



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ixazomib (D-753)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. März 2022  
von 11:00 Uhr bis 11:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Takeda GmbH:**

Herr Ackermann  
Herr Dr. Granold  
Herr Dr. Joneleit  
Herr Dr. Basic

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Stemline Therapeutics:**

Frau Dr. Herrmann  
Frau Dr. Trescher

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel  
Frau Dr. Potzner

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Busley  
Herr Ziegler

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

Frau Dr. Riplinger  
Frau Dr. Kellershohn

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

Frau Dr. Hliscs  
Frau Land

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Wegenast  
Frau Berger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

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. Heute haben wir ausnahmsweise am Mittwoch Anhörungstag. Wir fahren fort mit Ixazomib in der Indikation multiples Myelom. Wir haben es mit einer Neubewertung nach Fristablauf zu tun. Der Wirkstoff ist ein Orphan, der auch als Conditional approval zugelassen worden ist. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. Februar dieses Jahres, die Sie alle kennen und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Takeda GmbH, dann Amgen, Bristol-Myers Squibb, MSD SHARP & DOHME, Pfizer Pharma, Roche Pharma, Stemline Therapeutics, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und mit der GMMG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Meine erste Frage: Wir haben einen Call-in-Benutzer. Wer ist das? Könnte sich der oder die einmal identifizieren?

**Herr Ackermann (Takeda):** Das ist die Firma Takeda. Wir sind über ein Mikrofon zusammen eingeschaltet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Dann sind wir schon bei Takeda. Für Takeda müssten Herr Ackermann, Herr Dr. Granold, Herr Dr. Joneleit und Herr Dr. Basic anwesend sein, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die GMMG Herr Professor Goldschmidt, für Stemline Therapeutics Frau Dr. Herrmann und Frau Dr. Trescher, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Potzner, für MSD Herr Busley und Herr Ziegler, für Roche Frau Dr. Riplinger und Frau Dr. Kellershohn, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Hliscs und Frau Land, für Pfizer Herr Dr. Wegenast und Frau Berger und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der erneuten Dossierbewertung im Zuge der Neubewertung nach Fristablauf einzugehen. Dann würden wir in unsere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Takeda? – Herr Ackermann, bitte schön. Sie haben das Wort.

**Herr Ackermann (Takeda):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Gremiums! Es freut uns heute sehr, zur Nutzenbewertung von Ixazomib Stellung zu nehmen. Bevor ich beginne, möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir heute an der Anhörung teilnehmen sowie gerade genannt unsere örtlichen Begebenheiten. Wir befinden uns hier zu viert in einem Meetingraum der Firma Takeda in Berlin und sind über ein gemeinsames Mikrofon zugeschaltet.

Direkt neben mir sitzt Herr Dr. Matthias Granold. Er ist Biologe und als Manager of Medical Writing maßgeblich für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich. Daneben sitzt Herr Dr. Stefan Joneleit. Er ist Chemiker und für die medizinischen Inhalte zuständig. Herr Dr. Edin Basic, ganz links im Raum, ist Statistiker und hat die Durchführung der statistischen Analysen betreut. Mein Name ist Peter Ackermann. Ich leite die Abteilung Market Access der Onkologie bei Takeda in Deutschland und leite heute die Anhörung.

Das multiple Myelom .... (akustisch unverständlich wegen Tonstörung)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist ganz übel, Herr Ackermann. Das hallt immer so schrecklich.

**Herr Ackermann (Takeda):** Wir haben es gelöst.

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

**Herr Ackermann (Takeda):** Das multiple Myelom ist gekennzeichnet durch mehrfache rezidive Nachtherapien, zunehmende Reaktivität und abnehmende Zeit zwischen den Rezidiven. Therapieziele sind ein tiefes Therapieansprechen sowie eine langandauernde progressionsfreie Zeit, die den Patienten eine Verlängerung der Überlebenszeit ermöglichen kann. Die Stabilisierung und Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität stellen in allen Therapielinien ein weiteres zentrales Therapieziel dar. Besonderer Bedarf besteht für Patienten mit renalen und kardiovaskulären Begleiterkrankungen, mit Hochrisiko-Zytogenetik und bei Patienten in späteren Therapielinien.

Schon seit 2017 wird Ixazomib in der Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms angewendet und hat sich als eine wirksame und komplett oral anzuwendende Therapie etabliert. Ixazomib ist der erste zugelassene orale Proteasom-Inhibitor und ergänzt die Dreifachkombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer besser wirksamen Dreifachtherapie, die aufgrund der oralen Applikationsform aus Patientensicht von hoher Bedeutung ist. Ältere und gebrechliche Patienten können durch die orale Einnahme besonders profitieren. Die Erfahrungen mit Ixazomib im Versorgungsalltag bestätigen seither die hohe Wirksamkeit und die sichere Anwendung.

Heute geht es, wie schon gesagt, um die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung aufgrund unreifer Studiendaten. Zur Nutzenbewertung liegen nun die finalen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1 vor, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenem Patienten mit multiplen Myelom untersuchte, die ein bis drei Vortherapien erhalten hatten. Die Hinzugabe von Ixazomib zur Zweifachtherapie führte zu einer erheblichen Reduktion der Tumorlast mit einem signifikanten Vorteil im tiefen Ansprechen, einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Zeit und Vorteilen im vollständigen Ansprechen bei gleichzeitiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ixazomib zeigte zudem bei Patienten mit besonderem therapeutischem Bedarf, darunter Patienten in späteren Therapielinien und Hochrisikopatienten, positive Effekte in Morbiditätsendpunkten.

In Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich aus den neuen Daten der finalen Analysen zwei Punkte, auf die wir heute gern näher eingehen wollen. Punkt 1 sind die zusätzlichen Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die einen Zusatznutzen aufzeigen. Punkt 2 ist der Vorteil bei Bortezomib-Vorbehandlung.

Punkt 1: Mit der Stellungnahme haben wir weitere Analysen zur Zeit bis zur ersten und bis zur dauerhaften Verschlechterung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Schwellenwerte eingereicht. Die Relevanz und die Methodik dieser Analysen wurden hier zuletzt im Rahmen von zeitlich überschneidenden Nutzenbewertungen des multiplen Myeloms diskutiert. Die Analysen aus dem Dossier und der Stellungnahme konnten patientenrelevante Vorteile bei den wichtigen Endpunkten zum Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomkontrolle bestätigen. Es zeigen sich deutliche Vorteile in den Skalen Zukunftsperspektive und Appetitverlust. Der positive Effekt von Ixazomib auf die Zukunftsperspektive zeigte sich zudem konsistent und auch in allen Analysen und insbesondere in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in einem erheblichen Ausmaß.

Aus Sicht von Takeda sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte aussagekräftig, da die Rücklaufquoten während des gesamten Behandlungszeitraumes in Bezug auf die ITT-Population stets bei über 70 Prozent lagen. Diese Ergebnisse sollten in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.

Punkt 2: Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zeigen, dass Patienten ohne vorherige Bortezomib-Behandlung besonders von der Therapie profitieren. Das Mortalitätsrisiko war um 30 Prozent statistisch signifikant reduziert mit einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Median um 16 Monate. Die nachgereichten Ergebnisse der Subgruppenanalyse belegen zudem, dass die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte

auf die Studienpopulation übertragbar sind und keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Ixazomib wirkt sich somit positiv auf die Beobachtung der Effekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik aus. Der höheren Wirksamkeit stehen zudem keine substanzialen Nachteile in der Verträglichkeit und Sicherheit gegenüber.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich aus unserer Sicht für die Gesamtpopulation ein geringer Zusatznutzen von Ixazomib ableiten, der in den Vorteilen in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität begründet liegt.

Für Patienten ohne Bortezomib-Vorbehandlung gibt es durch die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zusätzlich einen bedeutsamen und klinisch relevanten Zusatznutzen von Ixazomib in der Nutzendimension Mortalität. Ixazomib zeigte zudem bei Patienten mit besonderem therapeutischem Bedarf positive Effekte und stellt insbesondere für Patienten, die aufgrund ihres Alters oder Gebrechlichkeit auf eine orale Therapie angewiesen sind, eine wichtige Therapieoption dar.

Wir freuen uns sehr auf die folgende Diskussion mit Ihnen und stehen für Fragen wie immer sehr gern zur Verfügung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Ackermann. – Ich habe die erste Frage an Herrn Professor Wörmann oder Herrn Professor Goldschmidt oder beide, mit der ich an den zweiten Punkt anknüpfe, die Interaktion, die wir bezogen auf die Gruppe der Bortezomib-Vorbehandelten und nicht-Vorbehandelten sehen. Mich würde interessieren, wie Sie als Kliniker das Ergebnis aus klinischer Sicht einschätzen. Die Studien mit den Daten, die wir jetzt gesehen haben, zeigen eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Vortherapie mit Bortezomib. – Das ist die erste Frage.

Zweite Frage: Wie schätzen Sie generell die Größe und Relevanz der Gruppe der Patientinnen und Patienten ein, die ein multiples Myelom haben und keine Bortezomib-Vortherapie in der Versorgungsrealität bekommen? Ist das eine relevante Gruppe, oder ist das eher etwas, was vernachlässigbar ist? Wer kann dazu etwas sagen? Herr Wörmann oder Herr Goldschmidt? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange an. Der Punkt von unserer Seite ist: Ich glaube, der Fluch von neuen Studien oder neuen Datenschnitten, die wir jetzt beim multiplen Myelom haben, das trifft auch Ixazomib, ist, dass die Studien zu einem Zeitpunkt gemacht wurden, der nicht exakt der von 2022 ist. Die Studie ist vor fünf bis acht Jahren konzipiert worden. Da war die Erstlinientherapie anders. Heute würden wir, das sagen wir deutlich in unseren Empfehlungen, Bortezomib in die Erstlinientherapie verorten. Allerdings würden wir sogar noch weitergehen. Wir würden auch einen Anti-CD38 Antikörper, also Daratumumab, in die Erstlinientherapie hineintun. Das haben Sie hier auch schon bewertet. Das heißt, die Situation ist, das ist kein Vorwurf an denjenigen, der die Studie gemacht hat, nicht mehr die, wie zu Beginn der TOURMALINE-MM1-Studie.

Die Anzahl der Patienten, die kein Bortezomib in der Erstlinientherapie bekommen haben, wird sehr klein sein. Wenn es Patienten sind, dann sind es möglicherweise Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen. Das haben wir schon öfter diskutiert. Wenn zum Beispiel einer mit einer schweren Polyneuropathie ankommt, würden wir nicht Bortezomib primär geben wollen. Dann gibt es in der Tat eine Gruppe, die davon profitiert. Da würde sich dann das günstige Nebenwirkungsspektrum von Ixazomib bemerkbar machen. – Die Antwort ist: Nein, die Gruppe ist klein. Aber es gibt so eine Gruppe von Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzungen, Herr Goldschmidt?

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ja, eine kleine Ergänzung: Erst einmal die grundsätzliche Bestätigung dessen, was Herr Wörmann gesagt hat. Wir haben heute eine andere Welt, 2022.

Wie gesagt, CD38 hat in Deutschland einen Stellenwert in der Primärtherapie ganz klar erreicht. Wir werden bei den alten Patienten sicherlich eine Gruppe haben, die in der Primärtherapie Bortezomib-frei ist. Das sind die Patienten, die Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason bekommen. Natürlich können wir im Augenblick diese Patienten nicht einschätzen, weil diese Gruppe zum Studienzeitpunkt nicht zur Verfügung gestanden hat. Wir haben hier einen Klärungsbedarf, der an der Zeit liegt.

Die Größe der Polyneuropathie wird in den Studien unterschiedlich angegeben. Es gibt diese Gruppe – ich würde sie mit 20 Prozent einschätzen –, bei denen eine klinisch relevante Polyneuropathie bei den älteren Patienten über 70/75 vorliegt, die dazu leiten lassen, ein Medikament zu geben, das eine geringere Polyneuropathierate hat als das Bortezomib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank. Das hat schon einmal sehr geholfen. Ich würde gern daran anknüpfen und mich noch einmal an Herrn Goldschmidt und Herrn Wörmann wenden. Wir haben in der Nutzenbewertung die Kombination aus Ixazomib/Lenalidomid und Dexamethason. Das heißt, Lenalidomid-refraktäre Patienten wurden in der Studie ausgeschlossen und kommen aus meiner Sicht in der Zweitlinientherapie für diese Lenalidomid-haltige Kombination erst einmal nicht infrage. Das heißt, wir sprechen eigentlich nicht nur über Patienten, die in der Erstlinie kein Bortezomib bekommen haben, sondern die dürfen bis zum Progress auch kein Lenalidomid bekommen haben. Also, sie müssen noch Lenalidomid-sensitiv sein. Herr Goldschmidt, Sie haben gerade die Dara/Lena/Dexa-Kombination angesprochen. Die würde sich, weil Lenalidomid bis zum Progress eingesetzt wird, eigentlich auch ausschließen. Dann verbliebe, wenn ich es richtig sehe, nur noch die Thalidomid-Melphalan-Prednisolon-Kombination, die meines Wissens nicht mehr eingesetzt wird und wegen der Polyneuropathie aufgrund des Thalidomids ohnehin problematisch wäre. Meine Frage an Sie: Gibt es Kombinationen oder Patienten in der Erstlinie, die weder Bortezomib noch Lenalidomid bis zum Progress bekommen, und wie groß ist diese Gruppe?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. – Wer möchte beginnen? – Herr Goldschmidt, Sie waren direkt adressiert.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Sicherlich, wenn man die moderne Erstlinientherapie ansieht, bekommen fast alle Patienten Lenalidomid oder Bortezomib in verschiedenen Kombinationen. Die meisten Patienten bekommen, wie bereits ausgeführt, einen CD38-Antikörper. Das ist eine Einschränkung, die Sie vollkommen richtig gemacht haben, dass die Patienten, die mit Dara, Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, nicht infrage kommen. Das ist ein signifikanter Anteil von Patienten. Ich kenne die Marktdaten aktuell nicht. Nach dem, was wir von Zuweisern berichtet bekommen, ist das sicherlich eine Gruppe um 30 %. Das war ein wichtiger Hinweis.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch kurz als Ergänzung: Grundsätzlich haben Sie, Herr Blindzellner, recht. Wir freuen uns, dass die fachärztliche Fortbildung in der Onkologie bei Ihnen so gut fortschreitet. Der Punkt von unserer Seite ist: Es gibt durchaus eine Reihe von Patienten, die die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nicht durchziehen werden, sondern aufgrund von Nebenwirkungen aufhören. Das heißt, die haben zwar in der Erstlinientherapie Lenalidomid gesehen, sind aber nicht wirklich bis zur Refraktärität compliant geblieben. Das wären auch Patienten, die in der Zweitlinientherapie wieder dafür infrage kommen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Jetzt hat Herr Blindzellner das Wort, um sich a) für das Lob oder das vergiftete Lob zu bedanken und b) eine weitere Frage zu stellen. Bitte schön, Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Ich habe das nicht als vergiftet wahrgenommen.

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

**Herr Blindzellner:** Ich hätte noch eine Frage. Das würde man tatsächlich machen, wenn der Patient in der Erstlinie Lenalidomid aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hat, dass man ihn in der Zweitlinie gleich noch einmal mit einer Lenalidomid-haltigen Kombination behandelt? Oder würde man dann nicht erst – ich weiß nicht – zum Beispiel Carfilzomib oder eine andere Kombination wählen?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das wird jetzt sehr differenziert. Es geht auch um erlebte Nebenwirkungen, zum Beispiel wenn einer wirklich in einer guten Remission ist, eine sehr gute monoklonale Remission hat, dann unter Lenalidomid ein wenig Fatigue erlebt, kann er entscheiden, das nicht weiter zu nehmen. Wir würden ihn aber nicht als Lenalidomid-refraktär bezeichnen. Wenn er im vollen Rezidiv ist, wird er das Präparat gern wieder nehmen, weil er damit schon einmal in Remission gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Goldschmidt, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Es ist ein großes Nicken. Wenn man sich anschaut, wie die Patienten aus dieser Therapie Lenalidomid-CD38-Dexamethason herauskommen, hat man analysiert, welche Substanzen reduziert werden. In der Regel ist es das Dexamethason und das Lenalidomid, das CD38 eher nicht. Wie Herr Wörmann ausgeführt hat: Es ist ein anderes Krankheitsgefühl für einen Patienten, der einen Progress oder ein therapiepflichtiges Rezidiv bekommt, als wenn er vielleicht nach zwei Jahren in einer tiefen Remission ist. Herr Wörmann hat es angesprochen, sogar monoklonale Remissionen sind bei diesen Patienten beschrieben, da wird man sich leichter tun, abzuwägen. Fatigue versus Remissionstiefe wird den Patienten verfolgen. Wenn es dann zu einem behandlungspflichtigen Rezidiv kommt, wird man das neu besprechen. Das muss individuell besprochen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Ist die Frage beantwortet, Herr Blindzellner? Haben Sie eine weitere Frage? – Keine. Wer hat sonst Fragen? – Frau Wöhl.

**Frau Wöhl:** Ich habe eine Frage direkt an Takeda: In Ihrer Stellungnahme haben Sie adressiert, dass die erwartete Anzahl an Fragebögen, anhand derer die patientenrelevanten Endpunkte Schmerzen, Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und Lebensqualität erhoben wurden, der Anzahl an Patientinnen und Patienten entspricht, die zum jeweiligen Messzeitpunkt noch unter Behandlung waren. Sie führen auch aus, dass diejenigen, die verstorben waren oder eine Krankheitsprogression hatten, in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Aus den mit dem Nutzendossier eingereichten Studienunterlagen haben wir entnehmen können, dass die Endpunkte Schmerzen, Krankheitssymptomatik und Lebensqualität bis zur Progression erhoben wurden, der Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS, über eine Progression hinaus bis zum Tod oder zur Beendigung der Studie durch den Sponsor. Dennoch zeigten sich über alle Endpunkte bzw. Messinstrumente hinweg – bezogen auf die ITT-Population – vergleichbar stark sinkende Rücklaufquoten im Studienverlauf. Können Sie uns darüber aufklären, warum die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population für die VAS analog zu den Rücklaufquoten in anderen Fragebögen bereits zu Zyklus 9 unter 70 % lag?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wöhl. – Wer macht das für Takeda? – Herr Dr. Granold.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Wie Sie richtigerweise gesagt haben, haben wir im Dossier die Rücklaufquoten für zwei unterschiedliche Populationen angegeben, zum einen für Patienten mit einer zu erwartenden Anzahl an Fragebögen, also die, die die Fragebögen zum jeweiligen Zeitpunkt ausfüllten, und zum anderen für Patienten der ITT-Population. Nun ist es so, dass wir bei der zu erwartenden Anzahl an Patienten solche haben, die, wie Sie richtigerweise

gesagt haben, zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben und unter Therapie waren. Hier sehen wir während der Beobachtungszeit eine Rücklaufquote in der Regel von über 90 %.

In Bezug auf die ITT-Population ist es so, dass wir bei allen Fragebögen aufgrund von Krankheitsprogressen oder Todesfällen eine Verringerung der Rücklaufquote sehen, die circa zu Zyklus 8 die 70 %-Marke unterschreitet. Man kann das auch direkt anhand der PFS-Analysen ablesen. Da kann man eindeutig sehen, dass Progresse maßgeblich für diese Reduktion verantwortlich waren.

Zu Ihrer Frage, was die Fragebögen voneinander unterscheidet: Es ist so – auch das haben Sie korrekt wiedergegeben –, dass die visuelle Analogskala des EQ-5D-VAS während der Behandlung und im Rahmen des OS Follow up erhoben wurde, wohingegen die übrigen Fragebögen unter der Behandlung und während des PFS Follow up erhoben wurden. Nun ist es so, dass wir innerhalb dieser ersten acht Zyklen bei den Fragebögen keine Unterschiede sehen können, weil sich die Unterschiede nicht auf die Beobachtungszeit, sondern auf die Nachbeobachtungszeit beziehen.

Das heißt, wir haben bei allen Fragebögen eine Rücklaufquote, die wie gesagt ab Zyklus 8 etwa die 70 %-Marke unterschreitet. Wir haben allerdings auch bei allen Fragebögen eine Rücklaufquote, die bei Behandlungsende, das patientenindividuell ist, bei mindestens 70 % liegt. Das heißt, wir können hier valide Aussagen zur Entwicklung der Symptomatik und Lebensqualität unter der Behandlung machen, und zwar sowohl für die EORTC-Fragebögen als auch für den BPI-SF als auch für die VAS des EQ-5D.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Granold. – Frau Wöhl, haben Sie eine Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

**Frau Wöhl:** Die ist beantwortet. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt noch einmal FB Med ohne Namensnennung. Wer ist das?

**Herr Kulig:** Hier ist Herr Kulig. Leider wird mein Name heute nicht angezeigt. Ich habe zu dieser Frage eine Nachfrage. Wenn ich den Kollegen von Takeda richtig verstanden habe, sagen Sie, ab Zyklus 8 ist die Rücklaufquote schon bei 70 %. Sie begründen das hauptsächlich mit dem progressionsfreien Überleben bzw. dass die Progression eintritt. Mediane Zeit bis zur Progression ist aber im Durchschnitt 22 bis 17 Monate. Zyklus 8 entspricht auch ungefähr Monat 8. Da ist ein Riesen-Gap, bis dann die mediane Zeit auftritt. Ist es wirklich so, dass diese verringerten Rücklaufquoten allein durch den Progress erklärt werden können, der im Median – es ist nicht 70 % – doch viel später auftritt? Das wollte ich noch einmal nachfragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. – Herr Granold.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Genau. Ich habe gerade noch einmal nachgeschaut. Bei den PFS-Analysen ist es so, dass das 25. Perzentil bei 7,4 Monaten im LenDex-Arm und bei 8,2 Monaten im Ixazomib-Arm liegt. Das heißt, wir haben nach acht bis neun Zyklen schon eine relativ hohe Ereigniszahl. Wir haben eine Ereignisfreiheit beim PFS nach sechs Monaten von 80 % im LenDex-Arm und 82 % im Ixazomib-Arm. Nach neun Monaten ist die Ereignisfreiheit in Bezug auf ein PFS-Ereignis bei 71 % im LenDex-Arm und 73 % im Ixazomib-Arm. Das heißt, hier kann man ganz deutlich sehen, dass der überwiegende Anteil der Patienten einen Progress hatte und damit nicht mehr für das Ausfüllen der Fragebögen infrage kam. Im PFS Follow up werden nur solche Patienten vorgesehen, die die Studienmedikation aus anderen Gründen als einem Progress abbrechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Granold. – Herr Kulig, zufrieden?

**Herr Kulig:** Ja, das ist erst einmal okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner noch einmal.

**Herr Blindzellner:** Ich habe noch zwei eher kleine Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer: Zum einen gehe ich zu dem Punkt zurück, den wir anfangs besprochen haben. Haben Sie Zahlen, wie viele der Bortezomib-naiven Patienten aus der Studie – das waren, glaube ich, 39, wenn ich mich richtig erinnere oder 39 % – zuvor Lenalidomid bekommen haben, also ein Lenalidomid-haltiges Induktionsregime in der Erstlinie, und wie viele Patienten davon Lenalidomid nicht erhalten haben? – Das wäre die erste Frage.

Meine zweite Frage ist eher methodischer Art und bezieht sich auf den BPI-SF, also diesen Schmerzfragebogen. Mich würde interessieren, weshalb Sie nur für das Item 3 die Responderanalysen ausgewertet haben und für alle anderen Items stetige Daten, also MMRM-Analysen? Das ist mir nicht ganz klar gewesen, weshalb Sie hier unterschiedliche Operationalisierungen gewählt haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. Wer macht das? – Herr Granold, bitte.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Zunächst zu Ihrer ersten Frage: Wir haben keine separate Auswertung zu den Bortezomib-naiven Patienten. Wir können also nicht sagen, wie viele zuvor Lenalidomid erhalten haben.

Zu Ihrer zweiten Frage, warum wir nur für Item 3 – dabei handelt es sich um den BPI stärkster Schmerz – Responderanalysen durchgeführt haben: Es ist so, dass aus unserer Sicht – und das wurde auch durch den G-BA so anerkannt – dieses Item von besonderer Relevanz ist. Zum anderen ist es so, dass wir bei den anderen Skalen zur Schmerzintensität und zur Schmerzinterferenz stetig Analysen mittels MMRM dargestellt haben, weil es in diesem Fall die adäquate Analyse darstellt. Wenn man sich beispielsweise überlegt, wie sich der durchschnittliche Schmerz im Laufe der Studie entwickelt, ist aus unserer Sicht in diesem Fall die MMRM-Analyse durchaus aussagekräftig. Daher haben wir uns bei den Responderanalysen auf den BPI-SF stärkster Schmerz fokussiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner, zufrieden?

**Herr Blindzellner:** Das zweite kann ich nachvollziehen. Beim ersten hätte ich noch eine Frage: Wissen Sie, wie viele Patienten insgesamt Lenalidomid in der Erstlinie bekommen haben, unabhängig vom Bortezomib-Status?

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

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Ich müsste einmal kurz nachschauen, dann kann ich Ihnen die Zahlen gleich liefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich schaue einmal, ob sonst noch jemand eine Frage hat. – Keiner. Dann warten wir auf Herrn Granold.

**Herr Blindzellner:** Dann stelle ich noch eine Frage an die Fachgesellschaft, um die Zeit zu überbrücken. Herr Professor Hecken, Sie hatten am Anfang die Plausibilität der Subgruppenanalyse angesprochen. Das ist, glaube ich, noch nicht ganz beantwortet gewesen. Herr Wörmann, Herr Goldschmidt, können Sie dazu etwas sagen, wie Sie den Stellenwert dieser Analyse – das war eine Post-hoc-Analyse dieser Studie – bewerten würden? Ist das tatsächlich etwas, worauf man sich stützen kann, oder ist das eher – wie Sie immer so schön sagen – hypothesengenerierend? Ich glaube, das war das Wort, das Herr Wörmann öfter einmal benutzt hat. Das würde mich noch interessieren.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin etwas genervt. Das betrifft Sie nicht, sondern es nervt mich, wenn solche Anfragen später kommen. Wir haben die Daten nicht selbst vorliegen. Wir können sie nicht auswerten, wir können nicht dazu Stellung nehmen. Wir nehmen hier in der Anhörung dazu Stellung, und das wird auch noch schriftlich protokolliert. Das ist schwierig.

Wenn eine Studie so alt ist und der Datenschnitt über eineinhalb Jahre her ist, hätte man es uns auch vorher liefern können. Jetzt ist der Ärger raus. Ich habe ein Problem damit, wie Herr Goldschmidt und ich eben ausgeführt haben. Grundsätzlich ist das eine interessante Subpopulation. Allerdings ist die Wahrheit nicht mehr dort, wo sie vor fünf oder sieben Jahren war, als die Studie durchgeführt wurde. Wenn wir heute eine solche Population haben, hätten wir nicht nur die Möglichkeit, Bortezomib oder in diesem Falle Ixazomib einzusetzen, wir könnten auch Carfilzomib und einen CD38 Antikörper einsetzen. Wir hatten in unserer Stellungnahme, glaube ich, zehn alternative Therapien aufgeführt. Wir haben ein ganzes Armamentarium zur Verfügung.

Ja, die positive Antwort ist: Ixazomib ist eine Option, weil es so gut verträglich ist und eine Wirksamkeit hat. Aber in einer Nutzenbewertung dafür einen Zusatznutzen zu sehen, kann ich mit den Daten, die ich habe, nicht.

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

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Zustimmung zu den Ausführungen von Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner, eine Nachfrage?

**Herr Blindzellner:** Nein, vielen Dank-

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Granold, haben Sie die Zahlen gefunden?

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Ja, ich bin fündig geworden. Es ist so, dass in jedem Behandlungsarm 44 Patienten – das entspricht einem Anteil von 12 % der ITT-Population – zuvor Lenalidomid erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das war es in Beantwortung Ihrer Frage, Herr Blindzellner. Ja, Sie haben den Finger gehoben. – Weitere Fragen bitte. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich Takeda die Möglichkeit, aus Sicht des Unternehmens die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Ackermann?

**Herr Ackermann (Takeda):** Ja.

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

**Herr Ackermann (Takeda):** Gerne fasse ich die heutige Diskussion noch einmal zusammen. Wir haben gehört, dass es Patienten gibt, auch in der heutigen Versorgungssituation, die für eine Therapie mit Ixazomib ohne Bortezomib-Vorbehandlung infrage kommen. Wir haben über die Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen gesprochen. Die Rücklaufquoten lagen unter der Behandlung bei über 70 % und sollten aus Sicht von Takeda in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden und sind somit geeignet für eine Ableitung des Zusatznutzens. Aus Sicht von Takeda liegt hier ein relevanter und konsistenter Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten auch ohne Vorbehandlung mit Bortezomib vor. Diese sollten in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Wir hoffen, dass Sie heute durch die Diskussion und die zusätzlich gelieferten Daten in der Stellungnahme die Kritikpunkte adressieren konnten und ausgeräumt haben. Wir hoffen, dass die neuen Analysen, insbesondere zur Lebensqualität, in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. – Das war es von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ackermann. Herzlichen Dank an Herrn Professor Goldschmidt, Herrn Professor Wörmann und selbstverständlich auch an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens und diejenigen, die Fragen gestellt haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Was heute diskutiert wurde, wird selbstverständlich in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:35 Uhr