

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Daratumumab (D-715)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 6. Dezember 2021  
von 15:30 Uhr bis 16:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Frau Wilbertz

Herr Dr. Englisch

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

Frau Hülsmans

Frau Adad

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Schönland

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir behandeln Daratumumab Monotherapie in einem neuen Anwendungsgebiet bei systemischer Leichtketten-Amyloidose. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2021. Dazu haben Stellung genommen als pharmazeutischer Unternehmer der Hersteller Janssen-Cilag GmbH und als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Glaxo-SmithKline GmbH & Co. KG, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Auch wenn die Anwesenheit im Wesentlichen gleichgeblieben ist, muss ich sie feststellen. Für Janssen-Cilag sind zugeschaltet Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Huschens, Frau Wilbertz und Herr Dr. Englisch, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Schönland, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele, von GlaxoSmithKline Frau Hülsmans und Frau Adad sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch.

Ich gebe Herrn Sindern die Gelegenheit, einzuführen. Herr Sindern, bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke schön für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich möchte vorweg sagen, dass es wieder um eine Kombination mit Daratumumab geht; Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason. Ich möchte Ihnen aber zunächst die neuen Kolleginnen und Kollegen kurz vorstellen. Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Frau Dr. Susanne Huschens sowie Frau Sabine Wilbertz. In der Medizinabteilung verantwortlich für die neue Indikation, die AL-Amyloidose, ist Herr Dr. Christian Englisch.

Wir sprechen heute nicht nur über eine neue Indikation, sondern erstmals handelt es sich mit der systemischen AL-Amyloidose um ein Therapiegebiet, in dem Daratumumab außerhalb des multiplen Myeloms eingesetzt wird. Sowohl das multiple Myelom als auch die AL-Amyloidose haben ihren Ursprung in entarteten B-Zellen, weshalb Daratumumab in beiden Therapiegebieten hochwirksam ist. In der AL-Amyloidose lagern sich fehlgefaltete aggregierte Proteine, das sogenannte Amyloid, in verschiedenen Organen ab, was im fortgeschrittenen Stadium zu Organschädigungen und Funktionseinschränkungen führt und in ein Organversagen münden kann. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb von sechs bis zwölf Monaten zum Tod. Die von der Amyloidose am häufigsten betroffenen Organe sind das Herz und die Niere. Insbesondere bei einer Herzbeteiligung besteht ein hohes Risiko für schwere Komplikationen und eine deutlich erhöhte Mortalität. Mit der Therapie der systemischen AL-Amyloidose sollen entartete Plasmazellen möglichst vollständig und schnellstmöglich eradiert werden, um so die Amyloidablagerung zu verhindern. Das Ziel der Therapie sind die Verhinderung einer weitergehenden Organschädigung, die Verbesserung der Organfunktion und infolgedessen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Mit Daratumumab steht in dieser Indikation erstmals eine zugelassene Therapie zur Verfügung. Der bisherige Therapiestandard besitzt keine Zulassung im Anwendungsgebiet. Evidenz aus vergleichenden Studien liegt in der AL-Amyloidose bisher kaum vor. Mit der vorliegenden Phase-III-Studie ANDROMEDA schließen wir somit nicht nur eine Evidenzlücke, sondern liefern auch einen wichtigen Beitrag. Die Kombination hatte ich eben schon genannt: Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason zur Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung.

In der Studie ANDROMEDA wird der Vorteil der Kombination mit Daratumumab auf die Organfunktion über zahlreiche Endpunkte konsistent gezeigt. Daratumumab erhöht zum Beispiel signifikant die Wahrscheinlichkeit eines kardialen und renalen Ansprechens und verkürzt die Zeit bis zum Organansprechen. Unter der Kombination mit Daratumumab treten

weniger schwere Organschädigungen auf. Das ist eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Die Vorteile der Hinzunahme von Daratumumab drücken sich dementsprechend in den Symptomendpunkten aus. Das Hauptsymptom der kardialen Beteiligung ist die Dyspnoe. Die Vorteile für den Patienten unter Daratumumab sind deutlich und relevant. So verlängert sich die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe um 17 Monate. Ebenfalls zeigt sich ein Vorteil im Gesundheitszustand, gemessen in der EQ-5D VAS.

Auch in der Nutzenkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind statistisch signifikante Vorteile zugunsten des Daratumumab-Arms zu sehen. Dieses ist zum einen für den Endpunkt des allgemeinen Gesundheitszustands der Fall, zum anderen drückt sich dies in einer Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion um im Median 12 Monate aus. Beides setzt das konsistente Bild aus den Vorteilen in den organbezogenen Endpunkten als auch in der patientenberichteten Symptomatik fort. Auch das IQWiG erkennt den Zusatznutzen an, stuft diesen jedoch nur als gering ein. Aus unserer Sicht handelt es sich um einen in der Gesamtschau beträchtlichen Zusatznutzen, der sich insbesondere aus den zuvor zusammengefassten Endpunkten in der Morbidität ergibt. Aus unserer Sicht zeigt die Studie ganz klar, dass es unter Daratumumab zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung kommt.

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist dabei aus unserer Sicht zum einen besonders wichtig, dass die Stabilisierung der Organfunktion, Symptomatik und Lebensqualität und damit das Aufhalten der Verschlechterung ein Therapieziel ist. Zum anderen ist auch eine Verbesserung des Zustands anzustreben. In den individuellen Krankheitsverläufen der Patienten ist auch eine Verbesserung der Organfunktion möglich und damit auch der Symptomatik und Lebensqualität. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Patienten mit einer AL-Amyloidose, die eine sehr schlechte Ausgangslage haben, von einer Verbesserung stark profitieren. All diese Verbesserungen dürfen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgeblendet werden. Die Auswirkungen hinsichtlich der Verbesserung und der Verschlechterung sind daher aus unserer Sicht als patientenrelevant anzuerkennen. Aufgrund der konsistenten Ergebnisse in zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten, der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der Studie ANDROMEDA sehen wir für die Kombination mit Daratumumab daher einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Indikation der AL-Amyloidose. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Einführung. – Eine kurze Frage hätte ich eingangs an die Kliniker. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass bei der bei uns häufigsten Form, nämlich bei der AL-Amyloidose, in den zytogenetischen Untersuchungen des Knochenmarks sich bei mehr als 50 Prozent der Patienten eine Translokation finden ließe. Deshalb meine Frage: Welcher klinische Stellenwert ist einer solchen Translokation im vorliegenden Anwendungsgebiet beizumessen? Herr Sindern hat gesagt, je früher, desto besser, dass man intervenieren kann. Kommt einer solchen Translokation aus Ihrer Sicht eine prädiktive Bedeutung zu? Es wäre interessant, das zu Beginn zu wissen. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank. Das ist genau die Frage, die wir in den letzten sechs Monaten bei Onkopedia diskutiert haben, nämlich die Frage, ob das nicht eigentlich eine maligne Erkrankung ist. Das ist in der ICD-Klassifikation bisher nicht so eingeordnet. Aber der Verlauf und das, was Sie herausgefischt haben, die genetischen Aberrationen, ist genau das, was uns in die Richtung motiviert, zu sagen: Es handelt sich um eine neoplastische Erkrankung. Das passt auch zu dem üblen Verlauf. Es ist ein relativ langsamer Verlauf, aber eine schreckliche Krankheit – wenn ich das so sagen darf. Das können Ihnen meine beiden Kollegen gleich noch bestätigen. Insofern ist es für uns in diesem Falle wichtig, dass, auch wenn die Patienten nicht in kurzer Zeit versterben, wir dankbar sind, dass die Symptomatik so hochgehängt wurde.

Im Kleinen: Wir freuen uns auch, dass man hier eine randomisierte Studie gemacht hat, auch in dem Rahmen, was wir heute hier bisher diskutiert haben. Auch wenn es eine seltene Erkrankung und eine Erkrankung mit einem nicht einfach zu identifizierenden Patientengut ist, ist es möglich gewesen, eine aussagekräftige randomisierte Studie zu machen. Es muss von uns sehr positiv erwähnt werden, dass dieser Aufwand getrieben wurde. Insofern ist es für uns umso wichtiger, dass das, was die Patienten am meisten belastet, nämlich die Symptomatik, zum Beispiel neurologische Erkrankung, hämatopoetische Insuffizienz, aber gerade auch Herzinsuffizienz, durch Daratumumab ganz offensichtlich in bisher nicht erreichtem Ausmaß verbessert wurde.

Die beiden Kollegen, die dabei sind: Herr Einsele hat die meisten Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland, und Herr Schönland und Frau Hegenbart leiten die Amyloidose-Ambulanz in Heidelberg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fangen wir mit Herrn Professor Einsele an.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank. – Ich kann nur bestätigen, was Herr Professor Wörmann gerade vorgetragen hat. Bei der Erkrankung AL-Amyloidose handelt es sich um eine Erkrankung der Plasmazellen, die tatsächlich zu 50 Prozent die chromosomale Aberration t(11; 14) aufweisen. Dies spielt insofern eine gewisse Rolle, als die Patienten, die diese Veränderung zeigen, in den meisten Fällen einen etwas schlechteren Verlauf zeigen. Wir versuchen diese Patienten einer Stammzelltransplantation ähnlich wie beim Myelom zuzuführen. Es gab gewisse Einzelberichte – das war eine Rückmeldung, die ich vom IQWiG gesehen habe –, dass das Bortezomib bei dieser Subgruppe von Patienten mit t(11; 14)-Translokation nicht ganz so gut anspricht. Man kann allerdings ganz klar festhalten: Die Therapie Bortezomib in Kombination mit einem Zytostatikum, zum Beispiel Cyclophosphamid mit Melphalan und Dexamethason, ist auch bei dieser Subgruppe sehr wirksam und ist eigentlich die Standardtherapie.

Ich kann bestätigen, was Herr Professor Wörmann vorgetragen hat: dass diese Erkrankung – hier unterscheidet sie sich sehr vom multiplem Myelom – durch die Ablagerung in gewissen Organen zu einer erheblichen Dysfunktion führt. Wir sehen häufig Patienten mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz, die in ihrer körperlichen Belastbarkeit schwerst beeinträchtigt sind. Man sieht, dass sich unter einer entsprechenden Therapie die Herzbeteiligung zum Teil dramatisch zurückbildet. Ich kann mich an Patienten erinnern, die kaum mehr in der Lage waren, eine Treppe zu bewältigen, und die nach einer erfolgreichen Therapie wieder intensiv Sport getrieben haben.

Die zweite Beeinträchtigung ist sicher die Beeinträchtigung der Niere, die zur Niereninsuffizienz, das heißt zur Dialysepflichtigkeit führen kann, die teilweise mit einer ausgeprägten Proteinurie einhergeht. Das heißt, die Patienten verlieren massiv Eiweiß. Es kommt zu schwersten Ödemen und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Mobilität der Patienten. Ähnlich ist es beim Befall des Gastrointestinaltraktes mit zum Teil sehr ausgeprägten Diarrhöen. Das Krankheitsbild ist sehr früh mit einer zum Teil erheblichen, die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigenden Symptomatik verbunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Ergänzend, Herr Professor Schönland.

**Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO):** Ich kann mich meinen Vorsprechern nur anschließen. Die Frage war ganz explizit: Kann man Translokation t(11; 14) als prädiktiven Marker verwenden? Dazu muss man wissen, dass die Untersuchungen zu Translokation t(11; 14) und Bortezomib-Therapie und auch anderen Therapien rein retrospektive Auswertungen waren, meistens unizentrisch. Da hat sich gezeigt, dass Patienten mit t(11; 14) etwas schlechter ansprechen und ein schlechteres längeres Überleben, progressionsfreies Überleben haben. Das hat in der klinischen Realität nicht dazu geführt, dass diesen Patienten Bortezomib vorenthalten

wurde. Insofern muss man im Augenblick, wenn man das konservativ betrachtet, sagen: Translokation t(11; 14) ist kein prädiktiver Marker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schönland. – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich finde es sehr gut, dass Daten zur Lebensqualität erhoben worden sind. Sie haben Daten zu Einzelitems bei dem EORTC QLQ-C30 nachgereicht, die Sie für relevant halten. Das sind verschiedene Items. Vielleicht können Sie oder auch die Experten ausführen, wie relevant das für die Patienten ist. Es geht um Taubheitsgefühl und Knöchelschwellungen usw. Wir möchten gerne sehen, wie das formal ist, aber auch, wie relevant für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

**Frau Dr. Huschens (Janssen-Cilag):** Im Rahmen der Studie haben wir den EORTC QLQ-C30 eingesetzt und damit verbunden drei weitere Einzelitems. Wir sind so darauf gekommen, dass wir aus einer Publikation, in der Interviews mit von AL-Amyloidose betroffenen Patienten geführt wurden, elf Symptome herausgegriffen haben. Die Symptome, die für die Patienten relevant waren, konnten durch den EORTC QLQ-C30 bereits zum großen Teil abgedeckt werden, zum Beispiel die Symptome Fatigue oder Appetitlosigkeit. Es blieben letztendlich drei Symptome, die von den AL-Amyloidose-Patienten berichtet wurden, die nicht durch den QLQ-C30 abgedeckt worden sind. Die haben wir aus der Itembibliothek der EORTC entnommen. Das war einmal das Kribbeln in Händen und Füßen, die Schwellung an Gelenken und das Völlegefühl im Bauch- und Magentrakt. Alle anderen von den Patienten berichteten Symptome waren über den QLQ-C30 und den Zusatz der drei Einzelitems abgedeckt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist überhaupt kein Zufall, dass diese Patienten in dieser Erhebung genau diese Ergebnisse gebracht haben, weil das typischerweise Symptome sind, die von Patienten auch bei niedrigerem CTCAE-Grad als schrecklich erlebt werden. Das ist zum Beispiel Neuropathie, Polyneuropathie, Kribbeln wird so erlebt. Selbst wenn das nur in Schweregrad I oder II eingestuft wird, ist es für Patienten sehr belastend. Fatigue hat genau dasselbe Problem. Auch bei einer geringen Einstufung nach dem Schweregrad wird es als schwer erlebt. Eine boshafte Bemerkung: Ich freue mich, dass es durch die Fragebögen so herauskommt. Aber Sie hätten auch mit uns reden können, dann hätten wir es Ihnen vorher gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Aber wir sind auf dem Weg von der evidenzbasierten Medizin zur evidenzbasierten Medizin, Herr Wörmann. Das begleiten wir doch beide konstruktiv. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem Thema, das wir gerade hatten, nämlich die EORTC-Einzelitems, die Sie aus dieser Liste hatten. Das war beim multiplen Myelom im Zusammenhang mit dem symptomatischen Progress schon Thema in der Anhörung eben. Das IQWiG hat dazu in der Bewertung ausgeführt, dass das nur in Verbindung mit einem bereits validierten Zusatzmodul statthaft wäre. Könnten Sie ausführen, wie Sie das sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU? – Frau Huschens.

**Frau Dr. Huschens (Janssen-Cilag):** Danke schön. – Wir haben den EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Normalerweise, sagt die EORTC, kann zu diesem Kerninstrument ein symptomspezifisches Modul hinzugenommen werden. Wir haben sämtliche Recherchen nach Dossiereinreichung noch einmal überprüft. Es gibt keinen validierten Fragebogen speziell für die AL-Amyloidose, sodass es dann laut der Fragen und Antworten zum EORTC möglich ist, entsprechend Einzelitems zum Kernmodul hinzuzunehmen.

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

**Frau Dr. Müller:** Das war die Frage, die ich hatte. Sie sagen, die EORTC sieht das anders als das IQWiG, gestattet es gerade dann, wenn kein entsprechendes Indikationsmodul dazu vorliegt, und das IQWiG sieht das andersherum. Also haben wir unterschiedliche Auffassungen, was das EORTC gestattet oder ermöglicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau so habe ich es auch verstanden. Danke schön. – Frau Ludwig vom GKV-SV, bitte schön.

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. – Ich würde gerne auf den ersten Themenkomplex eingehen und wende mich an die Stellungnehmer aus der Klinik. Welche Einflussfaktoren gibt es für die Therapieentscheidung in dem Anwendungsgebiet? Genetische Faktoren hatten wir eben schon. Gibt es noch andere Einflussfaktoren? Welchen Stellenwert hat die autologe Stammzelltransplantation? Können Sie dazu etwas sagen und eventuell sogar Zahlen nennen, wie viele Patienten ungefähr eine autologe Stammzelltransplantation bekommen? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Einsele, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank. – Zur autologen Stammzelltransplantation – Herr Schönland überblickt das besser als ich –: Nach den aktuellen Daten sind es etwa 20 Prozent der Patienten mit Amyloidose, die derzeit einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt werden. Bei der Amyloidose ist es sicher etwas anders als beim Myelom. Die Fülle an Substanzen, die für die Indikation zugelassen sind, ist hier absolut nicht gegeben. Es sind im Wesentlichen Kombinationen aus Bortezomib/Cyclophosphamid, Bortezomib/Melphalan. Man wird bei den Entscheidungen das Alter des Patienten, insgesamt seinen Performancestatus anschauen. Was sicher eine sehr große Rolle spielt, ist vor allem die Beeinträchtigung der kardialen Funktion. Ein Patient, der eine schwerst eingeschränkte Herzfunktion hat, wird für bestimmte Therapieverfahren nicht mehr infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Einsele. – Ergänzungen, Herr Schönland oder Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO):** Ich kann nur bestätigen, was Herr Einsele gerade gesagt hat. Hinzu kommt noch die Frage der Polyneuropathie. Die Amyloidose kann die peripheren Nerven schädigen. Das sind typischerweise Patienten, die für eine Bortezomib-Therapie in der ersten Linie nicht infrage kommen. Den Anteil von 20 Prozent würde ich so bestätigen. Vielleicht ist der Anteil noch zu positiv. In unserem Zentrum kommen 10 bis 15 Prozent der Patienten für eine intensive Therapie, eine Hochdosistherapie infrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schönland. – Ergänzungen oder Anmerkungen, Herr Wörmann? – Nein. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Ludwig:** Vielleicht eine kurze Nachfrage dazu. – Wenn eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird, würde man dann direkt eine Hochdosis-Melphalan-Therapie machen, wenn das geplant ist, oder erst zu einem späteren Zeitpunkt?

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank für diese Frage. Es ist tatsächlich so, dass man das ähnlich wie beim Myelom auch machen würde: Man versucht, die Tumorlast etwas zu senken, durch die Vortherapie, eventuell auch die Funktion der befallenen Organe etwas zu verbessern und anschließend die Stammzelltransplantation, meist schon in einer guten Remission, durchzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wilbertz von Janssen hat sich dazu noch gemeldet.

**Frau Wilbertz (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Ich möchte kurz ein paar Dinge zu den beiden Themen, über die gerade gesprochen worden ist, ergänzen. Das war zum einen ASZT und zum anderen Polyneuropathie. Wir haben das im Dossier dargestellt, zum einen, was die ASZT nach einer Induktionstherapie betrifft. Das VCd ist eine häufig eingesetzte Kombination

als Induktion vor ASZT. Das haben wir so in der Studie abgedeckt. Darüber hinaus sind diese Fälle mit der sofortigen ASZT, das heißt ohne Induktionstherapie, sicherlich sehr seltene Fälle. Insofern waren sie aus der Studie ausgeschlossen. Somit war sichergestellt, dass diese Patienten hier nicht infrage kommen.

Zur Polyneuropathie würde ich gerne ergänzen, dass wir entsprechend ein Ausschlusskriterium in der Studie ANDROMEDA haben, das Patienten mit symptomatischen und schmerzhaften Polyneuropathien ausgeschlossen hat. Das ist in Übereinstimmung mit der Fachinformation und in Übereinstimmung mit der Leitlinie. Insofern waren die Patienten, die wir eingeschlossen haben, auf Basis der eben genannten Fachinformation und Leitlinie geeignet für den Einsatz von Bortezomib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wilbertz, für diese Anmerkung. – Frau Pitura von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer und bezieht sich auf die patientenberichteten Endpunkte. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme dargelegt, dass es sich bei den Responderanalysen um die Zeit bis zur ersten Verschlechterung handelt. Das ist in der Nutzenbewertung adressiert worden und unklar geblieben. Könnten Sie bitte erläutern, warum Sie darauf verzichtet haben, die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorzulegen, die Sie für das Verfahren beim multiplen Myelom, über das wir vorhin gesprochen haben, gemacht haben? Warum fanden Sie die Betrachtung der dauerhaften Verschlechterung für die Leichtketten-Amyloidose nicht relevant, für das multiple Myelom aber schon?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte vom pU oder von den Klinikern antworten? – Frau Huschens.

**Frau Dr. Huschens (Janssen-Cilag):** Unsere Kollegen haben für das multiple Myelom die Analysen für die dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dargestellt. Diese Art der Analyse ist in den letzten Verfahren häufiger beim multiplen Myelom präsentiert worden. Wir haben uns, weil es das erste Mal ist, dass wir die AL-Amyloidose im Verfahren haben, auf die entsprechenden Endpunkte der AL-Amyloidose fokussiert und diese Analyse nicht präsentiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Ratio dafür – das war der Kern der Frage – gibt es nicht, was jetzt eine Begründung sein könnte.

**Frau Wilbertz (Janssen-Cilag):** Man muss sagen, dass die Untersuchung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung erst kürzlich intensiver beim multiplen Myelom diskutiert worden ist und dass in der jüngsten Zeit diverse methodische Fragen diskutiert wurden. So haben wir uns dafür entschieden – weil es hier noch eine andere Indikation ist, über die bisher noch gar nicht gesprochen wurde –, dies nicht durchzuführen. Wir sahen die Entwicklung noch nicht so weit fortgeschritten, dies auch für die AL-Amyloidose durchzuführen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich darf wiederholen, was am Anfang ganz kurz und schnell von uns gesagt wurde. Wir reden nicht über dieselbe Krankheit, wir reden über Patienten mit symptomatischem Organbefall. Das sind die, die mit einer solch aggressiven Therapie behandelt werden müssen. Es geht nicht um Daratumumab alleine, sondern es ist die Kombination mit drei verschiedenen Substanzen, Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason plus Daratumumab. Das ist keine kleine Therapie. Das Hauptziel ist nicht die Zeit bis zur Verschlechterung, sondern das Hauptziel ist die Verbesserung des insgesamt schlechten Allgemeinzustands und der Organsymptomatik, mit der diese Patienten kommen. Es ist nicht genau dasselbe, was wir beim multiplen Myelom diskutieren. Da haben wir zwar die Krankheit mit allen Manifestationen, aber häufig keinen Organausfall, außer vielleicht hämatologische Insuffizienz, die aber für den Patienten nicht so belastend ist. Es ist nicht dasselbe Ausgangsszenario.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank. – Das wollte ich bestätigen. Ich hatte am Anfang versucht, das Krankheitsbild vorzustellen. Es geht bei den betroffenen Patienten meist mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz, zum Teil schwerer Niereninsuffizienz, mit erheblichem Befall des Gastrointestinaltrakts, mit ausgeprägter Diarrhö einher. Das heißt, diese Patienten sind von dieser Organdysfunktion gezeichnet. Ich kann nur bestätigen, was Professor Wörmann gerade angesprochen hat. Bei diesen Patienten geht es zunächst einmal um eine Verbesserung der wirklich erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Anders als beim Myelom kommt die Verschlechterung der Organfunktion häufig sehr rasch, wenn der Patient wieder progredient ist. Von daher ist es ein ganz anderes Krankheitsbild mit einer wesentlich dramatischeren Klinik für den betroffenen Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Einsele. – Herr Professor Schönland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schönland (DGHO):** Es handelt sich hier um eine sehr seltene Erkrankung. Da ist es mit den validierten Endpunkten schwieriger als vielleicht beim Myelom. Es gibt im Prinzip von der klinischen Seite her die Endpunkte, die etwas mit der Kontrolle der Plasmazellerkrankung zu tun haben, mit der hämatologischen Remission, die sich sehr gut in eine verbesserte Organfunktion übersetzen lassen und damit einen verbesserten Allgemeinzustand und auch ein verbessertes Überleben. Wenn wir in Studien kurzfristige Endpunkte auswählen, ist das zuallererst die hämatologische Remission: Wie schnell, wie gut werden die Leichtketten, die die Patienten krank machen, aus dem Blut entfernt, und wie schnell führt das zu einer Herz- oder Nierenfunktionsverbesserung? Das sind die zwei am häufigsten betroffenen Organe. Das sind auch die Organe, die man am besten mit Biomarkern messen kann. Diese Verbesserungen sind sehr gut in großen retrospektiven Analysen validiert. Das war bei ANDROMEDA genau der Fall. Die Remission war besser, das Herzansprechen war besser, das Nierenansprechen war besser, und zwar zu einem relativ frühen Zeitpunkt, nämlich schon zum Zeitpunkt sechs Monate für die Organfunktion. Von der klinischen Seite aus sind das die prägenden und die am meisten imponierenden Ergebnisse dieser Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schönland. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Es ist okay. Ich habe verstanden, dass das in dem Indikationsgebiet begründet ist. Ich habe diese Frage gestellt, weil nicht unmittelbar hervorging, warum die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bevorzugt betrachtet werden sollte, nicht aber die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Wie Sie erläutert haben, hat das sicher damit zu tun, wie wir kürzlich beim multiplen Myelom vorgegangen sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Frau Ludwig, Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Daten für die dauerhafte Verschlechterung oder auch Verbesserung können Sie in diesem Indikationsgebiet auch nicht mehr nachreichen, wenn ich das richtig verstanden habe. Oder wäre das kurzfristig noch möglich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Die Daten haben wir jetzt nicht. Wir müssten sie anfragen und uns dann melden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Frau Ludwig.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich hätte noch eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wann rechnen Sie mit den 156 OS-Ereignissen? Bis zu dem vorliegenden Datenschnitt hatten wir 56 Ereignisse. Können Sie schon absehen, wann Sie den finalen Datenschnitt machen?

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

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich glaube, wir haben im Dossier eine Angabe gemacht, dass wir die Analyse zum April 2022, also bereits jetzt, erwarten. Das ist auch für uns ein neues Anwendungsgebiet, in dem wir wenig Erfahrung haben. Diese Erwartung wurde um zwei Jahre verlängert. Ich schaue kurz nach: Wir erwarten im März 2024 die Auswertung aufgrund der 200 MOD/PFS-Ereignisse und die finale OS-Analyse im September mit dem Bericht im Dezember 2024.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. – Herr Sindern, dann dürfen Sie kurz zusammenfassen, wenn Sie das möchten.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ja, sehr gern, vielen Dank. – Wir sind am Anfang kurz auf die Translokation t(11; 14) zu sprechen gekommen. Wichtig ist, festzuhalten, dass die Patienten mit einer solchen Translokation für eine Therapie mit VCd geeignet sind. Insofern ist die Studie ANDROMEDA für diese Patienten aussagekräftig, und die Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung geeignet.

Der wichtigste Punkt war, hervorzuheben, dass es sich hier um eine andere Erkrankung handelt als das multiple Myelom. Im Mittelpunkt steht die Organfunktion. Wir haben eine große Bandbreite an Endpunkten, angefangen vom kardialen oder renalen Ansprechen, wo wir eine signifikante Verbesserung durch die Kombination mit Daratumumab sehen. Das setzt sich fort. Das Risiko in der Organprogression kann reduziert werden, aber auch schwere Organschäden können vermieden werden.

Auch in der Symptomatik sehen wir Verbesserungen. Die Dyspnoe ist das Hauptsymptom der kardialen AL-Amyloidose. Die Kombination mit Daratumumab verlängert die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe um im Median 17 Monate. Ganz wichtig war: Auch eine Verbesserung ist für diese Patienten ein wichtiges Therapieziel. Es kann erreicht werden, und es wird erreicht. Insofern sind sowohl die Auswertungen der patientenberichteten Instrumente zur Verschlechterung als auch zur Verbesserung in dieser Indikation heranzuziehen. Gerade durch die Auswertung in der Zeit bis zur Verbesserung sehen wir einen Vorteil bei der Dyspnoe, aber auch im EQ-5D VAS und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Anhörung beteiligt haben, sei es als Fragesteller oder als Antwortgeber. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16:09 Uhr