

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Daratumumab (D-716)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 6. Dezember 2021  
von 14:30 Uhr bis 15:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Drießen

Frau Schulat

Frau Kerßenboom

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Camdere

Frau Dr. Floßmann

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

Frau Land

Frau Ludwig

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

Frau Dr. Barbus

Herr Strangl

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

Frau Dr. Hülsmans

Frau Adad

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

Frau Dr. Riplinger

Herr Scherrer

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldete Teilnehmende der **German-speaking Myleoma Multicenter group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Montag, Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Daratumumab, neues Anwendungsgebiet in Kombi mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom nach bereits erfolgter Vortherapie. Wir haben zu diesem neuen Anwendungsgebiet die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2021, die Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann liegt eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO, der DSMM und der GMMG vor. Als pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben AbbVie Deutschland GmbH, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, GlaxoSmithCline GmbH und Roche Pharma AG und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder ein Wortprotokoll und müssen deshalb die Anwesenheit feststellen. Für Janssen-Cilag müssten zugeschaltet sein Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Drießen, Frau Schulat und Frau Kerßenboom, für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die DSMM Herr Professor Einsele – den sehe ich nicht; Fragezeichen – , für die GMMG Frau Professor Weisel, für Amgen Frau Camdere und Frau Dr. Floßmann, für Bristol Frau Land und Frau Ludwig, für AbbVie Frau Dr. Barbus und Herr Strangl, für Glaxo Frau Hülsmans und Frau Adad, von Roche Frau Dr. Riplinger und Herr Scherrer und für den vfa wieder Herr Dr. Rasch. – Danke schön.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit geben, in den Wirkstoff im konkreten Anwendungsgebiet einzuführen und zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen, und danach machen wir unsere Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? Herr Sindern vermutlich?

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Das mache ich, genau. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, heute die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte darzustellen. Bevor ich dazu komme, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und den Kollegen kurz vorstellen. Frau Ronja Kerßenboom und Frau Christina Schulat sind Gesundheitsökonominen aus der Abteilung Marktzugang und heute für die Fragen zum Dossier verantwortlich. Herr Dr. Stefan Drießen ist in der Medizinabteilung für Daratumumab in der Indikation des multiplen Myeloms zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich bei Janssen.

Die Patienten in der vorliegenden Indikation befinden sich in der Rezidivsituation nach einer oder mehr Vortherapien. Es besteht bereits Refraktärität, und die Patienten erleben einen erneuten Progress der Erkrankung. Ich will in den einleitenden Worten speziell auf die Population im Anwendungsgebiet eingehen, in der die Patienten mindestens zwei Vortherapien erhalten haben. Für diese Population sehen wir im Gegensatz zum IQWiG einen Zusatznutzen der Kombination mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen und Vorteil der Kombination mit Daratumumab zeigt sich insbesondere in der Morbidität und der Lebensqualität. Ein wichtiges Thema in dieser Anhörung sind daher aus unserer Sicht die Endpunkte in der Kategorie der Morbidität; und darauf will ich im ersten Teil eingehen.

Dem Rezidiv und den damit verbundenen Symptomen und Komplikationen geht zunächst einmal ein Wachstum des Tumors voraus. In der klinischen Verlaufskontrolle wird der Progress durch objektive Bildgebung und Laborparameter definiert. Das ist der Endpunkt, der als PFS etabliert und für die klinische Verlaufskontrolle relevant ist. Der Progress ist relevant, um klinische Maßnahmen ergreifen zu können. Er ist relevant, weil damit auch eine Prognose

verbunden ist, eine für den Patienten oftmals belastende Prognose über die spürbaren Folgen und über einen Zeitverlauf. Um einen im Sinne der Nutzenbewertung auswertbaren Endpunkt für das Progressionsgeschehen zu haben, haben wir den Endpunkt symptombegleitete Progression definiert. Wir verknüpfen dazu zwei etablierte Größen: erstens das über IMWG-Kriterien gemessene PFS und zweitens die für den Patienten spürbare Symptomatik. Über diese beiden Größen identifizieren wir das patientenrelevante Progressionsgeschehen. Es besteht dahin gehend Einigkeit mit dem IQWiG, dass Progression patientenrelevant ist, wenn sie symptombezogen ist. Wir sind in der schriftlichen Stellungnahme auf die vom IQWiG angesprochenen Fragen zur Operationalisierung eingegangen, zum Beispiel warum das gewählte Zeitfenster ein sinnvolles Zeitfenster ist und warum die den patientenrelevanten Progress qualifizierenden Symptome sachgerecht und anerkannt sind. Sofern dazu weitere Fragen bestehen, gehen wir darauf sehr gerne im weiteren Verlauf der Anhörung ein. Aus unserer Sicht kann der Endpunkt symptombegleitete Progression daher als patientenrelevant für die Nutzenbewertung im multiplen Myelom anerkannt werden.

Nicht immer ist ein Progressionsgeschehen direkt mit einer Symptomatik verbunden, die klinisch zum sofortigen Handeln zwingt. Wenn aber nach einer Progression der Gesamtbefund ergibt, dass ein Symptom droht oder eine Komplikation bevorstehen kann, ist das der Grund für eine erneute Therapieentscheidung. Das Ereignis ist dann aus unserer Sicht ebenso patientenrelevant, weil dadurch ein möglicherweise schwerwiegendes Symptom verhindert wird. Auch darauf würden wir gerne im Verlauf der Anhörung eingehen.

Im zweiten Teil meiner einführenden Worte will ich zusammenfassen, warum aus unserer Sicht die Daten aus der APOLLO-Studie zeigen, dass ein quantifizierbarer Zusatznutzen für die Daratumumab-Kombination vorliegt. Für die eben genannte symptombegleitete Progression lässt sich das Risiko deutlich und signifikant reduzieren. Das Hazard Ratio beträgt im letzten Datenschnitt 0,59. Die Kombination mit Daratumumab verzögert auch die Folgen des Progressionsgeschehens; denn es zeigen sich konsistent dazu Vorteile in den PRO-Endpunkten aus den QLQ-C30 bzw. mit 20 Symptom- und Funktionsskalen. Mit unserer Stellungnahme haben wir auch Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung eingereicht. Die Relevanz und Methodik dieser Analysen wurden zuletzt auch hier im Rahmen von Nutzenbewertungen diskutiert. Die von uns zur Ableitung des Zusatznutzens gewählten Analyseformen stellen dabei jeweils eine konservative Analyse, das heißt zuungunsten der Daratumumab-Kombination dar. Signifikante Vorteile zeigen sich trotz der konservativen Analysen in den Symptomen Fatigue und Dyspnoe sowie den Skalen der emotionalen Funktion, der Rollenfunktion und der Zukunftsperspektive. Die zugehörigen Hazard Ratios, die zwischen 0,35 und 0,65 liegen, belegen die deutlichen Vorteile von Daratumumab in Symptomatik und Lebensqualität.

Lassen Sie mich zum Abschluss ein Wort zum Umfang der nachgereichten Daten sagen. Der erneute Zuschnitt aller Daten war aufgrund der kurz vor Dossiereinreichung erfolgten Anpassung der zVT erforderlich. Der zuvor im Dossier vorgenommene Zuschnitt folgte einem Beratungsgespräch. Zusammen mit dem neuen Zuschnitt haben wir zudem die nach Dossiereinreichung verfügbar gewordenen reiferen Daten nachgereicht. Darin enthalten sind Daten zum Gesamtüberleben. Die für die regulatorischen Behörden wichtige Alpha-Spending-Funktion hat keine zusätzliche statistische Auswertung erlaubt. Wir erwarten die nächste statistische Auswertung für den dann bereits finalen Datenschnitt innerhalb der ersten Hälfte des kommenden Jahres.

In der Gesamtschau gehen wir jetzt von einem aus unserer Sicht klar gegebenen und quantifizierbaren Zusatznutzen aus, der sich in den patientenrelevanten Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität zeigt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. An den ersten Teil Ihrer Ausführungen, in dem Sie auf die Progression Bezug genommen haben, möchte ich gerne anknüpfen. Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Wir wissen, dass nach dem

zugelassenen Anwendungsgebiet von Pd diese Kombinationstherapie nur für Erwachsene mit einer Krankheitsprogression unter der letzten Therapie zugelassen ist. In der Studie APOLLO haben wir jedoch gesehen, dass hier auch Erwachsene eingeschlossen worden sind, die eine Krankheitsprogression nach der letzten Therapie erlitten haben. Deshalb stellt sich die Frage, welche klinische Relevanz dem Unterschied im Auftreten der Krankheitsprogression unter oder nach der letzten Therapie aus Ihrer Sicht beizumessen ist, auch im Hinblick auf die Therapieentscheidung. Also, gibt es überhaupt einen relevanten Unterschied, oder ist das egal?

Dann der zweite Teil der Frage: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme übereinstimmend, dass Pd Teil des Therapiestandards für Erwachsene mit einer Lenalidomid-refraktären Erkrankung oder einer Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor darstelle. Können Sie uns vielleicht bitte etwas genauer den therapeutischen Stellenwert von Pd für die Behandlung Erwachsener mit mindestens einer Vortherapie erläutern? Also, erster Teil unter oder nach, gibt es da einen praktischen behandlungsrelevanten Unterschied, und zweiter Teil Stellenwert. Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Keiner. – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Vielen Dank. – Ich muss mich vorab entschuldigen, vor mir sind Bauarbeiten. Ich hoffe, dass es jetzt ruhig bleibt. – Die erste Frage ist inzwischen ein relativ seltenes Szenario geworden, dass wir in der Myelomtherapie eine lange therapiefreie Zeit begleiten. In der Regel befinden sich die Patienten unter einer Dauertherapie, das heißt, wenn eine Progression auftritt, wird sie bei der Mehrzahl der Patienten heutzutage unter einer laufenden Therapie stattfinden und entspricht damit nach den IMWG-Kriterien der Refraktärität oder der Progression. Es gibt bei der Studie eine Besonderheit, nämlich dass Patienten ab dem ersten Rezidiv in die APOLLO-Studie eingeschlossen wurden. Das ist auch nicht die Zulassung von Pd. Da gibt es durchaus noch Patienten, die zum Beispiel nach einer Hochdosistherapie vielleicht nur über zwei Jahre eine Erhaltungstherapie oder eine zeitlimitierte Erhaltungstherapie hatten, die tatsächlich auf ein therapiefreies Intervall kommen können. – Insgesamt ist es, wenn man die Rezidivpopulation betrachtet, sicherlich eine Minderheit.

Zu Ihrer zweiten Frage kann man sagen, dass Pomalidomid/Dexamethason sicherlich eine sehr relevante Standardtherapie im Rezidiv darstellt, insbesondere bei mit Lenalidomid vorbehandelten oder Lenalidomid refraktären Patienten. Wir sehen auch immer wieder unter retrospektiven Analysen oder Datenaufarbeitung, wie zum Beispiel in der großen MAMMOTH-Studie zu refraktären Patienten, dass es eines der am häufigsten eingesetzten und auch der effektivsten Regime darstellt, allerdings geht unser klinischer Trend ganz klar dahin, auch Pomalidomid/Dexamethason in einer Triplekombination anzubieten und nicht nur als Doublette, wie es noch war, als diese Studien designiert wurden. Da hat uns sicherlich die Erkenntnis eingeholt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt hat sich Herr Dr. Spehn gemeldet. Ich gebe zu Protokoll, dass sich Herr Professor Einsele um 14:35 Uhr eingewählt hat. – Herr Dr. Spehn, AkdÄ, bitte.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Es ist eigentlich eben schon gesagt worden. Das einzige, was noch hinzuzufügen wäre, meine ich, ist, dass eine Progression unter Therapie in aller Regel prognostisch ein Stück schlechter ist, als wenn die Progression in einem längeren therapiefreien Intervall stattfindet. Aber ansonsten ist das andere schon beschrieben.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank. – Vielleicht auch noch mal zur Bestätigung dessen, was Frau – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Einsele, können Sie etwas näher ans Mikrofon gehen oder den Ton etwas lauter stellen, man versteht Sie kaum.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Ist es jetzt besser?

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Sehr gut. – Die Myelomtherapie hat sich insofern verändert, als dass wir zunehmend mehr Substanzen bereits in der Erstlinientherapie einsetzen. Induktionstherapien sind häufig schon vier Substanzen, und in der Erhaltung wird dann Lenalidomid eingesetzt, das heißt, im Durchschnitt mindestens fünf, sechs Substanzen bereits in der Erstlinientherapie. Dementsprechend werden die Optionen für die Zweit- oder Drittlinientherapie immer geringer. Klar ist, dass ein Patient, der unter der Therapie mit Lenalidomid – das ist meist die Erhaltungstherapie – nach der Stammzelltransplantation oder auch beim nicht transplantationsfähigen Patienten ist Lenalidomid-Dauertherapie eigentlich Standard, dass es für diese Patienten relativ wenig Bedeutung hat, ob der Rückfall unter der Therapie oder, wie Frau Weisel es angesprochen hat, sehr selten nach kurzem Absetzen der Therapie auftritt. Wir werten einen Rückfall innerhalb der ersten 60 Tage nach Abschluss einer Therapie ähnlich wie das Auftreten eines Rückfalls unter der Therapie. Damit ist letztendlich die Therapie für den Patienten, der unter laufender Therapie oder kurz nach dem Absetzen oder Stoppen der Therapie einen Rückfall erleidet, ähnlich zu werten. Insgesamt ist es sicher so, dass Pomalidomid/Dexamethason eine sehr wesentliche Komponente der Zweit- und Drittlinientherapie für die Patienten mit Myelom darstellt und damit aus meiner Sicht auch die Kontrollgruppe adäquat behandelt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Weitere Wortmeldungen sehe ich nicht. – Gibt es Fragen? – Wer möchte beginnen? – Herr Blindzellner, GKV-SV.

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich hätte eine Frage an die Kliniker und an die AkdÄ bezüglich der Nebenwirkungen. Die Europäische Arzneimittelbehörde weist insbesondere bei den Infektionen darauf hin, dass diese in der Studie bei den älteren Patientinnen und Patienten häufiger aufgetreten sind. Meine Frage an Sie wäre, wie Sie das in der Klinik erleben. Sind die Infektionen in dieser Dreifachkombination ein Problem, und wie kann man damit umgehen? – Vielen Dank.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Vielen Dank. – Das ist in der Tat eine relativ konsistente Beobachtung, die wir nach Einführung der monoklonalen Antikörper, insbesondere der monoklonalen Anti-CD38-Antikörper hatten, dass es in allen Studien zu einer gewissen Verschiebung zu mehr Infektionen in dem Antikörperarm kam. Insgesamt muss man sagen, das ist, denke ich, relevant. Die Patienten sind in der Regel länger unter Therapie, was sehr günstig ist, weil sie länger ansprechen. Aber im klinischen Alltag ist es sehr gut handhabbar, und wir haben nie den Eindruck, dass sich Patienten im klinischen Alltag einem besonderen Risiko aussetzen, was wir nicht durch entsprechende Supportivtherapie oder frühzeitiges Einschreiten beherrschen könnten. Es ist sicherlich etwas, was sich im klinischen Alltag durchaus abbildet, dass wir, seit wir monoklonale Antikörper einsetzen, hier die Supportivtherapie gerne intensivieren, aber das ist Routine und für mich im klinischen Alltag kein erhebliches Risiko.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Spehn, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir sehen es genauso, sehen aber die Handhabbarkeit der Infekte nicht so ganz einfach. Wenn wir die Daten aus der APOLLO-Studie, um die es hier geht, ansehen, sind mehr SUE, das sind mehr Infekte – das haben wir gesagt –, Pneumonien 16 : 6,8 Prozent und für Handhabbarkeit die therapiebedingten Todesfälle 5 im Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason-Arm und keiner im Kontrollarm. Also 3,5 Prozent : 0. Ob das statistisch signifikant ist, wissen wir jetzt nicht. Aber da ist auch ein

Unterschied in der therapiebedingten Mortalität. Das heißt, die Toxizität ist bei einem kleinen Teil der Patienten höher, ja, aber nach diesen Daten nicht handhabbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu eine Wortmeldung von Herrn Professor Einsele, dann würde ich Frau Weisel noch mal das Wort geben und anschließend Frau Pitura.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Eine Veränderung, die man ganz sicher unter den Anti-CD38-Antikörpern sieht, ist eine gewisse Lymphopenie; die hatten wir hier im Rahmen der Nebenwirkungen der Dreifachtherapie beschrieben. Aber ich bin da ganz bei Frau Weisel: Ich glaube, durch eine gute supportive Therapie lässt sich das weitgehend kontrollieren, und man darf, glaube ich, nicht außer Acht lassen, dass die Dauer der Therapie im experimentellen Arm 11,5 Monate und im Standardarm 6,6 Monate betrug. Das heißt, allein die Dauer unter Therapie war im experimentellen Arm deutlich länger, was mit einer Zunahme von Nebenwirkungen und damit auch infektiösen Komplikationen einhergeht. Unsere Erfahrung ist letztendlich, dass sich Kombinationen mit einem Anti-CD38-Antikörper eigentlich mit einer guten Supportivtherapie sehr effektiv und auch sehr sicher für den Patienten gestalten lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Einsele. – Jetzt Frau Professor Weisel dazu und danach Frau Kerßenboom vom pharmazeutischen Unternehmer, dann käme Frau Pitura dran. – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe nichts mehr hinzuzufügen. Ich glaube, das war noch die alte Meldung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann Frau Kerßenboom.

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Ich wollte kurz auf die unerwünschten Ereignisse zurückkommen, die zum Tod führen. Wir haben in dem Zuschnitt, den wir jetzt eingereicht haben, im D-Pd-Arm neun Ereignisse und im Pd-Arm zehn. Hier sehen wir absolut keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das ist sehr ausgeglichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kerßenboom. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

**Frau Pitura:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben mit Ihrer Stellungnahme die Ergebnisse zu einem neuen Datenschnitt, dem ASH-Datenschnitt, vorgelegt, der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorlag. Da schreiben Sie, dass es sich dabei um eine zusätzlich geplante Interimsanalyse handelt. War das präspezifiziert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Kerßenboom.

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Der Datenschnitt war so nicht richtig präspezifiziert. Er stellt eine zusätzliche Interimsanalyse dar und wurde dazu geplant, dass auf dem ASH-Kongress in der nächsten Woche ein Update zur Studie APOLLO erfolgen kann. Das war circa ein Jahr nach der ersten Interimsanalyse. Das haben wir so bis jetzt auch für frühere Studien zu Daratumumab gesehen.

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

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Noch mal zu dem Nebenwirkungsprofil: Es zeigte sich hier eine höhere Therapieabbruchrate. Könnte das eventuell auch mit den Infektionen zu tun haben, und hat sich da etwas geändert?

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

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Auch in den Therapieabbrüchen, sei es zu allen Komponenten oder auch nur zu einer, sehen wir keinen Nachteil für die Daratumumab-Kombination. Wir haben hier, wenn wir vom Abbruch einer Komponente sprechen, 4 : 3 Ereignisse; da sehen wir keinen Unterschied. Auch wenn wir über den Abbruch aller Komponenten reden, haben wir im Pd-Arm drei Ereignisse und im D-Pd-Arm ein Ereignis.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Mich würde noch die Sichtweise der Kliniker interessieren. Ist das ein Grund, die Therapie abubrechen?

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

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich wollte das nur hinterfragen. Wir haben Zahlen aus der Publikation der Studie, im „Lancet Oncology“. Da war die Abbruchrate 8,3 : 3,8 Prozent; also nicht ganz unauffällig, und dasselbe, was jetzt gesagt wurde, dass die Therapiemortalität sehr ausgeglichen sei, weiß ich auch nicht. Wenn fünf im Therapiearm und null im Kontrollarm sind, mag das statistisch vielleicht nicht signifikant sein, aber wir halten das numerisch schon für relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann gebe ich jetzt das Wort zuerst Frau Kerßenboom, weil sie auf die nachgereichten Unterlagen Bezug nimmt, so habe ich das verstanden; da sind die Zahlen näher, auf die Frau Kerßenboom rekurriert hat, die können Sie nicht kennen, und danach Frau Professor Weisel und Herr Blindzellner. – Frau Kerßenboom, bitte. Vielleicht können Sie für die Kliniker erläutern, was Sie auf die Kritik der Nutzenbewertung nachgereicht haben.

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Grundsätzlich müssen wir unterscheiden, dass wir im Rahmen der Nutzenbewertung von einem Zuschnitt der Studienpopulation der Studie APOLLO sprechen, wenn wir unsere Daten vorstellen. Wir haben im Dossier den Zuschnitt gebracht, wo quasi Patienten mit zwei vorherigen Therapien dargestellt wurden, und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben wir die Daten so nachgereicht, dass es nur die Patienten sind, die zwei vorherige Therapien bekommen haben und refraktär auf die letzte Therapie waren. Das heißt, diese Daten sind sicherlich unterschiedlich zu denen der ITT-Population, die Sie aus der Publikation kennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kerßenboom. – Jetzt Frau Professor Weisel, dann Herr Professor Wörmann und danach Frage Herr Blindzellner. – Frau Weisel, Herr Wörmann.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Frau Holtkamp, noch mal zu Ihrer Frage des Therapieabbruchs aufgrund einer Infektion: Das macht man im klinischen Alltag sicherlich eher selten, weil wir wissen, dass die Myelomerkrankung an sich und vor allen Dingen, wenn sie floride ist, im Rezidiv zu einer deutlichen intrinsischen Immunsuppression führt. Wir wissen im Grunde, dass der beste Schutz eines Myelompatienten vor Infektionen – das hat sich gerade in der Pandemie gezeigt – die kontrollierte Myelomerkrankung ist. Jede Infektion ist im Grunde ein wenig eine Mischung aus Erkrankung und Behandlung. Wenn man dann ein AE bewerten muss, kann man eine Beteiligung der Medikation nie ausschließen. Im Grunde lässt man eine infektiöse Komplikation abklingen und greift dann in aller Regel die Behandlung wieder auf. Es ist ganz selten, dass man unterbricht. Das könnte zum Beispiel beim Pomalidomid sein. Es gibt Pneumonitiden, toxischer Art, die bei Pomalidomid beschrieben sind. Wenn man retrospektiv dann eine Lungeninfektion als möglicherweise toxisch interpretiert, wäre das zum Beispiel ein Abbruchgrund.



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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe zwei Anmerkungen. Um noch mal deutlich zu machen, was Herr Spehn betont: Wir nehmen das schon sehr ernst mit den Infektionen unter Daratumumab. Wir haben gerade bei Patienten mit suffizienter Impfung eine Umfrage zu COVID-19 gemacht. Darunter sind 16 Patienten identifiziert worden, die nach mindestens zweimaliger Impfung dann eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, die Hälfte davon hat Anti-CD38-Antikörper bekommen. Zu sagen, ja, wir sehen auch diese Infektion bei multiplen Myelompatienten, es sind nicht ausschließlich die Daratumumab-Patienten, sondern insgesamt die intrinsischen, aber zum Beispiel ist auch die Dexamethason-bedingte Immunsuppression bei diesen Patienten kritisch. Die Botschaft, dass die Infektionen kritisch sind, nehmen wir genauso ernst, wie eben gesagt.

Natürlich schauen wir bei diesen Patienten, wenn es um die Frage der Therapieabbrüche von Frau Holtkamp geht, in welchem Status die Patienten sind. Wir haben mit dem Verlaufparameter Eiweiß, also dem entsprechenden Immunglobulin, aber auch durch Minimal Residual Disease ein gutes Instrument, mit dem wir bei diesen Patienten schauen können, ob sie ansprechen. Das heißt, Patienten, die sehr gut ansprechen, werden wir möglichst lange auf dieser Therapie halten und es bei den Patienten anders handhaben, die nicht oder nicht mehr auf die Therapie ansprechen. Das heißt für uns: In diesem Punkt sind auch Parameter, die wir hier nicht thematisiert haben, nämlich Morbiditäts-assoziierte Parameter kritisch für die Frage, ob wir eine Therapie mit Nebenwirkungen fortsetzen oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Weisel, Sie haben gerade genickt. Wollten Sie noch etwas ergänzen?

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Ich stimme zu, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank. – Ich glaube, das passt gerade sehr gut zu dem, was Herr Wörmann gesagt hat. An einer Stelle im Bewertungsbericht der EMA wird zumindest der Nutzen der Daratumumab-Erhaltungstherapie bei denjenigen Patientinnen und Patienten kritisch hinterfragt, die MRD-responsiv sind oder eine komplette Remission erreichen. Das stellt die EMA etwas infrage, lässt allerdings angesichts der Studie offen, ob für diese Patientinnen und Patienten die Erhaltungstherapie mit Daratumumab tatsächlich notwendig ist, auch im Hinblick darauf, dass man möglicherweise bei Rezidiven noch mal mit Anti-CD38 behandeln könnte, was bei refraktärer Erkrankung regelmäßig nicht der Fall ist. Da würde mich interessieren, wie Sie damit in der Klinik umgehen. Wird das gemacht, wird das teilweise abgesetzt? Auch im Hinblick auf COVID-19 ist das vielleicht eine spannende Frage. Das würde mich interessieren. – Vielen Dank.

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Die Therapiesteuerung ist ein ganz wichtiges Thema. Das Problem ist, dass wir im klinischen Alltag die MRD-Bestimmung noch nicht als Routinebestimmung etabliert haben, und wir wissen, dass die Dokumentation einer kompletten Remission lange nicht so gut ist. Wir konnten in eigenen Studien unserer Studiengruppe zeigen, dass Patienten in kompletter Remission besonders von der Fortführung der Erhaltungstherapie, in dem Fall mit Lenalidomid, profitiert haben. Solange wir noch keine Studien haben, die diesen Stoff randomisiert vergleichen, fällt das sicherlich schwer. In der Pandemie haben wir uns sehr viele Gedanken darüber gemacht, ob es Sinn macht, solche Patienten erst einmal zu pausieren. Wir haben bei Patienten in tiefer Remission sicherlich sehr pragmatisch zum Beispiel um die Impfung herum pausiert, um Impfresponses zu ermöglichen und haben versucht, nach bestem Wissen darauf einzugehen. Grundsätzlich gilt aber bis heute

noch die Fortführung der Therapie. Aber wenn zum Beispiel ein Patient eine sehr kritische Komplikation erlitten hat, dann tut man sich mit einer langen Pausierung leichter, wenn man zum Beispiel eine MRD-Negativität hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ludwig, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Eigentlich keine Ergänzung, aber zwei Fragen an Frau Weisel oder Herrn Einsele. Sie haben das indirekt schon beantwortet, Frau Weisel. Die MRD-Bestimmung beim multiplen Myelom stelle ich mir als jemand, der mit MRD groß geworden ist, nicht so einfach vor, zumal die Krankheit nicht nur Leukämie ist, sondern sich in verschiedenen Körperkompartimenten abspielt. Aber ich glaube, die relative Bedeutung haben Sie schon sehr deutlich gesagt.

Die zweite Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Das ist die Frage, inwieweit dieser Endpunkt progressionsfreies Überleben mit Symptomen wirklich ein validierter Endpunkt ist. Vielleicht könnte der Vertreter oder die Vertreterin des IQWiG noch etwas dazu sagen. Wir haben bei unserer Bewertung große Zweifel, dass das ein sehr aussagekräftiger Endpunkt ist. Er wird in klinischen Studien auch so gut wie nie eingesetzt. Von daher vielleicht noch mal die Frage, sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch ans IQWiG, wie weit das tatsächlich ein valider Endpunkt ist, zumal die Ergebnisse, die wir haben, die wir bisher nicht diskutiert haben, letztlich nur eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigen. Beim Gesamtüberleben wissen wir es derzeit nicht, das wird sicherlich noch eine Weile brauchen. Das ist für die Quantifizierung des Zusatznutzens sehr relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Zum ersten Teil habe ich zwei Wortmeldungen, zum einen von Herrn Professor Einsele, dann Frau Professor Weisel und zum zweiten Komplex Frau Nink. – Bitte schön, Herr Professor Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank. – Zunächst zu dem Beitrag von Herrn Professor Ludwig: Ich kann Ihnen nur beipflichten, die Diagnostik ohne eine entsprechende Bildgebung ist insuffizient; da muss grundsätzlich zusätzlich eine Bildgebung erfolgen, entweder über ein MRT oder teilweise über ein PET-CT, um auch das zu erfassen, was außerhalb des Knochenmarks an Krankheitsaktivität vorhanden ist.

Zum Zweiten zu den Fragen zur Anti-CD38-Antikörpertherapie und Infektionsgefährdung bzw. Impfstrategien: Da gibt es leider keine einheitlichen Daten. Es gibt eine sehr schöne Arbeit, die aus Holland kommt, wo man Patienten unter einer Anti-CD38-Antikörpertherapie untersucht hat, wo sich kein Einfluss auf den Impfschutz und den Erfolg einer Impfung gezeigt hat. Unsere eigenen Daten scheinen eher zu bestätigen, dass ein Anti-CD38-Antikörper möglicherweise doch einen Einfluss auf den Impferfolg haben könnte. Wir tendieren auch dazu, einen gewissen Abstand zu der Anti-CD38-Antikörperinfusion zu wählen, wenn wir einem Patienten zum Beispiel seine zweite oder dritte COVID-Vakzinierung geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Einsele. – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Man kann das zur MRD nur unterstreichen, aber ich glaube, dass die vollumfängliche MRD-Messung mit Knochenmarkanalyse und Bildgebung durchaus den Aufwand rechtfertigen kann, weil sie uns möglicherweise Evidenz gibt, zukünftig Patientenbehandlungspausen zu ermöglichen und damit die Dauertherapie zu hinterfragen, ohne Effektivität einzubüßen. Insofern ist eine Standardisierung der Methode oder der komplexen Methode sicherlich wünschenswert, auch wenn das aus vielerlei Gründen im Alltag noch nicht so umgesetzt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Jetzt habe ich Frau Nink vom IQWiG und dann Frau Schulat und Frau Kerßenboom von Janssen. – Bitte schön, Frau Nink.

**Frau Nink:** Ich wollte noch mal auf den Punkt symptombegleitete Progression als Endpunkt zurückkommen, weil im Eingangsstatement des pU ausgeführt wurde, dass unsere

Kritikpunkte adressiert worden wären. Es ist aber nach wie vor so, dass es sich hierbei um einen Post-hoc operationalisierten Endpunkt handelt. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, so einen Endpunkt zu operationalisieren, und das lässt sich auch Post-hoc nicht mehr machen, weil die Daten dafür nicht da sind und man auch nicht einfach aus einer Mischung von Einzelsymptomen, Items des EORTC dann über einen zeitlichen Zusammenhang so etwas wie symptomatischen Progress operationalisieren kann; das funktioniert einfach nicht, ohne jetzt in die einzelnen Punkte hineinzugehen. Es ist so Post-hoc nicht möglich, da einen validen Endpunkt zu operationalisieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich nehme an, Frau Schulat und Frau Kerßenboom auch dazu, weil Herr Ludwig dazu jetzt eine Anmerkung machen wollte. Aber dann nehmen wir zunächst Frau Schulat und Frau Kerßenboom von Janssen. – Bitte schön, Frau Schulat.

**Frau Schulat (Janssen-Cilag):** Weil Frau Nink mich gerade angesprochen hat, gerne einleitend ein Wort zur Post-hoc-Operationalisierung des Endpunktes: Wir sehen da natürlich Limitationen, die sich aus der Post-hoc-Definition des Endpunktes ergeben. Ich möchte aber gerne festhalten, dass das primär die Operationalisierung und Methodik des Endpunktes jedoch lediglich die grundlegende Patientenrelevanz des Endpunktes und begleitete Progression an sich betrifft. Wenn wir über Progression sprechen, dann gibt es zunächst einmal drei Dinge. Zunächst wächst der Tumor; das ist die fortschreitende Erkrankung an sich, die allem zugrunde liegt. Daraus resultieren zwei Messgrößen: Das sind einmal die spürbare Symptomatik und auf der anderen Seite die objektive Bildgebung sowie die Laborparameter. Für die objektive Bildgebung und die Laborparameter haben wir die IMWG-Kriterien. Das ist der Endpunkt, den wir als PFS kennen.

Sie haben in Ihrer Ausführung, Frau Nink, auch das Zeitfenster angesprochen. Wir brauchen dieses Zeitfenster, um anhand der beiden messbaren Parameter, also Symptomatik und objektiv messbare IMWG-Kriterien, das zugrundeliegende patientenrelevante Tumorstadium – wir nennen es patientenrelevantes Progressionsgeschehen – zu identifizieren. Das Zeitfenster ist wichtig, um die beiden Folgen des Tumorstadiums gemeinsam zuzuordnen. Auf Ihre Kritik in der Nutzenbewertung sind wir dahin gehend eingegangen, dass wir sowohl in unserer Stellungnahme dargelegt haben, warum das gewählte Zeitfenster von 30 Tagen sinnvoll ist und warum auch die Auswahl der patientenrelevanten Symptome systematisch und nachvollziehbar erfolgt ist. Sie sprechen jetzt von einer Mischung von Symptomen, die mittels verschiedener Instrumente erhoben wurden; das ist richtig. Allerdings haben wir da unter Einbeziehung von Sekundärliteratur und Einbeziehung medizinischer Experten lediglich patientenrelevante Symptome ausgewählt, die aus unserer Sicht hier das patientenrelevante Progressionsgeschehen qualifizieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schulat. – Frau Kerßenboom, ergänzend, dann Herr Ludwig.

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Ich wollte auf den Punkt von Herrn Ludwig eingehen. Wir haben nach dem Dossier und nach der Nutzenbewertung wirklich umfassende Daten nachgereicht. Hier sehen wir zwar, dass das Gesamtüberleben nicht immer abschließend interpretierbar ist, aber wir sehen deutliche, und zwar statistisch signifikante Vorteile in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, und das in der Symptomatik und auch in der Lebensqualität. Das ist insbesondere der Grund, wieso wir der Meinung sind, dass der Zusatznutzen zum jetzigen Zeitpunkt quantifizierbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kerßenboom. – Herr Professor Ludwig. – Man hört nichts, Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** So, jetzt sind es drei Punkte geworden. Zunächst vielleicht zu dem Beitrag des pharmazeutischen Unternehmers: Ich finde es wirklich extrem schwierig, wenn wir uns sehr viel Zeit nehmen, die Unterlagen anzuschauen, dass wir dann bei der

Anhörung mit Daten konfrontiert werden, die wir nicht kennen. Wir müssen uns auf das beziehen, was uns zum Zeitpunkt unserer Stellungnahme vorliegt. Dort hatten wir einen Endpunkt, den Frau Nink mehr oder weniger sehr schön charakterisiert hat, der noch weniger aussagt als das progressionsfreie Überleben, und wir haben keine eindeutige Lebenszeitverlängerung. Vor diesem Hintergrund müssen wir, und das wurde bisher nicht angesprochen, eine Kosten-Nutzen-Analyse einfügen. Wir reden über Wirkstoffe Pomalidomid, monoklonaler Antikörper, die Tagestherapiekosten zwischen 200 und 300 Euro haben. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, müssen wir verlangen, dass klinische Studienergebnisse vorliegen, die zumindest ganz überzeugend einen Vorteil im progressionsfreien Überleben und in der Lebensqualität zeigen – das ist nach den vorliegenden Daten, auch der publizierten Studie, für mich nicht ersichtlich –, oder aber die eine Verlängerung des Gesamtüberleben zeigen. Das ist in der Studie gar nicht gezeigt worden. – Das war der eine Punkt.

Der zweite Punkt: Ich fand es sehr wichtig, was Herr Professor Einsele gesagt hat: Wir wissen heute aus der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie, dass die Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen eine vollkommen andere Zielstruktur als der hier eingesetzte Antikörper der entscheidendste Faktor ist, was die Immunsuppression angeht. Rituximab ist bei allen Analysen zur Problematik Abwehrschwäche bei Patienten mit der CLL der eindeutig entscheidende Parameter. Ich glaube auch, dass ein Antikörper, der eine Lymphopenie macht – Herr Einsele, da wissen Sie mehr als ich, ich bin mit Daratumumab nicht so vertraut –, mit Sicherheit auch irgendwo eine problematische Immunsuppression machen wird. Vielleicht sehen wir das im Augenblick noch nicht so sehr, aber wir werden es, glaube ich, in Zukunft sehen. Das sind meine beiden Punkte: zum einen daran zu erinnern, dass es sich hier um eine sehr teure Therapie handelt, wo wir dann auch wirklich überzeugende Daten hinsichtlich der Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens brauchen, und gleichzeitig in der jetzigen Situation mit Sicherheit, obwohl wir nicht wie bei Rituximab einen immunsuppressiven Antikörper einsetzen, der dann zeigen muss, dass er den Einsatz in der jetzigen Phase rechtfertigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt Frau Nink dazu und Frau Kerßenboom. – Bitte schön, Frau Nink.

**Frau Nink:** Ich wollte noch zwei Punkte zu dieser symptombegleitenden Progression sagen. Das eine ist: Sie haben gesagt, Sie haben die Punkte adressiert, aber die Punkte lassen sich einfach nicht auflösen, weil das in der Studie nicht so angelegt war. Das andere ist, dass Symptomatik und Lebensqualität – Herr Ludwig hat es angesprochen – in der Studie erhoben wurden. Da haben wir keine überzeugenden Ergebnisse gesehen, was diese patientenberichteten Endpunkte betrifft.

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

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Noch einmal zu den Nachreichungen, die wir vorgenommen haben: Das waren wirklich sehr umfassende Nachreichungen, und das haben wir nur gemacht, da wir fünf Tage vor Einreichung des Dossiers einen Brief erhalten haben und die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst wurde. Deshalb haben wir im Rahmen der Stellungnahme noch einmal umfassend alle Daten in einem neuen Zuschnitt nachgereicht. In den Daten zur Stellungnahme sind auch Analysen zu patientenberichteten Endpunkten enthalten, die wirklich deutliche Vorteile in der Morbidität und in der Lebensqualität zeigen. Das heißt, wir haben zum jetzigen Zeitpunkt in den Skalen der Dyspnoe, der Fatigue und auch in den Lebensqualitätsskalen, Rollenfunktion, emotionale Funktion und der Zukunftsperspektive patientenrelevante Vorteile für die Daratumumab-Kombination.

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

**Frau Nink:** Dazu wollte ich etwas nachfragen. Sie haben mit der Stellungnahme auch Daten für eine andere Population nachgereicht. Wir haben mit der Bewertung im Prinzip für die

patientenberichteten Endpunkte adäquate Operationalisierungen mit der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gehabt. Sie haben für die neuen Daten eine andere Operationalisierung herangezogen, die von der in der Dossierbewertung abweicht. Meine Nachfrage an den pU wäre, warum Sie das gemacht haben.

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

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Wir haben mit den umfassenden Datennachreichungen auch die zusätzlichen Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten eingereicht, insbesondere unter der Relevanz, die diese Analysen zuletzt im Myelom bekommen haben. Wir haben aber auch die patientenberichteten Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung oder Verbesserung eingereicht. Das heißt, wir haben hier ein identisches Bild zur Dossiereinreichung mit den zusätzlichen Analysen zur dauerhaften Verschlechterung eingereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kerßenboom. – Herr Spehn, AkdÄ.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich habe auch noch eine Frage an Frau Kerßenboom. Sie haben gesagt, dass jetzt die therapiebedingte Mortalität sehr ausgeglichen sei. Am Anfang war es in Ihrer Publikation in „Lancet Oncology“ 5 : 0. Hat sich an diesem Verhältnis 5 : 0 durch die erneute Datenanalyse etwas geändert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kerßenboom.

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Das müsste ich prüfen, weil mir gerade nur die Daten des Zuschnittes vorliegen. Das prüfe ich aber gerne.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich hätte noch zwei Fragen, die ich vielleicht schon mal stellen kann. Das Verhältnis der Vortherapie – autologe Stammzelltransplantation war nicht ganz ausgeglichen. Könnte das auch Konsequenzen im Hinblick auf die höhere Infektionsrate gehabt haben?

Die andere Frage ist: Gibt es irgendwelche neueren Erkenntnisse oder Daten zur Daratumumab-Retherapie, weil es inzwischen schon viel in der Erstlinie eingesetzt wird. Ich weiß, der ASH steht kurz bevor, aber vielleicht können Sie sagen, wie es im Moment gehandhabt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Holtkamp. – Herr Professor Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Vielen Dank für die Frage. – Es ist völlig richtig, im experimentellen Arm war der Anteil der Patienten, die vorher eine autologe Stammzelltransplantation bekommen haben, etwas höher. Das kann schon einen Einfluss auf die hämatopoetische Reserve der Patienten haben und könnte zumindest partiell die etwas höhere Infektionsrate im experimentellen Arm begründen.

Zur zweiten Frage zur Daratumumab-Vorbehandlung: Das ist völlig richtig. Inzwischen haben wir eine Reihe von Regimen, bei denen ein Anti-CD38-Antikörper bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Dort haben wir noch nicht sehr viele Daten, die wirklich belegen, dass in der zweiten Linie wieder der entsprechende Antikörper erfolgreich sein könnte. Man kann postulieren von den Lymphomen, ob man die Daten eher hat, dass dort eine Wiedertherapie mit einem entsprechenden Antikörper erfolgreich ist. Aber diese Daten sind noch nicht in ausreichendem Maße vorhanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Professor Weisel und dann Herr Drießen von Janssen. – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Frau Holtkamp, ich wollte noch kurz auf den zweiten Punkt eingehen. In der Tat gibt es sehr wenige Daten, aber Herr Blindzellner hat vorhin angesprochen, dass wir zum Beispiel in der Erstbehandlung auch Situationen haben, wo

Patienten, wenn sie in der Induktionstherapie Daratumumab hatten und das dann lange nicht mehr verwendet wurde, man sicherlich eine Retherapie, also wenn Patienten wie in der CASSIOPEIA-Studie ohne die dortige Erhaltung, sondern mit unserer Standard Lenalidomid-Erhaltung zum Beispiel behandelt werden, dass man durchaus noch mal erwägen würde, CD38 einzusetzen, weil die Patienten nicht refraktär sind und weil wir wissen, dass das wieder exprimiert wird. Es fehlen sehr viele Daten, die wir sicherlich noch generieren werden. Im Moment kann man aber sagen, dass die Anti-CD38-Antikörpertherapie so ein wichtiges Armamentarium in der Myelomtherapie ist, dass man zumindest, wenn ein gewisser zeitlicher Abstand oder Linienabstand da war, durchaus in der klonal-heterogenen Erkrankung eine Retherapie erwägen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Drießen von Janssen.

**Herr Dr. Drießen (Janssen-Cilag):** Es ist eine sehr relevante Fragestellung, ob Daratumumab sozusagen nach Daratumumab gegeben werden kann, und wie berichtet, gibt es derzeit keine belastbare oder aussagekräftige Evidenz. Neuerdings gibt es Kasuistiken, die positiv aussehen. Aber es fehlen die klinischen Studien und die sind derzeit auch in unserem Studienplan vorhanden. Es gibt die Lynx-Studie, die das analysiert, und es gibt auch zwei Studien aus Deutschland von den Studiengruppen, einmal der GMMG und DSMM, das ist einmal von Herrn Professor Scheid die DADA-Studie, die das in der ersten zur zweiten Linie analysiert, und einmal die Dara-H-Verumm-Studie von Frau Professor Engelhardt. Also, derzeit befindet sich das Retreatment eines CD38-Antikörpers in der klinischen Erforschung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Drießen. – Jetzt springen wir noch einmal zurück. Wir hatten die Frage von Herrn Spehn hinsichtlich der Mortalität noch offen. Da sollte nachgeschaut werden.

**Frau Kerßenboom (Janssen-Cilag):** Ich würde das übernehmen. – Für die Daten zu der ITT-Population können wir keine neuen Erkenntnisse vorlegen. Die Daten haben wir nicht. Wir haben hier nur den Zuschnitt vorliegen, und dementsprechend sind die Punkte, die Sie genannt haben, immer noch so, wie sie aus der Publikation gezogen werden können. Neuere Daten haben wir nicht. Dazu können wir nichts sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann schaue ich mal: Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Last call. Keiner. – Dann, Herr Sindern, wenn Sie möchten, eine kurze Zusammenfassung der aus Ihrer Sicht interessantesten Punkte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich glaube, wir hatten viele Punkte, hatten zur Sicherheit und Verträglichkeit einige Diskussionen. Ich glaube, es gibt Nebenwirkungen, die ernst genommen werden, aber ich glaube, es ist auch deutlich geworden, dass die handelbar sind im klinischen Alltag. Wichtig ist, festzuhalten, dass wir in der Studie schon einen Zusatznutzen haben. Wir haben über die Auswertung zur Morbidität gesprochen. Wir haben signifikante Vorteile in den Symptomen. Ich möchte Fatigue und Dyspnoe noch mal erwähnen, aber auch in den Skalen der emotionalen Funktion, Rollenfunktion und Zukunftsperspektive. In den Analysen – wir hatten auf die von uns durchgeführte konservative Analyse hingewiesen – zeigen sich Hazard Ratios zwischen 0,35 und 0,65. Ich möchte noch etwas zu dem letzten Punkt, zu den Daten zum Überleben sagen. Wir haben in unserem Zuschnitt die aktuellen Daten gezeigt. Wir sehen im medianen Überleben Unterschiede eher zum Vorteil der Kombination, auch wenn die finale statistische Analyse noch aussteht. Wie gesagt, die erwarten wir innerhalb des nächsten halben Jahres. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese kurze Zusammenfassung, herzlichen Dank auch an alle, die sich an dieser Anhörung als Fragesteller oder Antwortgeber beteiligt haben. Wir werden das zu werten und zu gewichten haben. Damit können wir diese Anhörung beenden und machen in drei Minuten weiter, auch wieder mit Janssen-Cilag und Daratumumab, jetzt systemische Leichtketten-Amyloidose. Für diejenigen,

die weiterhin teilnehmen, bitte in drei Minuten wieder eingeloggt sein, und für die anderen einen schönen Resttag. Bis dann.

Schluss der Anhörung: 15:28 Uhr