

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff: Daratumumab (D-736)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 7. Februar 2022
von 11:00 Uhr bis 11:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Sindern
Frau Jakobs
Frau Heck
Herr Dr. Fuchs

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

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Einsele

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

Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Frau Land
Frau Uhl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Pfitzer
Frau Dr. Urban

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel
Frau Stein

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

Frau Dr. Riplinger
Herr König

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

Herr Bussiliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beschäftigen uns jetzt mit Daratumumab, neue wissenschaftliche Erkenntnisse, Orphan, aber über 50 Millionen Euro Umsatz. Wir sprechen über die Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom bei Patientinnen und Patienten, die für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember des vergangenen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, dann Amgen, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme und Roche als weitere pharmazeutische Unternehmer, als Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie üblich muss ich die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Janssen-Cilag müssten zugeschaltet sein Herr Dr. Sindern, Frau Jakobs, Frau Heck und Herr Dr. Fuchs, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Prof. Dr. Scheid, Herr Professor Dr. Einsele für die DSMM, Frau Professor Dr. Weisel für die GMMG, Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn für die AkdÄ, Frau Land und Frau Uhl für Bristol, Frau Dr. Pfitzer und Frau Dr. Urban – fehlt, okay – für MSD, Frau Dr. Ertel und Frau Stein für Amgen, Frau Dr. Riplinger und Herr König für Roche und Herr Bussiliat für den vfa. Ist sonst noch jemand, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen. Ich vermute, Sie machen das, Herr Dr. Sindern?

Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich zunächst für die Möglichkeit zu einleitenden Worten auch in diesem Verfahren bedanken. Ich darf zunächst meine Kolleginnen und den Kollegen vorstellen. Für die Fragen zum Dossier sind Frau Janine Jakobs und Frau Alina Heck aus der Abteilung Marktzugang hier, in der Medizin verantwortlich für Daratumumab in dieser Indikation ist Herr Dr. Sebastian Fuchs. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich in der Abteilung Marktzugang.

Da eine Heilung beim multiplen Myelom meist noch nicht erreicht werden kann, besteht das langfristige Therapieziel in einer möglichst großen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Beste Prognose dafür bietet eine Stammzelltransplantation. Für die Patienten, die dafür nicht infrage kommen, belegt der für die Neubewertung eingereichte Datenschnitt jetzt den Überlebensvorteil durch die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason. Daratumumab in dieser Kombination hat bereits in der ersten Nutzenbewertung vor etwas mehr als anderthalb Jahren einen Zusatznutzen gezeigt. Zum damaligen Zeitpunkt wurde dieser als gering eingestuft und stützte sich maßgeblich auf die Vorteile in der Symptomatik und Lebensqualität. Diese Vorteile in Morbidität und Lebensqualität bestehen auch jetzt.

Zusätzlich belegt der aktuelle Datenschnitt einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Das Hazard Ratio beträgt 0,68, woraus sich aus unserer Sicht nun ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen ergibt. Dabei hat sich unseres Erachtens insgesamt im Vergleich zum vorherigen Verfahren nicht nur das Ausmaß des Zusatznutzens, sondern auch die Aussagesicherheit der Studie verbessert, mit über 700 Studienteilnehmern wurde ein großes Patientenkollektiv untersucht. Wir sehen in diesem Verfahren jetzt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen.

In den Tragenden Gründen zum vorherigen Beschluss wird auf Unsicherheiten auf der Endpunktebene sowie die sich aus den nach Beginn der Studie geänderten Kriterien der Nichteignung für eine Stammzelltransplantation ergebenden Unsicherheiten verwiesen. Die aus unserer Sicht im Vergleich zum vorherigen Verfahren gestiegene Aussicht auf Aussagesicherheit resultiert vor allem daraus, dass der nun für das Ausmaß des Zusatznutzens maßgebliche Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist. Die Analyse beruht auf insgesamt bereits 273 Ereignissen, was zudem die hohe Aussagesicherheit stärkt. Auch in den Endpunktkategorien der Morbidität – hier haben wir, wie gesagt, insbesondere den signifikanten Vorteil beim schweren bzw. schwerwiegenden Symptom Schmerz – und auch der Lebensqualität bestehen Vorteile für die Daratumumab-Kombination, wie schon im ersten Verfahren gezeigt wurde.

In der Gesamtschau kann daher, insbesondere begründet durch die geringe Unsicherheit der Aussage zum Gesamtüberleben und trotz der verbleibenden Unsicherheit bezüglich der Nichteignung für eine Stammzelltransplantation, unserer Einschätzung nach die Aussagesicherheit gegenüber der früheren Nutzenbewertung mit einem Hinweis auf den Zusatznutzen, der im Ausmaß aus unserer Sicht beträchtlich ist, eingestuft werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Guten Morgen! – 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 Analysen zu den PROs um die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung handelt. In dem erst vor kurzem beschlossenen Verfahren auch zu Daratumumab, aber in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, haben Sie Auswertungen für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung mit der Stellungnahme vorgelegt. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme mit der Feststellung in einem kürzlich getroffenen Beschluss zum multiplem Myelom begründet, in dem der Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, aufgrund der Dauerhaftigkeit für den Patienten eine höhere Relevanz zugesprochen wurde als der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Da wollte ich wissen: Gab es eine Rationale, warum Sie die Auswertung bis zur dauerhaften Verschlechterung hier nicht vorgelegt haben? Hier handelt es sich auch um eine Daratumumab-Kombination zur Behandlung des multiplen Myeloms.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Frau Jakobs vom pU hat sich gemeldet.

Frau Jakobs (Janssen Cilag): Vielen Dank. Ich würde die Frage gerne übernehmen. – Also, der neue Datenschnitt hat vor allem neue Erkenntnisse zum Gesamtüberleben gebracht, und da die Ergebnisse in den patientenberichteten Endpunkten konsistent zu dem des letzten Verfahrens sind, haben wir uns hierfür auch auf die gleichen Auswertungen beschränkt. Beim letzten Mal haben wir hierbei keine sustained Responseanalysen durchgeführt, und deshalb haben wir auch in diesem Verfahren darauf verzichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura, sind Sie damit zufrieden?

Frau Pitura: Wäre es möglich, diese Auswertung noch nachzureichen?

Frau Jakobs (Janssen Cilag): Ja, das würden wir auf jeden Fall intern nachfragen und uns diese Woche noch einmal bei Ihnen melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Pitura, erledigt?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blindzellner, bitte.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich hatte dieselbe Frage wie Frau Pitura – das hat sich geklärt – und noch eine weitere. Im Fachjournal „Nature“ wurde gerade erst vor einem Monat eine Subgruppenanalyse der Studie MAIA publiziert, wo man sich retrospektiv die Frailty, also die Gebrechlichkeit der Patientinnen und Patienten, in der Studie angesehen hat. Erstautor ist Herr Thierry Facon, der die Studie auch geleitet hat, soweit ich das weiß. Dort zeigte sich für den Endpunkt PFS ein zwar jeweils signifikanter, aber im Ausmaß abnehmender Effekt von Daratumumab bei zunehmender Gebrechlichkeit der Patientinnen und Patienten. Der Endpunkt OS wurde in dieser Publikation selbst nicht ausgewertet. Meine Frage wäre, ob Sie als pharmazeutischer Unternehmer diese Subgruppenanalysen nach Frailty-Status, also die Daten dazu haben, und ob Sie uns mitteilen können, wie die Ergebnisse für die einzelnen Strata im Endpunkt OS in der Studie MAIA aussehen. Das wäre sehr interessant, gerade im Zusammenhang mit den Unsicherheiten, die hinsichtlich der Operationalisierung der aSZT-Nichteignung in der Studie bestehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. – Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag): Diese Auswertungen haben wir nicht, auch die Subgruppenanalysen liegen uns nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blindzellner, Nachfrage?

Herr Blindzellner: Da kann man nichts machen, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. Okay. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Hier ist auch ein wesentlicher Diskussionspunkt, wie gut und wie genau man Patienten bestimmen kann, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind oder nicht. Da würde mich von den Klinikern interessieren, wie Sie da vorgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? Es müsste jemand winken. – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Grundsätzlich gibt es da verschiedene Definitionen, die sich über die einzelnen Länder erstrecken. Grundsätzlich besteht, wie in der Onkopedia-Leitlinie ausgeführt, die Fähigkeit zur Transplantation dann, wenn der Patient die biologische Fitness für die Durchführung einer Hochdosis-Melphalantherapie mit der nachfolgenden autologen Stammzelltransplantation mitbringt. Das gilt dann grundsätzlich außerhalb von klinischen Studien. Bei den klinischen Studien ist es so, dass international die meisten Studien zur Hochdosis-therapie bis einschließlich 65 Jahre einschließen und konsekutiv die Studien für die nicht-transplantierbaren Patienten ab 65 Jahre. Für die deutschen Studiengruppen gilt häufig, dass bis einschließlich 70 Jahre in den Hochdosistherapiestudien eingeschlossen wird. Das wird teilweise Studiengruppen-unterschiedlich im europäischen Kontext gehandhabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Gibt es dazu Ergänzungen der anderen? – Das sehe ich nicht. Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Herr Professor Einsele hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, den hatte ich nicht bei mir auf meinem Zettel, aber Herr Einsele, bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ja, sehr gerne. – Also, ich kann den Ausführungen von Frau Weisel nur beipflichten. Man ging in der Vergangenheit sehr stark nach dem Alter des

Patienten. In vielen europäischen Ländern ist die obere Altersgrenze etwa 65 Jahre. In Deutschland wurde durch entsprechend durchgeführte Studien gezeigt, dass auch Patienten in der Altersgruppe zwischen 65 und 70 Jahren von einer Transplantation profitieren können. Bei den Patienten, die über 70 Jahre alt sind, ist man sicher sehr zurückhaltend. Aber es ist auch klar, dass über das chronologische Alter andere Faktoren in die Entscheidung einfließen, ob ein Patient einer Stammzelltransplantation zugeführt wird oder nicht. Da spielt sicher die Komorbidität eine ganz entscheidende Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Müller, Nachfrage. – Bitte ein geschäftsleitender Hinweis an alle, weil ich das Winken nicht bei allen sehe, weil ich nur etwa 20 Kacheln vor mir habe: Bitte im Chat ein X oder ein W oder was weiß was schicken, wenn Sie sich zu Wort melden möchten. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine Nachfrage zu dem eben diskutierten Punkt der Eignung für eine Stammzelltransplantation. Sie haben ausgeführt, Frau Professor Weisel und Herr Professor Einsele, dass in Studien die 65-Jahres-Grenze international üblich wäre. Sie hatten gesagt, Frau Professor Weisel, in Deutschland ist es zum Teil höher, 70 Jahre. Wie gehen Sie damit um, wenn Sie Evidenz aus Studien haben, wo die 65-Jahres-Grenze verwendet wird, unabhängig von anderen weiteren biologischen Charakteristika, wenn Sie aus diesen Studien Ergebnisse haben und in Deutschland aber Patienten transplantieren, die über 65 sind? Wie fließt das in Ihre Bewertung, der – sagen wir mal – Validität der Ergebnisse für den deutschen Versorgungskontext ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu? Frau Weisel?

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja. – Ich versuche, das kurz zu beantworten, obwohl das eine Frage ist, die schwierig in zwei Sätzen zu beantworten ist, Frau Müller. Sie ist sehr valide und komplex. Grundsätzlich wurde in den vorliegenden Studien gezeigt, die nach Durchführung einer Hochdosistherapie mit einer konventionellen Therapie randomisiert verglichen haben, und das waren in Europa die große EMN02-Studie und die IFM 2009 DFCI-Studie, dass weiterhin ein signifikanter PFS-Vorteil zugunsten des autologen Transplantationsarms herausgearbeitet wurde, wobei Sie natürlich einschränkend sagen müssen, dass dort wieder Patienten bis einschließlich 65 Jahre eingeschlossen waren. Wir haben aus der GMMG sehr gute Daten, auch Subgruppenanalysen von 65 bis 70 Jahren, die uns erlauben – und dann kommen wir zum praktischen Vorgehen – – Präferenziell versucht man, die Patienten immer in klinischen Studien zu behandeln, wenn das nicht möglich ist, erst mal hinsichtlich des biologischen Alters die Transplantierbarkeit zu evaluieren, um dann mit dem Patienten die vorliegende Therapieoption am individuellen Fall zu erörtern und zu einer Empfehlung in den entsprechenden Tumorboards zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Scheid, Herrn Professor Einsele, Herrn Professor Wörmann. – Herr Blindzellner, ich habe Sie nicht vergessen, Sie stehen noch auf der Frageliste. Aber das machen wir jetzt durch. – Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte kurz ergänzen, dass wir Patienten Therapien anbieten, aber dass nicht nach Katalog entschieden wird. Wir würden uns die Evidenz anschauen, die wir aus Patienten in Transplantationstudien und Nontransplant-Studien haben und dann überlegen: Passt dieser konkrete Patient am ehesten zu diesem oder jenem Kollektiv, und kann ich die Ergebnisse aus diesen Studien auf den Patienten anwenden und damit meine Empfehlung vielleicht noch etwas bewerten? Aber letztendlich machen wir ein Behandlungsangebot nach bestem Wissen und Gewissen unter Hinzunahme der verfügbaren Evidenz, aber es ist immer entscheidend, dass es eine Transferleistung auf den konkreten Patienten ist, wo ich versuche, die Vergleichbarkeit zu erarbeiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Ich darf für die andere deutsche Studiengruppe, DSMM, auch kurz berichten. Auch wir hatten eine Studie durchgeführt, in der wir uns speziell mit der Altersgruppe von Patienten 65 bis 70 Jahre mit neu diagnostiziertem Myelom beschäftigt haben. Wir haben in dieser Gruppe gezeigt, dass die Toxizität und das Ansprechen zu den jüngeren Patienten vergleichbar waren. Aber man muss klar sagen: Das sind sicher selektierte Patienten, die in solche Studien eingeschlossen werden. Wenn Sie die Behandlungsrealität in Deutschland anschauen, möchte ich behaupten, dass in der Altersgruppe 65 bis 70 Jahre sicher deutlich weniger als 20 Prozent der Patienten tatsächlich einer Hochdosistherapie zugeführt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht noch die kurze Brücke zu dem, glaube ich, was Herr Blindzellner als Erstes gefragt hatte. Sie hatten auch nicht vom Alter sondern vom Frailty-Score gesprochen. Das war die Arbeit, die Facon in „Leukemia“ publiziert hat, nicht Nature. Nature Publishing-Group ist das. Das gehört zur Publishing Group, aber es war in „Leukemia“. Da ging es genau um diese Frage, dass wir von der Altersgrenze wegkommen in Richtung zu den Scores in Frailty/non Frailty. Eine kurze Ergänzung noch: Die Overall-Survival-Daten waren in der Gruppe nicht reif genug, weil noch nirgendwo der Median erreicht wird. Deshalb ist das bisher nicht ausgewertet worden. Aber im Grunde ist das genau derselbe Punkt: Wir gehen nach Frailty, wir gehen nach den allgemeinen Komorbiditäten, und ich glaube, das ist das, was Herr Scheid eben so beschrieb: Wir machen ein Angebot, wie der Patient sich erlebt und wie wir ihn erleben, würden aber größten Wert darauf legen und ein bisschen stolz darauf sein, dass wir von der scharfen Altersgrenze wegkommen. Das, was Frau Müller etwas suggestiv gefragt hat: Wir würden nicht sagen, wer mit 65,1 Jahren kommt, darf nicht mehr transplantiert werden, wie das vielleicht in anderen Ländern üblich wäre, sondern dass wir uns wirklich nach dem Allgemeinzustand richten dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, ist Ihre Frage damit erschöpfend beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, im Prinzip ja. Ich habe das jetzt so mitgenommen, dass Sie das sehr wohl in Studien in Deutschland untersucht haben, was ich sehr gut finde, auch für die Älteren, auch wenn wir jetzt noch nicht so belastbare Ergebnisse haben. Aber wie ich das herausgehört habe, ist es – vor allem Herr Professor Einsele hat sich dazu ausgelassen – ein geringer Anteil der 65- bis 70-Jährigen. Über 70 Jahre habe ich mitgenommen, es ist eher eine Ausnahme, und das sind dann Patienten mit wenig Komorbiditäten. Ich habe das jetzt so unter der Hand herausgehört, dass für Sie sozusagen diese selektierten 65- bis 70-Jährigen, die in der Studie möglicherweise nicht berücksichtigt wurden, dass Sie sozusagen einen Transfer machen von den unter 65-Jährigen zu den 65- bis 70-Jährigen, die wenig Komorbiditäten haben und davon ausgehen, dass die ähnlich ansprechen würden. Ist das so korrekt zusammengefasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe den Daumen hoch bei Frau Professor Weisel, ein Nicken bei Herrn Professor Wörmann und keinen Widerspruch bei den sonstigen klinischen Experten. Dann nehmen wir die Zusammenfassung als offensichtlich sachgerecht. Okay? – Immer noch kein Widerspruch. – Herr Blindzellner, nachdem Herr Wörmann Sie bei dem Zitat und bei dem Verweis auf den rechten Weg geführt hat, Sie haben das Wort.

Herr Blindzellner: Ich danke Ihnen sehr dafür, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er hat es auch gelesen.

Herr Blindzellner: Dass das auch richtig im Wortprotokoll steht, ist gut. – Ich wollte die Frage noch an die AkdÄ weiterleiten. Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme mit der aSZT-Eignung in der Studie beschäftigt und dass es in der deutschen Versorgung keine klaren Altersgrenzen

gibt. Möglicherweise könnten Sie, Herr Spehn oder Herr Ludwig, dazu auch noch etwas sagen.
– Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte? – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich kann das gern übernehmen. – Im Prinzip ist alles, was gesagt werden sollte, gesagt worden. Wir haben diese scharfe Altersgrenze von 65 Jahren auch kritisiert, die dem klinischen Vorgehen nicht mehr in allen Fällen entspricht. Ich denke aber, dass die Aussagen der Vertreter der DGHO von uns genauso gesehen werden. Wir haben aber vielleicht, wenn ich die Gelegenheit habe, noch zwei, drei andere Nachfragen. Zum einen haben wir in der Publikation von Facon die Zahlen zu den Adverse Events nicht ganz verstanden. In, sagen wir, etwas größerer Gruppe mit dem Ld-Arm war es so, dass letztlich 84 Adverse Events aufgetreten sind, im anderen Arm mit 209 Patienten, die die Behandlung beendet haben, 49. Vielleicht kann uns der pharmazeutische Unternehmer dazu noch etwas Klarheit verschaffen. Man würde nicht unbedingt erwarten, dass in der im Prinzip milderer Therapie mehr Adverse Events aufgetreten sind.

Der zweite Punkt ist, dass wir insgesamt die Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen nach Ende der Studienteilnahme als viel zu kurz erachten, um kumulative Inzidenzen von Adverse Events und anderen Dingen festzustellen. Wir haben, und das wird, glaube ich, unbestreitbar sein, Kritik an diesem offenen Design mit einem doch erhöhten Verzerrungspotenzial, das sich auf die Ergebnisse auswirken könnte. Vielleicht können die drei Punkte noch kurz vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag): Diese Erhebung 30 Tage nach der Therapie ist so im Protokoll vorgesehen. Ich glaube, das Thema hatten wir auch schon häufiger, an die Auswertung halten wir uns. Ich denke, das ergibt sich so aus den Studiendokumenten.

Was den Vergleich der Nebenwirkungen aus der Publikation angeht: Wir haben die Auswertung in dem Dossier auf den Daten, die wir zu dem Datenschnitt bekommen haben, wie wir es für das Dossier machen müssen, in Time-to-Event-Analysen. Gerade weil in den Publikationen diese Analysen nicht gemacht werden, ist es häufig sehr schwer, hier einen Vergleich vorzunehmen. Dann müsste man genau im Detail schauen, aber die Zahlen habe ich jetzt nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Herr Ludwig, haben Sie noch eine Nachfrage?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Eine ganz kurze Nachfrage: Was uns auch überrascht hat, war, dass nur 29 Prozent der 298 Kontrollarm-Patienten, die dann Ld beendet haben, in der Folge Daratumumab erhielten. Wir haben nun wirklich beim multiplen Myelom die komfortable Situation, dass wir inzwischen relativ viele Therapieoptionen haben. Deshalb die Frage, warum in der Folgetherapie so wenige mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Wer macht das? Wieder Herr Sindern? Nein, Herr Dr. Fuchs.

Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag): Ich fange einmal an. Zu den Zahlen, wie viele eine Folgetherapie bekommen haben: Die Prozentuierung auf die Gesamtstudie oder auf den jeweiligen Arm ist vielleicht nicht ganz so aussagekräftig. Die wichtige Frage sind die Patienten, die einen Progress hatten. Danach haben 84 Prozent der Patienten im Kontrollarm, die einen Progress hatten, eine Folgetherapie bekommen, darunter auch sehr viele Daratumumab bzw. insgesamt Therapien, die im Kontext sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Jetzt nehme ich Herrn Fuchs, dann Frau Weisel als Koautorin der Publikation, die noch eine Anmerkung hat, und dann hat

sich Herr Dr. Spehn gemeldet. Also, bitte schön, Herr Dr. Fuchs, Frau Weisel und dann Herr Spehn.

Herr Dr. Fuchs (Janssen Cilag): Einfach nur als Ergänzung: Man muss das vielleicht auch historisch sehen, dass zu dem Zeitpunkt, als die Patienten behandelt wurden, was bei Beginn der Studie schon einige Zeit her ist, die Daratumumab-Therapie noch nicht unbedingt in der breiten Fläche in allen Ländern verfügbar war.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Als wir die Daten durchgegangen sind, haben wir das intensiv besprochen. Viele der Patienten waren aus Frankreich, es war eine EFM-Studie oder eine EFM-Initiative, und in Frankreich war Daratumumab offenbar lange nicht verfügbar. So haben die Kollegen also Thierry Facon das da in der Diskussion vorgetragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Zahl bezieht sich nicht nur auf die Patienten, die progredient waren, sondern auf die Patienten im Kontrollarm, bei denen die Studientherapie abgebrochen worden ist, auch wegen Adverse Events oder wegen Non-Compliance, Entscheidung des Arztes. Das sind dann 298 Patienten, die für eine Folgetherapie infrage kamen, die eine Folgetherapie brauchten, weil die erste Therapie durchgelaufen war. Davon haben 85 eine Daratumumab-Therapie bekommen; das sind 29 Prozent, und das halten wir für zu wenig. Der Überlebensvorteil ist da. Es wäre aber aus unserer Sicht relevant, herauszubekommen, inwieweit das Durchführen einer Daratumumab-Folgetherapie auf die Studienergebnisse einen Einfluss hat, speziell auf das Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben hängt bei dem Myelom, bei dem mehrere verschiedene Therapiesequenzen hintereinander kommen, auch an der Qualität der Folgetherapien. Die 29 Prozent halten wir für erklärungsbedürftig. Es kann gut sein, dass in der Folge mehr Patienten mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden. Bei der jetzigen Auswertung erscheint uns das zu wenig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Darf ich noch ein Zweites sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das betrifft auch die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Die Kontrollgruppe ist Lenalidomid und Dexamethason; das war bei Beginn der Studie eine der Standardtherapien, auch eine der Standardtherapien erster Wahl. 2016 war es schon so, dass das erste Triplet einen Überlebensvorteil gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zeigte. Die Zulassung von VRd, also diesem Triplet mit Bortezomib, erfolgte von der EMA erst 2019. Heute ist in den Leitlinien in Amerika, in europäischen und, ich glaube, in den deutschen Leitlinien der Standard bei Patienten, die sich dafür eignen, eine Triplet-Therapie und nicht eine Doublet-Therapie, wie in dieser Studie durchgeführt. Das Gesamtüberleben ist in der MAIA-Studie deutlich, aber bei der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens könnte auch diese Doublet-Therapie statt eine Triplet-Therapie eine Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Wer möchte vom pU oder von den Klinikern darauf reagieren, oder nehmen Sie das zur Kenntnis? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag): Natürlich ist der Stellenwert von Daratumumab oder von Dreifachkombinationen aufgrund dieser Studien, über die wir jetzt reden, wie MAIA, so auch in den Leitlinien. Der Stellenwert der Dreifachkombination ergibt sich gerade aus diesen Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Herr Professor Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): So wünschenswert ich direkte Vergleiche für den klinischen Alltag finde, so sehr muss man auch hier wieder fokussieren, dass es um die Bewertung eines

Arzneimittels in der Wirksamkeit und Verträglichkeit geht. Wenn wir jetzt einen Vergleich Dar-Rd/VRd hätten, dann hätten wir nicht mehr die Rolle von Daratumumab isoliert zu beurteilen, sondern eine Gesamtbetrachtung einer Triplett-Therapie. Ich glaube, hier verwischen wir die Grenzen zwischen der Erforschung eines Medikamentes im klinischen Setting in einer sauber definierten prospektiven Studie, die relativ artifiziell ist und nicht unsere Versorgungsrealität widerspiegelt, und andersherum den Anspruch, den wir haben, dass wir klinische Standards entwickeln und dabei eigentlich bewusst von der Betrachtung von Einzelsubstanzen weggehen, sondern auf die Gesamtbetrachtung von Therapiestrategien. Aber das kann man, glaube ich, jetzt nicht vermischen; hier reden wir über die Betrachtung eines einzelnen Pharmakons in der Wertigkeit der Kontrolle der Myelomkrankung. – Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): In Ergänzung dazu sei noch gesagt, dass der Rd-Standardarm in dieser Studie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 34 Monaten in etwa einer der besten Standardarme war, die in dieser Indikation geprüft wurden. Wenn man aus wissenschaftlicher Sicht auf die VRd-Zulassung blickt, ist die akademische US-amerikanische Studie, die das Ganze begründet hat – Sie hatte zwar auch einen Gesamtüberlebensvorteil und einen PFS-Vorteil, aber nur etwa ein Drittel der Patienten eingeschlossen, die der Population der MAIA-Studie entsprachen – eine ganz schwierige Studie von der Population her. Insofern, wie Herr Scheid sagte, sind die Vergleiche sicherlich sehr komplex, wenn nicht gar spekulativ, wenn man sie gegeneinander stellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Gibt es dazu Anmerkungen? – Das sehe ich nicht, keine weiteren Wortmeldungen dazu. – Weitere Fragen, bitte. Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das ist keine Anmerkung, die sich direkt auf die Nutzenbewertung bezieht, aber ich möchte daran erinnern, dass wir uns angesichts der wirklich rapide steigende Kosten für derartige Therapien in einem sehr unfairen System befinden. Wenn man sich vorstellt, dass in dieser Studie mehr als 90 Prozent der Patienten in Ländern behandelt wurden, bei denen die ökonomische Situation dies gestattete, sehen wir, dass wir bei diesem auch von uns konstatierten Zusatznutzen trotzdem irgendwann mal in die Situation kommen, dass wir nur noch Patienten behandeln, die in ökonomisch relativ stabilen und auch von der Möglichkeit, so etwas zu finanzieren, realisierenden Systemen vorgehen können. Ich finde das auch aus ethischer Sicht ein riesiges Problem, das ich gerne gerade am Beispiel der sehr teuren Medikamente – die Kosten für Lenalidomid, die im letzten Jahrzehnt angefallen sind, kennen wir alle – noch mal darauf hinweisen: Wir bewegen uns immer mehr in eine Therapie, die für wenige Länder in Europa sicherlich geeignet ist und dann auch einen Nutzen bringt, aber wir bewegen uns aufgrund der Kosten in einem insgesamt sehr unfairen europäischen Kontext. Ich denke, das sollte man auch zur Kenntnis nehmen. Es hat, wie gesagt, nichts mit der Nutzenbewertung zu tun, sondern es ist mehr ein ethisches Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Wortmeldungen, bitte! – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich hätte noch zwei Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Also, einmal an die Kliniker etwas allgemeiner die Frage nach dem Stellenwert, die Versorgung, und zwar konkret bezogen auf möglicherweise Subgruppen, die nicht so sehr profitieren, zum Beispiel Hochrisikomerkmale, Hochrisikozytogenetik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das war die erste Frage. Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? Winken Sie einfach. Jetzt sehe ich Sie teilweise vor mir. Es winkt aber keiner. – Ah ja, Herr Scheid hat gewunken. Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Herr Einsele hat gewunken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, Herr Einsele. Bitte.

Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM): Es gibt eine Subgruppenanalyse, in der man sich speziell mit den Hochrisikopatienten beschäftigt hat und in der gezeigt werden konnte, dass durch die Zugabe von Daratumumab zu Rd die Hochrisikopatienten in gleichem Umfang profitieren wie die Standardrisikopatienten. Allerdings hat die Zugabe von Daratumumab zu Rd sozusagen nicht den ungünstigen prognostischen Parameter Hochrisikozytogenetik aufheben können. Das heißt, man sieht eine Verbesserung des Ansprechens, man sieht eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, aber man kann durch die Zugabe von Daratumumab Hochrisikopatienten nicht zu Standardrisikopatienten machen.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Dem ist nichts mehr hinzuzufügen, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben wir das. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet? Erster Teil der Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, im Prinzip ja, zu den Hochrisikopatienten. Mich interessierte auch noch der Stellenwert, den Sie in der Versorgung sehen, gerade im Vergleich zu anderen Alternativen in dieser speziellen Patientengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Sehr gerne. – Also, ich sehe einen sehr hohen Stellenwert, weil es eine sehr einfache Therapie ist, die über lange Zeit, teilweise über viele Jahre, durchgehalten werden kann. Weil das Daratumumab heute subkutan verabreicht werden kann, ist die Belastung des Patienten deutlich geringer als früher. Wir haben viele Patienten, die wirklich alle vier Wochen eine Subkutanspritze als eine Antikörpererhaltungstherapie bekommen. Da sehe ich den ganz großen Stellenwert, dass wir hier eine sehr einfache Therapie in der Kombination aus Tabletten und einer Subkutanspritze haben, dass gerade die Patienten, die Schwierigkeiten haben, sich einer intensiveren Therapie zu stellen, die nicht stationär aufgenommen werden wollen, die also eine sanftere begleitende Therapie ihres Myeloms wünschen, sehr gut über viele Jahre mit diesem speziellen Dreifachkonzept versorgt werden können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. – Frau Holtkamp, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. – Die von Herrn Professor Ludwig angesprochene ethische Problematik zu den Kosten blende ich jetzt mal aus. Das ist sicherlich ein wichtiger Punkt, aber er steht hier nicht zur Diskussion.

Dann zu meiner zweiten Frage; die sich auf den Punkt zu den Zweitneoplasien bezieht, der kurz in der DGHO-Stellungnahme angesprochen war. Wie sehen Sie das? Sehen Sie tatsächlich ein Risiko, das sich da abzeichnet, und hat das etwas mit dem Medikament Daratumumab zu tun, oder liegt das vielleicht eher an dem Lenalidomid, bei dem das auch diskutiert wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Professor Scheid und dann Frau Professor Weisel.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich habe Herrn Wörmann die Hand heben sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann nehmen wir Herrn Wörmann als Ersten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben den Satz mit hineingenommen, weil er in den Studien regelmäßig diskutiert wird. Wir können das nicht dem Daratumumab zuordnen. So ist es in der Publikation, glaube ich, ziemlich klar ausgedrückt worden. Wir haben auch das

Thema, dass wir ältere Patienten haben und wir eine längere Überlebenszeit in einer Gruppe haben. Also ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine sekundäre Neoplasie auftritt, alleine möglicherweise dadurch bedingt. Trotzdem: Da wir das für ein großes Thema halten und das seit über zehn Jahren beim Lenalidomid diskutiert haben, fanden wir es korrekt, dass wir es auch in die Stellungnahme aufgenommen haben, allerdings nichts, was im Moment die Verordnung beeinflusst und wahrscheinlich auch nicht die Nutzenbewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich um 38 Herrn Scheid und um 40 Frau Weisel. Herr Scheid, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Nein, keine Ergänzung meinerseits. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Nur noch ergänzend zu Herrn Wörmann: 44 Prozent der Patienten in der Studie MAIA waren 75 Jahre oder älter, sodass man hier letztlich mit einem deutlichen Sekundärneoplasierisiko rechnen musste, aber, wie Herr Wörmann schon sagte, dass das der Population, der langen Beobachtung zugerechnet wurde und wir das der Vollständigkeit halber aufgenommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Frau Holtkamp, okay?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe niemanden mehr. – Gut. Dann würde ich Ihnen, Herr Sindern – ich vermute, Sie machen es –, noch mal kurz das Wort zum Resümee der letzten 42 Minuten geben – Bitte schön, Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen Cilag): Vielen Dank. Das mache ich gerne. – Wir hatten am Anfang vor allen Dingen das Thema der Frage der Eignung für eine Stammzelltransplantation. Wir haben uns dieses Thema im Dossier, auch in der vorherigen Nutzenbewertung, intensiv angesehen. Man sieht, dass oberhalb von 70 Jahren eine Stammzelltransplantation selten ist. Ich glaube, das war auch Thema eben, dieses Alter zwischen 65 und 70. Hierzu haben wir den Vergleich, dass das Thema Zielpopulation in der Analyse genannt worden ist mit der Gesamtpopulation. Hier sieht man, dass die Effekte gleich sind, konsistent sind. Das war auch schon so Gegenstand im ersten Verfahren in den Tragenden Gründen.

Ein zweites Thema waren die Folgetherapien. Verschiedene Zahlen wurden genannt, auch die Facon-Studie. Ich glaube, daraus geht hervor, dass sowohl die Therapien, die eingesetzt werden, aber auch die Regime zum Versorgungsstandard vergleichbar sind. Bei den Patienten – ich sagte es –, die einen Progress hatten, waren es 84 Prozent, die eine Folgetherapie erhalten haben. Im gesamten Kontrollarm waren es 51 Prozent. Ich denke, das zeigt, dass bei der Bewertung des Gesamtüberlebens auch dies mit untersucht wird.

Daher denken wir, dass der Zusatznutzen ein beträchtlicher ist, der sich aus der Neubewertung auf der Grundlage eines Unterschieds im Gesamtüberleben ergibt. Das ist auch ein Endpunkt, der mit einer geringen Verzerrung verbunden ist, woraus sich aus unserer Sicht der Hinweis ableitet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen restlichen Montag. – Wir machen weiter um 12 Uhr mit Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:45 Uhr