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Herr Wörmann, sehen Sie das genauso?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja; keine Ergänzung. Das ist alles wichtig für uns. Es ist gerade bei der Vielzahl an Myelompatienten für uns wichtig. Es ist inzwischen häufiger hier Kunde als das nichtkleinzellige Lungenkarzinom. Es ist ganz wichtig für uns, zu schauen, wer für welche Therapie besonders gut geeignet ist. Hier werden im Grunde 30 gegen 30 Patienten verglichen und dabei ein dramatischer Unterschied herausgerechnet. Das war uns in der Diskussion zu dünn. Deshalb würden wir es nicht in die Leitlinien aufnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich frage in die Runde. – Herr Knop, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Was das Protokoll wirklich hat, ist, dass es eine extrem gut ausgewogene Patientenklientel einschließt. Wir haben jeweils 50 Prozent transplantierte und nicht transplantierte Patienten. Das scheint mir wichtig zu sein. Wir haben beispielsweise kein Signal bei der Dosisintensität oder bei den Therapieabbrüchen zwischen beiden Armen, wenn man die Transplantationen bzw. die Nichttransplantationen als vorherige Therapie einschließt. Wir haben auch bei den anderen Erfolgsparametern dieses Muster nicht, sodass ich mich der Vorrednerin und den Vorrednern anschließen würde. Es ist eine Frage des multiplen Testens. Man schaut in soundso viele Subgruppen hinein und hat eine geringe Patientenzahl. Aufgrund der Arithmetik versenkt man einmal eine. Hier sollte man alles tun, um dieser vermeintlichen Sicherheit nicht aufzusitzen. Es ist nicht präspezifiziert, und wir haben keine ausreichende Evidenz, um diese Conclusio zu ziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Knop. – Gibt es Fragen von den Bänken, von der PatV? – Frau Ludwig, GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage zu diesem Themenkomplex, und zwar zuerst an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich hatte aus dem Dossier und aus der IQWiG-Nutzenbewertung gelesen, dass die Subgruppenanalyse Stammzelltransplantation schon präspezifiziert ist. Ich wollte fragen, warum Sie diese Subgruppe präspezifizieren. Im Anschluss daran würde ich zum gleichen Endpunkt fragen. Denn in der ELOQUENT-2-Studie wurde diese Subgruppe im Dossier nicht dargestellt. Auch in der Veröffentlichung konnte ich diese Subgruppe zumindest beim Gesamtüberleben, dem OS, nicht finden, sondern nur beim PFS. Da war die Frage, dass man schaut, wie der Trend ist, ob wir aus der ELOQUENT-2-Studie Effektschätzer für das Gesamtüberleben für die beiden Subgruppen, also Stammzelltransplantation ja/nein, bekommen könnten. Denn das konnte ich weder im Dossier noch in der Veröffentlichung finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Wer möchte das für den pU beantworten?

**Herr Dr. Eisen (BMS):** Ich kann zum zweiten Teil Ihrer Frage hinsichtlich der ELOQUENT-2-Studie antworten. Hier wurde – Frau Weisel hat es schon gesagt – Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason vs. Lenalidomid und Dexamethason ab der zweiten Therapielinie verglichen. In der finalen Datenauswertung zum OS, was letztes Jahr von Dimopoulos et al. publiziert wurde, finden sich die Ergebnisse der Subgruppe hinsichtlich des OS. Man hat einen p-Wert von 0,78 hinsichtlich der Interaktion. Er ist auch in der Publikation enthalten. Sie haben die Effektschätzer angesprochen. Das Hazard Ratio wurde berichtet. Es war für Patientinnen und Patienten mit Stammzelltransplantation bei 0,79 und bei Patientinnen und Patienten ohne Stammzelltransplantation bei 0,88.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist die Frage damit beantwortet, Frau Ludwig?

**Frau Dr. Ludwig:** Der zweite Teil: ja, der erste Teil noch nicht. Es wurde klar, dass keine medizinische Rationale für die Subgruppenbildung nach Stammzelltransplantation ja/nein besteht. Warum wird diese Subgruppe dennoch untersucht? Ist sie tatsächlich nicht präspezifiziert oder doch? Ich habe das etwas anders gelesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? – Herr Ellis.

**Herr Ellis (BMS):** Sie haben recht, die Subgruppe war in der Studie präspezifiziert. Insgesamt sind es 17 Subgruppenfaktoren, die auf die eine oder andere Art im Protokoll präspezifiziert waren. Das ist der Grund, warum wir es auch im Dossier dargestellt haben. Es war im SAP der Studie als explorative Analyse präspezifiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig, Nachfrage oder zufrieden?

**Frau Dr. Ludwig:** Gibt es eine Rationale, warum Sie das immer untersuchen?

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

**Herr Ellis (BMS):** Ich befürchte, das kann ich nicht beantworten. Das war schon bei der ELOQUENT 2 präspezifiziert. Den genauen Grund kann ich nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es war also immer so. – Frau Ludwig, unbefriedigend?

**Frau Dr. Ludwig:** Das nehme ich erst einmal so mit. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink vom IQWiG.

**Frau Nink:** Ich wollte in diesem Zusammenhang auf einen Aspekt zu sprechen kommen, der verschiedentlich genannt worden ist, nämlich dass es kleine Subgruppen sind. Ja, es ist eine kleine Studie, es sind kleine Subgruppen. Das bedeutet für den Interaktionstest in dieser Situation, dass er eine geringe Power hat. Das heißt, wenn man in diesen kleinen Subgruppen trotz der geringen Power deutliche Effektmodifikationen findet, ist das schon ein relevantes Ergebnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Gibt es dazu begleitende Kommentare seitens der Praktiker oder seitens des pU? – Das sehe ich nicht. Weitere Fragen, bitte. – Frau Ludwig noch einmal.

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage zu den Rücklaufquoten für die Endpunkte Gesundheitszustand und Symptomatik bei der Morbidität. Da hatten wir stark sinkende und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedliche Rücklaufquoten. Sie sind in der schriftlichen Stellungnahme schon kurz darauf eingegangen. Aber könnten Sie uns noch etwas zu den Gründen sagen, denn abschließend war das in der schriftlichen Stellungnahme nicht geklärt. Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Wer möchte vom pU dazu etwas sagen? – Herr Ellis wieder.

**Herr Ellis (BMS):** Sie haben recht, wir haben das in der Stellungnahme schon angemerkt. Grundsätzlich haben wir die patientenberichteten Endpunkte bis zum Tod bzw. bis zum Studienende erfasst, auch wenn Patienten die Behandlung abbrechen oder eine Folgetherapie beginnen etc. Das heißt, wir haben tatsächlich mehrere Jahre im Follow-up einige Patienten. Der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausfüllen, sinkt mit der Zeit, gerade wenn man das in Bezug auf die ursprünglich randomisierte Population betrachtet. Das sehen wir in der Onkologie in sehr vielen Studien. Wir sind bemüht, von den Patienten die Fragebögen zurückzubekommen, und legen viel Wert darauf. Das Nichtreagieren hat mehrere Gründe. Zum einen versterben die Patienten mit der Zeit, und zum anderen gibt es Patienten, die den Fragebogen nicht mehr ausfüllen wollen. Wenn das so ist und wir nichts daran machen können, müssen wir respektieren, wenn der Fragebogen nicht ausgefüllt wird. Wir haben das im Dossier so dargestellt und beim Verzerrungspotenzial entsprechend berücksichtigt. Wir denken trotzdem, dass die Ergebnisse noch eine hinreichende Aussagekraft haben. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ellis. – Frau Professor Weisel, Sie hatten sich eben noch gemeldet, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Das, was Frau Nink beleuchtet hat, ist ein wichtiger Punkt. Die Frage für uns in der Klinik ist immer: Was wäre die Konsequenz einer Auswertung? Darauf beruhen die Aussagen in unserer Stellungnahme. Wenn wir, Herr Scheid, Herr Knop und ich, überlegen, dass, radikal formuliert, für stammzelltransplantierte Patienten E-Pd nicht mehr zur Verfügung stünde, wenn man es so herunterbricht, wäre das für uns im Grunde eine Katastrophe. Die Studie ist noch in einer Ära gemacht, wo wir einerseits deutlich weniger zur Verfügung hatten, wo andererseits Lenalidomid und vor allen Dingen die Anti-CD38-Antikörper, insbesondere Daratumumab, noch lange nicht so weit nach vorne gerückt waren. Jetzt sind wir gerade bei diesen Patienten oft in der Situation, dass sie in der ersten Linie schon Lenalidomid hatten, spätestens in der zweiten Linie Daratumumab. Dann brauchen wir das Pomalidomid-Triplet in der Hand. Vielleicht sind wir deswegen – das nur zur Erläuterung unseres Hintergrundes – so kritisch mit diesem Punkt umgegangen. Wir sehen die klinische Situation und die Situation der einzelnen Patienten vor uns. Uns ist die Alternative sehr wichtig. Das hat Herr Scheid in seinem Diskussionsbeitrag darstellen wollen. Es ist weniger eine Kritik an der Analyse, sondern an der Abwägung, was das für den Einzelnen bedeuten könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Frau Nink noch einmal.

**Frau Nink:** Ich hatte das angemerkt, um das statistisch einzusortieren. Denn einerseits wird darauf abgestellt, dass man die großen OS-Vorteile in der Studie sieht. Andererseits sehen wir, wenn wir uns die Analyse anschauen, trotz der geringen Power, die wir haben, einen deutlichen Effekt. Das war meine Anmerkung dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Nink. – Möchte dazu noch jemand etwas sagen? – Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (BMS):** Ich wollte kurz auf den Punkt mit der Power eingehen. Die Power ist die Wahrscheinlichkeit, dass man einen Effekt findet, der tatsächlich existiert. Wir glauben nicht, dass das, was wir hier sehen, ein echtes Signal ist. Vielleicht kann ich in diesem Zusammenhang auf die Hintergrundsituation verweisen. Wir haben insgesamt ein signifikantes Gesamtüberleben, wo die Patienten im Median über ein Jahr länger leben. Wir haben insgesamt eine signifikante Reduktion des Risikos für schwere unerwünschte Ereignisse, und wir haben nichts auf der negativen Seite. Das heißt, wir diskutieren nur darum, ob jede einzelne Subgruppe noch getroffen ist. Es ist so, wie Herr Knop das gesagt hat: Wenn man sich sehr viele Subgruppen anschaut, sehr viele Tests macht – wir haben 17 verschiedene Subgruppenfaktoren, die wir über zig Endpunkte durchgetestet haben –, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass

sozusagen einer reingeht, sehr hoch. Ohne adäquate plausible medizinische Rationale muss man sehr vorsichtig sein, wenn man solche Subgruppenergebnisse interpretiert. Wir denken deshalb, dass die Gesamtpopulation die höchste Aussagekraft hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Scheid, ich vermute, Ihre Wortmeldung bezieht sich auf diesen Fragenkomplex. Herr Professor Scheid, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Scheid (DGHO):** Ich möchte ein Gedankenexperiment kurz ergänzen. Nehmen wir an, wir würden Männer und Frauen getrennt auswerten und würden feststellen, dass bei Männern der Vorteil im Überleben nicht gut erkennbar ist. Ich würde mich sehr schwer tun, künftig Männern zu sagen: Tut mir leid, dieses Regime kann ich nur auf Frauen applizieren, weil es bei Männern eine gewisse Unsicherheit gibt, ob es einen Überlebensvorteil bringt. Dieses Beispiel mag illustrieren, dass wir aufpassen müssen, dass wir deskriptive Analysen, die Anlass zu weiteren Studien oder weiteren Überlegungen geben können, für Therapieentscheidungen und auch für Vergütungsentscheidungen nicht heranziehen dürfen und sollten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Scheid. – Frau Ludwig, GKV-SV.

**Frau Dr. Ludwig:** Dann würde ich die Kliniker gern zu den Folgetherapien fragen, die noch verabreicht wurden. Bei Einschluss in die ELOQUENT-3-Studie waren 90 Prozent der Patienten therapierefraktär auf Lenalidomid. In der Studie haben alle Pomalidomid bekommen. Es erhielten knapp 18 Prozent – in den Studienarmen etwas unterschiedlich – nachher noch Lenalidomid und 15 bzw. 17,5 Prozent Pomalidomid. Entspricht das der Versorgungsrealität, oder wäre es dann nicht sinnvoller, andere Therapieregime zu wählen als die, die schon einmal versagt haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. – Wer möchte darauf antworten? – Herr Knop.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Die Folgetherapien der im Median schon vorliegenden vier Vortherapielinien, bevor die Patienten das E-Pd bzw. Pd bekommen haben, waren nicht festgelegt. Das heißt, jeder der betreuenden Kolleginnen oder Kollegen hat nach bestem Wissen und Gewissen und den Zugänglichkeiten über die nächstfolgenden Therapien und Kombinationen entscheiden können, völlig unbeeinflusst vom Studienprotokoll. Wenn bei Pomalidomid oder Lenalidomid ein Häkchen dran ist, wissen Sie nicht, womit es kombiniert worden ist. Bei den allerwenigsten Patienten wird man wahrscheinlich von dem Triplet E-Pd auf eine Dublette zurückgegangen sein. Man kann spekulieren, dass wahrscheinlich die Begleittherapie Lenalidomid oder Pomalidomid war, dass aber zumindest noch eine weitere, möglicherweise zwei weitere Substanzen eingesetzt worden sind. Es ist durchaus gebräuchlich, wenn man beispielsweise, rein hypothetisch, von einem Anti-SLAMF7-Antikörper einen Next-Generation-Proteasom-Hemmer nimmt und wieder mit Lenalidomid kombiniert, dass man einen anderen Wirkmechanismus dazunimmt. Das ist völlig okay. Nach dem Ende, nach Erreichen des primären Endpunktes, was in der ELOQUENT-3-Studie Progression Free Survival war, sind die weiteren Therapiemöglichkeiten nicht mehr eingeschränkt, und aus der Gemengelage individueller Patientencharakteristika, vorangegangener Toxizitäten und Verfügbarkeit werden weitere Therapielinien zusammengewürfelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Erläuterung, Herr Knop. – Frau Weisel, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Es entspricht der Realität, dass so gewürfelt wird, wie Herr Knop das gesagt hat. Es gibt jetzt die Auswertung einer Studie – sie ist noch nicht publiziert – über die klinische Realität bei Patienten mit  $\geq 3$  Vortherapien oder Vorbehandlungen. Es waren auch deutsche Zentren dabei. In dieser Situation wurden über 90 verschiedene Therapieregime in verschiedensten Kombinationen eingesetzt. Die Realität ist so, wie Herr Knop das

sagte: Es wird neu kombiniert, aber es ist durchaus üblich, alte Partner neu zu kombinieren. Dadurch kommt das zustande.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine Minibelehrung für Frau Ludwig: Vor Ihrer Zeit haben wir intensiv über die Retherapie bei chronischen Erkrankungen gesprochen, und die klinische Routine war, dass wir nach sechs Monaten Zeitintervall durchaus dasselbe Präparat noch einmal einsetzten. Damals war das die Docetaxel-Retherapie bei Prostatakarzinom. Da haben wir intensiv rauf und runter diskutiert, auch weil die Idee war, ob es nicht eine angemessene Vergleichstherapie wäre, ein solches Präparat wieder einzusetzen. – Ich wollte nur betonen: Es ist ein durchaus gängiges Verfahren, wenn Patienten ein Präparat ausreichend gut vertragen haben und wenn ein ausreichend langes Intervall zur Vorexposition besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Fragen? – Frau Nink.

**Frau Nink:** Ich würde das Thema wechseln. Frau Ludwig hatte die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten schon angesprochen. Wir hatten in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir die Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung nicht vorliegen hatten. Das hat der pU mit der Stellungnahme nachgereicht. Ich würde gerne nachfragen, ob wir das richtig verstanden haben. Wurden die Patientinnen und Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung hatten und dann keinen Folgewert mehr, in der Operationalisierung als dauerhaft verschlechtert gezählt? Wenn das so ist – so haben wir es zumindest verstanden –: Haben Sie Informationen dazu, wie viele Patientinnen und Patienten das betroffen hat, die also nur eine einmalige Verschlechterung hatten und keinen Folgewert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Wer antwortet darauf? – Herr Ellis, bitte schön.

**Herr Ellis (BMS):** Ich kann bestätigen, dass Patienten mit einer einmaligen Verschlechterung, die danach keine Daten mehr haben, in der Analyse als dauerhafte Verschlechterung gezählt wurden. Wir haben tatsächlich keine Analysen dazu, wie viele Patienten das betrifft. Das liegt daran, dass wir das MMRM-Modell als unsere primäre Analyse dargestellt haben. Das ist aus dem letzten Dossier gewachsen, in dem das schon unsere primäre Analyse war. Wir haben keine validierten MIDs. Deshalb haben wir die Zeit bis zur Verschlechterung zusätzlich gerechnet mit der 15-Prozent-Schwelle, also mit 15 Prozent der Skalenspannweite. Wir haben die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und die Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung angeschaut. Das waren für uns nur zusätzliche Analysen, die das Ergebnis der Hauptanalyse bestätigen haben. Deshalb haben wir es in diesem Fall nicht so genau seziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. – Frau Nink, das beantwortet Ihre Frage?

**Frau Nink:** Ja, vielen Dank. Dann wissen wir, wie die Operationalisierung zu verstehen ist. Was die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit der einmaligen Verschlechterung betrifft, haben wir eben keine Informationen vorliegen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die wesentlichen Punkte, die in den letzten 38 Minuten hier erörtert worden sind, zusammenzufassen, wenn das gewünscht wird. Wer macht das? – Bitte schön, dann hat wieder Frau Glogger das Wort.

**Frau Glogger (BMS):** Vielen Dank, dass wir die Diskussion zusammenfassen dürfen. Ich denke, wie schon eingangs erwähnt, das zentrale Thema war die potenzielle Effektmodifikation. Die Diskussion der Kliniker und jetzt in dem Gremium hat gezeigt, dass sich schlussfolgernd weiterhin kein Hinweis ergeben hat, weshalb eine vorangegangene Stammzelltherapie die Wirksamkeit von E-Pd beeinflussen sollte. Es bleiben die Effekte in der Gesamtpopulation,

insbesondere die signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos von E-Pd gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 41 Prozent, und das ohne Nachteile bei der Verträglichkeit. Somit lässt das die validesten Aussagen zum Zusatznutzen zu.

Zusammengefasst bietet Elotuzumab in der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason aus unserer Perspektive für die Patientinnen und Patienten in diesem fortgeschrittenen Stadium des multiplen Myeloms eine relevante und bisher nicht erreichte Verbesserung, die sich in den ausschließlich positiven Effekten widerspiegelt. Daher sehen wir weiterhin in der Gesamtschau einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Glogger, für diese Zusammenfassung. Auch herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, herzlichen Dank auch an Frau Weisel, Herrn Scheid und Herrn Knop! Herr Wörmann, wir sehen uns nachher noch einmal. Am Ende der nächsten Anhörung werden wir Ihnen den finalen Dank für den ganzen Tag aussprechen. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, im Unterausschuss intensiv erörtern müssen. Wer an der nächsten Anhörung nicht teilnimmt, dem wünsche ich einen schönen Resttag bei anbrechender Dämmerung. Danke, dass Sie dabei waren!

Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 15:39 Uhr