

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Pomalidomid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 13. Januar 2014
von 10.08 Uhr bis 11.33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Briswalter

Herr Dr. Stross

Herr Schindler

Herr Völkl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG**:

Frau Dr. Aigner

Herr Rübesam

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

Herr Dr. Fleischmann

Herr Dr. Wirth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Frau Reim

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)**:

Frau Lietz

Herr Dr. Lewis

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Heidelberg**:

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Tübingen**:

Frau Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Würzburg**:

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur Anhörung Pomalidomid. Wir haben es mit einer Orphan Drug zu tun. Grundlage der heutigen mündlichen Anhörung und des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens waren zum einen die Dossierbewertung, die durch die Fachberatung Medizin des hiesigen Hauses angestellt wurde, und dann die Bewertung des IQWiG hinsichtlich der Patientenzahlen etc. pp. Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen; wir haben heute auch eine ganze Reihe von Anhörungen. Vor diesem Hintergrund will ich ohne große Umschweife in diese Anhörung einführen.

Wir haben Stellungnahmen von Celgene GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Biotest AG, vom BPI, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von Janssen-Cilag, von der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von Pierre Fabre Pharma GmbH, von den Universitätskliniken Tübingen und Heidelberg, vom Universitätsklinikum Würzburg, von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und vom vfa.

Zur heutigen Anhörung sind als Teilnehmer angemeldet Frau Briswalter, Herr Dr. Stross, Herr Schindler und Herr Völkl von Celgene, Frau Dr. Aigner und Herr Rübesam von Biotest, Herr Dr. Fleischmann und Herr Dr. Wirth von Janssen, Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von medac, Herr Professor Ludwig von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Frau Lietz und Herr Dr. Lewis vom BPI, Herr Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Professor Goldschmidt vom Universitätsklinikum Heidelberg, Frau Dr. Weisel vom Universitätsklinikum Tübingen, Herr Professor Einsele vom Universitätsklinikum Würzburg, Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch, beide vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir sollten diese Anhörung damit beginnen, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also Celgene, Gelegenheit geben, entsprechende Einwendungen gegen die Dossierbewertung geltend zu machen oder zu Anregungen aus der Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Dann würden wir auch den anderen Stellungnehmern Gelegenheit geben, das im Bedarfsfall noch zu ergänzen. Es ist nicht erforderlich – und ich bitte auch darum –, dass man noch einmal alles herunterbetet, weil die schriftliche Stellungnahme ja allen Beteiligten bekannt ist.

Ich weise noch einmal darauf hin – die meisten von Ihnen kennen es schon –, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen. Deshalb meine ganz herzliche Bitte: Mikrofone benutzen und jeweils, bevor Sie Ihren Wortbeitrag hier abgeben, die Institution bzw. das Unternehmen benennen, für das Sie sprechen. Wir haben heute ein kleines Problem. Die zweite Reihe hat keine Mikrofone zur Verfügung, weil wir ein technisches Problem mit Störungen haben, die die Mikrofone verursachen. Wir müssten also entweder versuchen, sehr laut zu sprechen, oder ein Mikrofon nach hinten reichen oder kurzfristig die Plätze tauschen. Das ist ein bisschen umständlich, aber es ist halt wie immer: Wenn die Technik funktionieren soll, dann funktioniert sie nicht.

So viel zur Einführung. Wer möchte für den PU beginnen? – Herr Völkl, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Völkl (Celgene): Guten Morgen an Sie alle und vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu dürfen. Ich erlaube mir, das aus Sicht von Celgene zu tun. Eingangs möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Heute in der Anhörung sind dabei: Frau Stephanie Briswalter – sie ist Gesundheitsökonomin und hat bei Celgene die Dossierleitung inne –, Herr Dr. Leonhard Stross, der für den medizinischen Part des Dossiers verantwortlich ist, und Herr Thomas Schindler, der die Statistik

in unserem Hause verantwortet. Mein Name ist Martin Völkl, ich bin Leiter der Abteilung Market Access & Public Affairs.

Wir möchten an dieser Stelle – darum wurde ja gebeten – nicht im Detail wiederholen, was im Dossier und in der Stellungnahme schon ausreichend vorgebracht wurde. Von daher konzentrieren wir uns gerne auf einige wesentliche Aspekte, die aus unserer Sicht für die Bewertung von Pomalidomid von entscheidender Bedeutung sind und in jedem Falle in die Entscheidung über das Ausmaß des Zusatznutzens dieses Produktes einfließen sollten.

Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason ist für die Behandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Beim multiplen Myelom handelt es sich um eine für die meisten Patienten unheilbare Erkrankung, die durch eine Vermehrung monoklonaler entarteter Plasmazellen gekennzeichnet ist. Da auch die aktuellen Therapieregime im Allgemeinen nicht in der Lage sind, die Tumorzellen zu eliminieren, kommt es auch nach erfolgreichem Ansprechen auf eine gegebene Therapie in der Regel zu einem Rezidiv. Die wiederkehrenden Rezidive treten dabei mit der Zeit in immer kürzeren Abständen auf, und die Patienten werden refraktär auf die in den jeweiligen vorherigen Therapielinien verabreichten Therapieregime. Unbehandelt versterben 50 Prozent der neu diagnostizierten Myelom-Patienten innerhalb eines halben Jahres. Die Einführung der Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation sowie der sogenannten neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid haben das mediane Gesamtüberleben deutlich erhöht, sodass es nun bei etwa fünf Jahren liegt. In der Krankheitsphase, für die Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zugelassen ist – also nach einer Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid –, sehen sich die Patienten einer sehr schlechten Prognose ausgesetzt. Unbehandelt haben diese Patienten noch eine Lebenserwartung von circa drei Monaten. Es besteht daher ein hoher Behandlungsbedarf, der von Pomalidomid als erstem in dieser Indikationsstellung bei multiplen Myelom zugelassenen Arzneimittel gedeckt wird.

Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason zeigte in der pivotalen Zulassungsstudie MM-003 ein medianes Gesamtüberleben von 12,7 Monaten. Im Vergleich zum Kontrollarm mit hoch dosiertem Dexamethason konnte damit ein Überlebensvorteil von 4,6 Monaten gezeigt werden. Eine aktuelle Folgeauswertung nach längerer Nachbeobachtungszeit bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil von nunmehr genau 5 Monaten mit konkret 13,1 Monaten im Interventionsarm gegenüber 8,1 Monaten im Kontrollarm, und dies trotz eines Cross-overs von circa 56 Prozent der Patienten aus dem Kontrollarm.

Wir folgen dem Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner Nutzenbewertung, dass das Sicherheitsprofil im Hinblick auf die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollarm vergleichbar ist. Die Kombination von Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason weist ein akzeptables und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil auf, welches überwiegend hämatologischer Art ist und den Erfahrungen aus den Phase-II-Studien entspricht.

Die Frequenz von therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen war in beiden Armen vergleichbar. Die unerwünschten Ereignisse traten überwiegend in frühen Behandlungszyklen auf. Inzidenz und Häufigkeit nahmen mit der Zeit ab. Die unerwünschten Ereignisse konnten dabei durch Dosismodifikationen oder Dosisunterbrechungen sowie symptomkontrollierende Maßnahmen gut überwacht und unter Kontrolle gebracht werden. Zur fortlaufenden Monitorierung von Nebenwirkungen haben wir ein umfassendes und mit den Zulassungsbehörden abgestimmtes Risikominimierungsprogramm

etabliert, ebenso ein globales Pharmakovigilanzsystem und Studienprogramm, welches uns frühzeitig Signale auch zu solchen Nebenwirkungen sendet, die gegenwärtig noch nicht aufgetreten sind.

Sehr wichtig ist aus unserer Sicht, dass der gezeigte Überlebensvorteil mit einem Erhalt der Lebensqualität verbunden ist. Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte dabei unter Verwendung von standardisierten und validierten Instrumenten der Lebensqualitätsmessung. In einzelnen Kategorien und in frühen Phasen der Behandlung zeigte sich sogar eine Verbesserung der Lebensqualität. In die gleiche Richtung zielt auch das Studienergebnis, das für einen höheren Anteil an Patienten unter Pomalidomid im Vergleich zum Startzeitpunkt der Zulassungsstudie eine Verbesserung des physischen Zustandes und des allgemeinen Wohlbefindens sowie der Aktivitäten des alltäglichen Lebens aufzeigt.

Schließlich möchte ich noch auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zu sprechen kommen. Die Patientenrelevanz dieses pivotalen Endpunktes der Pomalidomid-Zulassungsstudie zeigt sich nicht nur in den Festlegungen durch Zulassungsbehörden, in der Literatur und in Guidelines oder auch Bewertungsberichten von HTA-Organisationen, sondern auch in dem Befund, dass eine Progression die Lebensqualität reduziert. Je weiter das Fortschreiten der Erkrankung also verzögert werden kann, desto länger kann die Lebensqualität erhalten werden.

Zusammenfassend möchte ich schlussfolgern, dass der in unserer Studie gezeigte Gewinn von fünf Monaten an Überlebenszeit in der betrachteten Indikation bei Erhalt der Lebensqualität und einem akzeptablen und gut handhabbaren Nebenwirkungsspektrum für Patienten einen erheblichen therapeutischen Fortschritt für die Zielpopulation darstellt, der es aus unserer Sicht rechtfertigt, mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet zu werden. Mit diesem Satz möchte ich mein Eingangsstatement schließen und bedanke mich noch einmal bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für diese Möglichkeit der Eröffnung von unserer Seite.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Völkl. – Ich frage jetzt in die Runde: Gibt es zu diesem Einleitungsstatement schon konkrete Fragen? – Bitte schön, Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Weil Sie das jetzt sehr schön ausführlich dargestellt haben, möchte ich gerne gleich eine Frage klären, die eine Diskrepanz zu dem Cross-over für mich aufgeworfen hat. Sie sprachen jetzt von 56 Prozent Cross-over, in der Nutzenbewertung ist von 30 Prozent die Rede. Wie kommt es zu dieser Diskrepanz?

Meine zweite Frage dazu ist: Habe ich es richtig verstanden, dass die Patienten in der Kontrollgruppe, die einen Progress hatten, isoliert in die Monotherapie Pomalidomid wechseln konnten und eben ohne Dexamethason weiterbehandelt wurden? Vielleicht können Sie mich darüber aufklären.

Herr Dr. Stross (Celgene): Die Diskrepanz bei den Cross-over-Zahlen kommt daher, dass nach der initialen Auswertung des progressionsfreien Überlebens nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von vier Monaten noch zwei weitere Auswertungszeitpunkte erfolgten. Die mediane Nachbeobachtungszeit von vier Monaten ist der Zeitpunkt, auf dem die Zulassung basiert und auf dem auch hauptsächlich unser Nutzenbewertungsdossier basiert. Es folgte dann eine Nachbeobachtung nach medianen zehn Monaten. Das war die finale Auswertung des Gesamtüberlebens. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Cross-over-Rate 50 Prozent. Es gab noch eine weitere Nachbeobachtung, die im Dezember auf dem Jahreskongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie präsentiert wurde, nach einer Nachbeobachtungszeit von medianen 15,4 Monaten; zu diesem Zeitpunkt betrug die Cross-over-Rate 56 Prozent.

Zu Ihrem zweiten Punkt. Sie haben ganz recht: In der ersten Phase der Studie – etwa bis zum Erreichen der Überlegenheit im primären Endpunkt – konnten die Patienten bei einem Progress unter Hochdosis-Dexamethason in eine Begleitstudie wechseln, in der sie dann mit Pomalidomid als Monotherapie weiterbehandelt wurden. Nachdem Pomalidomid im primären Endpunkt und auch im Overall Survival eine Überlegenheit gezeigt hatte, hat das Independent Data Monitoring Committee empfohlen, alle Patienten des Kontrollarmes mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason weiterzubehandeln. Es gibt also quasi zwei Phasen des Cross-overs: die eine vor dem Erreichen des primären Endpunktes in die Monotherapie und anschließend vom Kontrollarm in den Interventionsarm.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Zentner? – Nein, dann stellen Sie Ihre Nachfrage. Dann Herr Müller, Herr Mayer, Herr Wörmann, Frau Müller.

Frau Dr. Zentner: Ich habe dazu eine kurze Nachfrage. Können Sie noch einmal sagen, in welchem zeitlichen Zusammenhang dieses gestaffelte Cross-over stattfand?

Herr Dr. Stross (Celgene): Bis zum Erreichen des primären Endpunktes, des progressionsfreien Überlebens, was ja im September 2012 nach medianen vier Monaten Nachbeobachtungszeit erreicht war, konnten die Patienten in die Begleitstudie wechseln, in die MM-003/C-Studie. Nach der Empfehlung des Data Monitoring Committees aufgrund der nachgewiesenen Überlegenheit von Pomalidomid konnten die Patienten des Kontrollarms auf eigenen Wunsch und nach Absprache mit ihrem Therapeuten natürlich mit der Interventionstherapie weiter behandelt werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine Frage, die sich auf eine Stellungnahme der AkdÄ bezieht, nämlich die Wahl des Vergleichsarms mit dem hoch dosierten Dexamethason. Ist heutzutage oder war zum Zeitpunkt der Studienplanung Dexamethason hochdosiert im Stellenwert als Einzeltherapie angezeigt? Dazu fehlt mir die Grundlage, bzw. es wurde an anderer Stelle, glaube ich, erwähnt, dass es eine Lenalidomid-Studie gibt, die Lenalidomid niedrigdosiert vs. Lenalidomid hochdosiert verglichen hat. Sie musste wegen eines Überlebensvorteils in der niedrig dosierten Kombination abgebrochen werden. Wie ist es da im Bezug zu sehen? Ist es dann letztendlich eine Kombi-Nebenwirkung, dass Dexa, wenn man es hoch dosiert einsetzt, toxischer ist oder der Überlebensvorteil vielleicht verloren geht, oder ist hoch dosiertes Dexamethason isoliert noch immer angezeigt?

Herr Dr. Stross (Celgene): Hoch dosiertes Dexamethason ist in der Tat weiterhin eine adäquate Vergleichstherapie in dieser Indikation, über die wir hier sprechen, also wo die Standardtherapien in den früheren Linien, insbesondere eben Lenalidomid und Thalidomid sowie Bortezomib wie auch die Hochdosis-Chemotherapie, bereits ausgeschöpft sind. Hoch dosiertes Dexamethason ist ja in dieser Therapieindikation ein seit langem etabliertes Schema. Es gibt eine sehr dichte Evidenz. Auch wenn man in die Literatur schaut, findet man dazu sehr viel. Hoch dosiertes Dexamethason wird zum Beispiel vom Tumormanual des Tumorzentrums München als effektivste Einzelsubstanz im Rezidiv bezeichnet. Die amerikanische Gesellschaft für Hämatologie bezeichnet hoch dosiertes Dexamethason als adäquate Therapie für Patienten, die die eben genannten anderen Alternativen schon ausgeschöpft haben. Und natürlich kommt dazu, dass hoch dosiertes Dexamethason Vergleichsarm auch in vielen anderen Meilenstein-Studien zu der Indikation multiples Myelom war, sodass natürlich auch die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Therapieregimen in der Hinsicht gut gewährleistet ist.

Zusammenfassend ist es aus unserer Sicht eine natürlich mit einer unbefriedigenden Wirksamkeit behaftete Therapie, aber aufgrund der großen Evidenz und der doch vorhandenen Wirksamkeit bei refraktären Patienten die aus unserer Sicht einzige adäquate Vergleichstherapie in diesem Setting.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu?

Herr Dr. Mayer: Ja, ich wollte kurz nachfragen. Sie haben gesagt, dass die vorangegangenen Studien ein vergleichbares Design hatten. Da ist mir aufgefallen, dass zum Beispiel die Lena-Zulassungsstudie parallel hoch dosiertes Dexa im Interventionsarm hatte. Das heißt, da war die Vergleichbarkeit in beiden Armen mit hoch dosiertem Dexa. Ich glaube, bei Bortezomib war überhaupt kein Dexa im Interventionsarm dabei. Das heißt, es sind verschiedene Zulassungsstudien mit verschiedenen Dexa-Kombinationen gewesen.

Als Zusatzfrage: Sehen die anderen Stellungnehmer das auch so, oder gibt es da andere Meinungen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Zunächst eine Antwort vom pharmazeutischen Unternehmer darauf. Danach Herr Professor Goldschmidt dazu.

Herr Dr. Stross (Celgene): Sie haben recht. Im Interventionsarm waren die Dosierungen von Dexamethason anders als in der MM-003-Studie. Der Kontrollarm war allerdings jedes Mal hoch dosiertes Dexamethason. Die Tatsache, dass jetzt im Kontrollarm die Kombination IMiD mit niedrig dosiertem Dexamethason gewählt wird, kommt einfach aus der Erfahrung, dass das niedrig dosierte Dexamethason ausreicht, um den nachgewiesenen Synergieeffekt zwischen der immunmodulatorischen Substanz und dem Kortikosteroid zu induzieren. Gleichzeitig hat man natürlich durch die niedrigere Dosierung einen abgeschwächten immunsuppressiven Effekt, der ja sonst theoretisch die Wirkung einer immunmodulatorischen Substanz konterkarieren könnte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Professor Goldschmidt dazu. Dann gehen wir der Reihe nach: Herr Wörmann, Frau Müller, Herr Ludwig, Herr Einsele und Frau Weisel. – Bitte schön, Herr Goldschmidt.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich möchte nur noch einmal unterstreichen, dass hoch dosiertes Dexamethason international als Vergleichsarm anerkannt wird. Sicherlich ist eine Diskussion in dieser Situation möglich. Aber in den Empfehlungen vieler Fachgesellschaften wird dies so festgehalten; es wird auch in der Empfehlung der DGHO genannt. Ich möchte noch einmal unterstreichen, dass in Studien, die zur Zulassung geführt haben, Dexamethason hochdosiert als Vergleichsarm in vergleichbarer ... (akustisch unverständlich).

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Jetzt müssen wir irgendwie ein Mikrofon nach hinten transportieren. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass die Endpunktdiskussion durchaus kritisch ist. Das progressionsfreie Überleben, was der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie war, ist schon erwähnt worden. Das Ergebnis bei Overall Survival – das nicht primärer Endpunkt war – zeigte unerwarteterweise trotz Cross-over einen deutlichen Unterschied.

Deutschland ist im internationalen Vergleich, was das multiple Myelom angeht, besonders gut aufgestellt. Es gibt nur wenige Länder, in denen so viele Patienten in Studien eingeschlossen wurden wie in Deutschland. Es gibt zwei Netzwerke, und die beiden Leiter der Netzwerke, Professor Goldschmidt

und Professor Einsele, sind heute hier. Die Frage ist, ob Sie die beiden Studienleiter vielleicht direkt zur Endpunktdiskussion befragen wollen. Wir haben selten die Chance, die medikamentöse Therapie so hochkarätig begleiten zu können. Das wäre mein Vorschlag.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das werden wir sicher aufgreifen. – Frau Müller als Nächste.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt eigentlich eine Frage zum Cross-over, also dazu, welche Daten in der Nachbeobachtungszeit erhoben wurden, und zu möglichen Verzerrungen. Diese Frage sollten wir jetzt aber zurückstellen. Ich stelle sie später.

Herr Hecken (Vorsitzender): So machen wir es und setzen Sie weiter hinten auf die Rednerliste. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde mich gerne kurz zu verschiedenen Punkten äußern. Natürlich ist es so, dass man sich, wenn man Zulassungsstudien durchführt und einen Vergleichsarm hat, der in dem Fall hoch dosiertes Dexa war, daran orientiert. Andererseits muss man natürlich wissenschaftliche Erkenntnisse, die in dem Zeitraum zwischen früheren Studien und der aktuellen Studie gewonnen wurden, berücksichtigen. Wir haben das deswegen bewusst in unserer Stellungnahme angesprochen, weil die Patienten, die in der MM-003-Studie behandelt wurden, zuvor zu 100 Prozent Dexamethason hatten. Das heißt, der Stellenwert in dieser doppeltrefraktären Situation von Dexamethason, insbesondere von hoch dosiertem Dexamethason, muss kritisch hinterfragt werden.

Sie haben eine Studie zitiert, die sicherlich nicht ohne weiteres mit der klinischen Situation vergleichbar ist, in der sich die Patienten der MM-003-Studie befanden, weil Lenalidomid mit hoch oder niedrig dosiertem Dexamethason kombiniert wurde. Die klinische Erfahrung zeigt – ich muss sagen, dass ich Leitlinien in dieser Situation immer sehr, sehr problematisch finde –, dass hoch dosiertes Dexamethason für diese Patienten natürlich auch eine erhebliche Toxizität hat. Die Frage, inwieweit man den gewünschten immunmodulatorischen Effekt günstig oder weniger günstig beeinflusst, wenn man niedrig dosiertes Dexamethason nimmt, wird ja zunehmend wissenschaftlich bearbeitet. Hoch dosiertes Dexamethason ist mit Sicherheit stark immunsuppressiv. Das führt natürlich dazu, dass in der MM-003-Studie die Toxizität in der Kontrollgruppe eher höher war. Damit wird natürlich der Vergleich zur Interventionsgruppe schwierig. Für mich ist es in dieser Situation auch ein Stückchen toxisches Placebo, weil die Patienten zu 100 Prozent vorbehandelt waren.

Ich will zwei andere Punkte ansprechen. Wir haben den generellen Verzicht auf eine Verblindung in dieser Studie kritisiert. Mich würde die Position des pharmazeutischen Unternehmers dazu interessieren. Es gibt dazu ganz klare Hinweise aus vielen Studien. Auch bei den Zulassungsbehörden, sowohl auf europäischer als auch auf amerikanischer Ebene, wird in dieser Situation eine doppelte Verblindung gefordert. Wenn man in dieser Situation Patienten aufgrund der notwendigen Thromboembolieprophylaxe ein Heparin geben muss, dann muss man das halt auch so geben, wie es heute in Studien State of the Art ist; das ist durchaus möglich.

Ein weiterer Punkt ist die aus unserer Sicht relativ kurze Nachbeobachtungszeit. Wir haben die Zahlen zu den späteren Nachbeobachtungen ja eben erst erfahren. Grundlage unserer Stellungnahme war die kurze Nachbeobachtungszeit von 18,1 Wochen. Dazu wollte ich noch einmal klipp und klar sagen: Eine Nachbeobachtungszeit von 18,1 Wochen erlaubt so gut wie keine Aussage hinsichtlich der Morbidität durch Nebenwirkungen und andere Dinge; denn sie ist viel zu kurz. Wenn die neueren Daten, die ich nicht kenne, das alles bestätigen, sind wir sehr zufrieden.

Die Lebensqualität wurde angesprochen. Ich muss sagen: Die Unterlagen, die uns vorlagen, haben wirklich keine vernünftige Bewertung dieses Parameters erlaubt, insbesondere nicht der Patient-reported Outcome. Letztlich taucht ja in der Studie, in der Publikation selber so gut wie gar nichts dazu auf. Deswegen wäre ich wirklich daran interessiert, etwas detaillierter zu erfahren, ob man Patient-reported Outcomes mit validen Systemen erfasst hat und, wenn ja, wie sich das verhalten hat. Nach den Unterlagen, die wir hatten, bestand kein wesentlicher Unterschied in der Lebensqualität zwischen Interventionsarm und Kontrollgruppe. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. Es trifft sich gut, dass wir als Nächstes Herrn Professor Einsele haben, der als Studienleiter sicherlich einen Großteil der von Ihnen aufgeworfenen Fragestellungen beantworten kann. – Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg): Guten Tag! Zunächst einmal zum Kontrollarm mit Hochdosis-Dexamethason. Man muss klar sagen: Auch in den derzeit laufenden Studien, in denen es um eine Evaluierung neuer Substanzen für diese fortgeschrittenen Patienten mit multiplen Myelomen geht, ist nach wie vor das hoch dosierte Dexamethason der Standardarm. Ich gebe Herrn Ludwig sicher recht, dass dieser Standardarm mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert ist, aber es ist derzeit einfach der Standardkontrollarm. So wird es auch von den internationalen Aufsichtsbehörden gesehen.

Zur Verblindung. Auch hier wurde sicher zu Recht das Problem angesprochen, dass die Patienten unter Pomalidomid/Dexamethason ein erhöhtes Risiko von Thrombosen oder Embolien haben. Hier muss eine entsprechende Prophylaxe durch eine subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin erfolgen. Ich bin nicht sicher, ob man einem Patienten, der nur mit Dexamethason behandelt wird und dadurch nicht dieses hohe Risiko hat, wirklich zumuten kann, einmal täglich Placebo subkutan injiziert zu bekommen, ohne dass er davon einen Benefit oder eine Protektion gegenüber Nebenwirkungen hat. Also, ich bin nicht sicher, ob eine Verblindung in dem Setting, wie es in der Studie durchgeführt wurde, tatsächlich möglich und ethisch vertretbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Weisel als Nächstes, dann haben wir noch einmal Frau Müller, dann Frau Malack.

Frau Dr. Weisel (Universitätsklinikum Tübingen): Ich war in der Zulassungsstudie Leiterin der klinischen Prüfung für Deutschland. Ich möchte nochmals kurz auf den Vergleichsarm eingehen. Darüber gab es im Vorfeld in der Tat eine intensive Diskussion. Ich möchte auch noch einmal betonen, dass die internationalen Behörden diesen Arm so vorgeschlagen haben. Es war eine europaweite Studie. Dieser Arm war zu dem Zeitpunkt der Therapie ganz klar der Konsens aller beteiligten großen europäischen Studiengruppen.

Zu der 100-Prozent-Dexamethason-Vorbehandlung. Es ist in Europa Standard, dass alle Patienten in der Erstbehandlung Kortikosteroide erhalten und letztlich im Verlauf der Behandlung – hier wurde eine refraktäre Population behandelt – immer Steroide in Form von Dexamethason bekommen. Aber die Patienten, die eine auf hoch dosiertes Dexamethason refraktäre Erkrankung hatten, waren ausgeschlossen. Das war explizit in den Ein- und Ausschlusskriterien so festgelegt, sodass keine Patienten mit einer Refraktärität in die letzte Therapie, die dann Hochdosis-Dexamethason gewesen wäre, hätten eingeschlossen werden können.

Zur Verblindung möchte ich ganz kurz aus klinischer Sicht Stellung nehmen. Aus meiner Sicht wäre die Studie nicht verblindbar gewesen; denn das Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzen ist sehr unterschiedlich. Wir und auch die Patienten kennen das Hochdosis-Dexamethason sehr gut; Profes-

sor Ludwig hat es angesprochen. Es bewirkt zum Beispiel die unmittelbare Nebenwirkung der Schlaflosigkeit. Die Patienten und auch der Arzt hätten sofort gemerkt, an welchen Tagen Dexamethason gegeben worden wäre.

Ich möchte darauf eingehen, warum im Interventionsarm nicht das gleiche Dexamethasonregime gewählt wurde. Hier spielt das Dexamethason aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht eine komplett andere Rolle. Es ist die Begleittherapie des Immunmodulators, um diesen Effekt zu verstärken, und ist nicht in der zytostatischen Wirkung aktiv. Die Verblindbarkeit wäre auch mit einem Kortisonarm problematisch gewesen, weil Dexamethason – das wissen wir Kliniker – sehr viel verschleiern kann. Es hätte die Patientensicherheit in einer solch fragilen Patientenpopulation, wie wir sie vor uns hatten, gefährden können. Das sind im Grunde austherapierte Patienten. Hier ist die Sicherheit der Patienten ein ganz, ganz wesentliches Element.

Zur Lebensqualität. Wir hatten in unserem Zentrum die meisten Patienten in Deutschland in die Studie einbringen können. Ich konnte also viele Patienten begleiten. Wir haben gesehen, dass die Erkrankungskontrolle zu einer nachhaltigen Lebensqualitätsverbesserung dieser Patienten geführt hat, und es wurde von uns, von klinischer Seite viel Aufwand betrieben, dass die Patienten compliant waren und entsprechend den Anforderung der Studie die Lebensqualitätsbögen ausgefüllt haben. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig direkt dazu und dann zur Ergänzung noch Herr Stross. Dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich finde es natürlich sehr hilfreich, dass wir hier weitere Informationen zur Studie bekommen und auch zu den Überlegungen im Vorfeld der Studie. Trotzdem habe ich zwei, drei Anmerkungen.

Zu Dexamethason. Auch ich behandle relativ viele Patienten mit multiplen Myelomen. Wir wissen sehr wohl, dass die Definition der Refraktärität und die Entscheidungsprozesse in dieser Situation – ich will nicht sagen, dass sie willkürlich sind – derzeit keineswegs standardisiert sind. Das liegt einfach daran, dass wir eine Vielzahl neuer Substanzen haben, die wir mehr oder weniger aus der eigenen klinischen Erfahrung, aus gelegentlichen Einsätzen kennen. Wir haben weder für die Frontline-Therapie noch für diese Situation international gültige Leitlinien, die ganz klar besagen, wie man vorgehen sollte. Das heißt, es gibt eine relativ große Bandbreite, wie man sich entscheiden kann. Jeder von uns – ich bin sicher, auch die ohne Zweifel fachlich sehr kompetenten Vertreter, die heute hier anwesend sind – wird in solchen Situationen vor die Frage gestellt, ob man nicht möglicherweise einen Wirkstoff wieder einsetzt, den man am Anfang schon einmal eingesetzt hat und unter dem es eine Progression der Erkrankung gab, beispielsweise ein alkylierendes Zytostatikum, und so durchaus ein Ansprechen und auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzeugt. Das heißt, wir haben eine Situation, die extrem schwierig ist. Für die Kliniker ist sie derzeit erfreulich, weil wir viele neue Substanzen haben. Problematisch dabei ist, dass viele dieser Dinge nicht wirklich Head to Head verglichen wurden. Das macht die Sache sehr, sehr schwierig.

Zur Frage, ob man die Studie hätte doppelt verblinden können. Ein kleines Argument dafür wäre, dass man auch im Vergleichsarm die niedrige Dosierung von Dexamethason hätte wählen können; dann hätte man dieses Problem, das Frau Weisel skizziert hat, nicht gehabt.

Zum letzten Punkt – das kann Frau Weisel nicht wissen, weil die Diskussion ja hier permanent geführt wird –: Wir reden hier nicht über Lebensqualität. Sowohl EMA als auch FDA akzeptieren nicht die Lebensqualität als Nutzenbeleg, sondern eine gute Untersuchung der Patient-reported Outcomes. Hier sind nur die Knochenschmerzen untersucht worden. Ich gebe zu, dass sich dieser Parameter im

Fluss befindet und wir keine wirklich extrem gut validierten Instrumente haben. Trotzdem müssen wir uns auf die Patient-reported Outcomes konzentrieren. Auch bei diesen Patienten gibt es eine Vielzahl von Parametern, die man in diesem Zusammenhang untersuchen kann. Die Lebensqualität per se ist nicht der entscheidende Nutzenbeleg für die Situation eines Patienten mit doppelt refraktärem multiplem Myelom.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Herr Stross dazu, dann auch Herr Professor Goldschmidt zu Herrn Ludwig. Dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich möchte noch ein paar Punkte aufgreifen, die Herr Professor Ludwig gerade angesprochen hat. Noch kurz zur Wahl des hoch dosierten Dexamethasons. Es ist in der Tat so, dass es für diese Patienten, über die wir hier sprechen, keine Standardtherapie gibt. Ich kann insofern nur wiederholen, dass wir Dexamethason in Absprache mit den Zulassungsbehörden und internationalen Myelom-Experten als Vergleichsarm gewählt haben, weil hier eben eine sehr dichte Evidenz vorliegt, dass hoch dosiertes Dexamethason bei diesen Patienten auch als Monotherapie eine gewisse Wirksamkeit hat, die mit Sicherheit der von niedrig dosiertem Dexamethason überlegen gewesen wäre. Auch die Refraktärität als Kriterium war in der Studie MM-003 klar nach IMWG-Kriterien, also nach den Kriterien der International Myeloma Working Group, definiert.

Als Nächstes zu der offenen Randomisierung. Dazu wurde jetzt schon sehr viel Wichtiges gesagt. Ich möchte noch einmal kurz zusammenfassen, warum wir als pharmazeutischer Unternehmer uns auch wieder in Absprache mit Myelom-Experten und den Zulassungsbehörden für dieses Design entschieden haben. Ganz kurz zusammengefasst: Es ging auf der einen Seite darum, die Patientensicherheit dieses doch sehr schwierigen und herausfordernden Patientenkollektivs maximal zu gewährleisten. Auf der anderen Seite haben wir ja auch Maßnahmen ergriffen, um die dadurch natürlich auftretenden Verzerrungen – wir haben diese ja auch ganz offen in unserem Nutzenbewertungsdossier angesprochen – zu minimieren. So haben wir zum Beispiel ein Independent Response Adjudication Committee eingesetzt, welches die Progressionen und das Ansprechen verblindet nachbewertet hat, und wir haben den Zusatznutzen in unserem Dossier auf diese Daten, die dieses Komitee verblindet nacherhoben hat, gestützt.

Insofern zusammenfassend: Auf der einen Seite stand Maximierung der Patientensicherheit im Vordergrund, auf der anderen Seite sind Maßnahmen ergriffen worden, um eine möglichst hohe Ergebnissicherheit herzustellen. Auch das Gesamtüberleben wird ja nicht durch die offene Randomisierung beeinflusst. Das muss man natürlich dazusagen.

Auch die kurze Nachbeobachtungszeit wurde angesprochen. Ich möchte einmal kurz zusammenfassen, weil diese Daten ja ganz neu sind, was bei diesen verlängerten Nachbeobachtungen herausgekommen ist. Die Beobachtungszeitpunkte nach median vier Monaten und zehn Monaten sind ja im Nutzenbewertungsdossier dargestellt worden, aber es gab jetzt noch den dritten Nachbeobachtungszeitpunkt nach median 15,4 Monaten. Erfreulicherweise sieht man hier, dass sich das Gesamtüberleben – Herr Völkl hat es schon in seinem Eingangsstatement angesprochen – auf nunmehr glatt fünf Monate erhöht hat, trotz einem Cross-over von 56 Prozent. Die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Ansprechraten“ und „Zeit bis zur Progression“ sind so geblieben, wie sie auch schon bei den vorherigen Beobachtungszeitpunkten waren. Erfreulicherweise haben sich auch beim Nebenwirkungsprofil keine neuen unerwarteten Signale eingestellt. Dort haben sich die Zahlen ein wenig geändert, aber es hat sich nichts Signifikantes getan. Das Nebenwirkungsprofil ist so, wie wir es auch schon im Nutzenbewertungsdossier dargestellt haben und wie es ja auch die Phase-I- und Phase-II-Studien bestätigt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Stross. – Herr Professor Goldschmidt.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich möchte zunächst noch einmal zum hoch dosierten Dexamethason Stellung nehmen und dazu auch als Leiter einer Studiengruppe einen Kommentar geben. In der Primärtherapie können wir uns auf eine internationale Studie zum Vergleich von unterschiedlichen Dexamethason-Dosierungen berufen. In der Rezidiv-Situation gibt es einfach keine vergleichende Untersuchung. Die Botschaft ist, dass wir in Studien, gerade beim Dexamethason, auf Bewährtes zurückgreifen müssen, uns aber vergleichende Untersuchungen fehlen.

Die zweite Frage bezog sich auf das Progression-free Survival. Lange Diskussion: in der Primärtherapie beim Myelom sicherlich heute nicht mehr durchhaltbar, in der Sekundär- oder Tertiärtherapie Progression-free Survival akzeptiert. Viel wichtiger ist Overall Survival. Nach meiner Ansicht besteht kein Zweifel, dass ein Gewinn von fünf Monaten Overall Survival in der Myelom-Situation ein signifikanter Gewinn ist und dass das in der internationalen Szene auch akzeptiert wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Schindler vom pU hat dazu noch eine Anmerkung. Dann Herr Kulig, Herr Wörmann, Frau Müller, Frau Malack, Frau Holtkamp. – Bitte schön, Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Ich möchte nur eine kurze Anmerkung zur Quality of Life machen. Wir sehen natürlich das hohe Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign. Trotzdem glauben wir, dass die Daten absolut anwendbar sind. Es liegen keine für uns eindeutigen Publikationen vor, die sagen, in welche Richtung das Verzerrungspotenzial geht. Das könnte durchaus in beide Richtungen gehen. Ich möchte auch anmerken, dass unser Nutzenstatement nicht auf Lebensqualität basiert. Wir sehen hier auch keinen Vorteil bei Pomalidomid, obwohl es sogar kurzzeitige Hinweise gibt. Wir sehen hier aber die vergleichbare Lebensqualität bei dem Überlebenszeitgewinn.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Klarstellungen. – Herr Kulig und dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Kulig: Ich habe einige Nachfragen zu patientenrelevanten Endpunkten außer der Mortalität, die schon ein bisschen angesprochen worden sind. Sie haben das ECOG-Instrument gewählt. Da würde ich jetzt noch einmal fragen: Wieso? Das ist ja eher ein Instrument zur Prognosebestimmung, aber eher unüblich für die Messung von Therapieeffekten. Also, wieso haben Sie dieses Instrument in der Studie gewählt? Wie weit ist das validiert? Mir ist nicht bekannt, dass es für solche Effektmessungen validiert ist. Wie das da das Problem der Verblindung bei der Erhebung auch mit Missing-Data? Dazu würde ich gerne ein bisschen mehr hören.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich beantworte gerne die Frage, warum wir das gewählt haben. Zu den methodischen Aspekten wird dann Herr Schindler noch ein paar Worte sagen. Wir haben uns für die Auswertung des ECOG-Status entschieden, weil dieser unserer Ansicht nach ein recht gutes Maß dafür ist, ob ein Patient in seiner Krankheitssituation in der Lage ist, seinen Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen, was wir gerade vor dem Hintergrund der sehr fortgeschrittenen Erkrankung der Patienten für einen sehr wichtigen patientenrelevanten Wert halten. Wir haben den ECOG-Status ja nicht nur erhoben, um das klinische Ansprechen und die Symptomlast zu messen. Wir haben auch noch andere Endpunkte hinzugenommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schindler, bitte.

Herr Schindler (Celgene): Noch ganz kurz zu den fehlenden Werten: Sowohl bei ECOG und auch bei Knochenschmerzen wurde eine Verbesserung gegenüber Baseline gemessen. Jetzt ist es so, dass die primäre Auswertung für die progressionsfreie Überlebenszeit durch eine bestimmte Anzahl an Events getriggert wurde. Und es war so, dass diese Analyse gerade in den letzten zwei Monaten vor dem Studienende getriggert wurde, als noch viele Patienten eingeschlossen wurden. Von daher liegen für manche Patienten noch gar keine Änderungen zu Baseline vor. Darin ist auch ein Teil der fehlenden Werte begründet. Uns liegen inzwischen neuere Analysen vor, genauso wie auch zur Lebenszeit. Da geht der Prozentsatz der fehlenden Werte zum Beispiel bei Knochenschmerzen runter von 37 Prozent auf 25 Prozent. Diese Endpunkte liefern aber trotzdem ganz vergleichbare Ergebnisse, also immer noch einen signifikanten Vorteil für den ECOG und auch einen numerischen Vorteil für die Knochenschmerzen, der allerdings nicht signifikant ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage?

Herr Dr. Kulig: Ja, ich habe eine kurze Nachfrage. Sind Ihnen Studien bekannt, die untersucht haben, ob das ein valides Instrument zur Messung von Therapieeffekten ist oder ob es dort so eine Art klinische Relevanzschranke gibt? Was ist also Minimal Important Difference? Gibt es solche Erfahrungen mit diesem Instrument?

Herr Schindler (Celgene): Speziell für therapierelevante Effekte im Myelom sind uns keine Untersuchungen bekannt. Trotzdem haben wir diesen Endpunkt gewählt, um einfach – lassen Sie es mich so formulieren – einen großen Blumenstrauß an Endpunkten zu haben und alle Möglichkeiten zu untersuchen. Wir haben ja, wie erwähnt, auch therapiespezifischere Endpunkte.

Zur MID, die Sie erwähnten: Auch hier liegen uns keine Untersuchungen vor; wir kennen keine publizierten. Allerdings sind wir davon überzeugt, dass die gewählten Kategorien des ECOG – deswegen ist es unserer Meinung nach auch so verbreitet – implizit patientenrelevant sind, wenn man sich die Unterschiede anschaut: gehfähig, nicht gehfähig – arbeitsfähig, nicht arbeitsfähig. Von daher spricht ein Schritt von einer Kategorie unserer Meinung nach ganz deutlich für eine Patientenrelevanz.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich als Nächstes Herrn Wörmann, dann Frau Müller, Frau Malack, Frau Holtkamp, Frau Teupen, Herrn Ludwig. – Danach würde ich einmal versuchen, das abzubinden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte kurz einmal den Überblick herstellen. Das Pomalidomid hat ja leider eine ungewöhnlich schlechte deutsche Tradition, da es eigentlich aus dem Thalidomid kam. Insofern ist es erfreulich, dass jetzt eine Generation von Präparaten vorhanden ist, die nicht mehr diese schrecklichen Nebenwirkungen haben. Thalidomid ist für uns nicht nur wegen der Teratogenität als Contergan so schwierig gewesen, sondern auch, weil es bei den Patienten, die wir seit über zehn Jahren damit behandeln, schwere Neurotoxizität macht, was Pomalidomid nicht zu machen scheint. Insofern ist das, glaube ich, ein deutlicher Fortschritt.

Folgendes gilt es aus meiner Sicht abzuwägen: Ein großer, starker Punkt dieser Studie ist, dass es eine randomisierte ist. Wir haben nicht viele Orphan Drugs, wo 450 Patienten randomisiert wurden. Das finde ich richtig und mutig, dass man das für eine Orphan Drug gemacht hat. Ein weiterer starker Punkt ist, dass das Overall Survival so ganz klar trotz Cross-over verbessert worden ist. Ich finde es auch richtig und gut – darüber kann man lange mit dem IQWiG diskutieren; ich jedenfalls finde es schwierig, Patienten hier kein Cross-over erlauben zu wollen –, dass man es gemacht hat. Ich glaube, das alternative Design wäre sehr, sehr schwierig in dieser Situation gewesen.

Ein Schwachpunkt in dieser Studie ist in der Tat das progressionsfreie Überleben und die nicht guten Daten zu Patient-reported Outcomes. Progression-free Survival heißt hier, dass das Paraprotein, also ein Laborparameter, angestiegen ist. Das korreliert nicht in jedem Falle mit einer Verschlechterung. Das kann ein paar Monate später kommen. Ich glaube, die Studie hätte sogar besser ausgesehen, wenn man sich auf klinische Symptome verlassen hätte, weil die wirklich später aufgetreten wären. Das ist aber nicht der primäre Endpunkt der Studie gewesen. Das wäre meine Abwägung.

Insgesamt, glaube ich, dass es eine der ungewöhnlichsten Orphan Drugs ist, bei der der Vorteil sogar quantifizierbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine prinzipielle Frage, und zwar geht es darum, welche Daten im Follow-up erhoben wurden, also nach Progress, und welche mögliche Verzerrung da vorliegt. Für das Overall Survival ist es ja relativ klar, dass je mehr Patienten in den Cross-over gehen, desto geringer der Unterschied zwischen den Armen wird, also eher zuungunsten von Pomalidomid. Ich habe das so verstanden, dass neben den Overall-Survival-Daten, die ja in der Nachbeobachtung weiter erhoben werden, auch Sicherheitsdaten noch weiter erhoben werden. Wenn das richtig ist, wäre meine Frage: Wie lange werden die erhoben, und wäre es möglicherweise denkbar, dass eine Verzerrung insofern da ist, dass es, weil die Patienten im Kontrollarm sozusagen durch Cross-over ebenfalls Pomalidomid erhalten, dann in dem Sinne nicht mehr vergleichbar wäre?

Eine Anmerkung habe ich noch zum offenen Studiendesign; das wurde ja schon ausführlich diskutiert. Dass es, wie Sie angesprochen hatten, ohnehin eine gewisse Teilentblindung gegeben hätte, insbesondere bei den Behandlungen wegen des typischen Nebenwirkungsspektrums, ist natürlich richtig. Aber das trifft auf klinische Studien ja häufiger zu. So ganz nachvollziehbar ist es aus unserer Sicht bisher noch nicht. Vielleicht könnten Sie noch etwas dazu sagen, warum es ethisch nicht vertretbar gewesen wäre, beispielsweise im Vergleichsarm Dummy-Injektionen subkutan zu geben. Notfallentblindungen sind ja ohnehin immer standardmäßig in klinischen Studien möglich. Wobei, wie gesagt – das wurde ja auch schon kurz angesprochen bezüglich des Overall Survival –, da vermutlich die Verzerrung nicht so groß sein sollte wie vielleicht bei anderen Endpunkten wie Lebensqualität usw.

Herr Schindler (Celgene): Kurz zur Nachbeobachtungszeit der Endpunkte nach Progression. Sicherheit wurde noch nachbeobachtet, allerdings nur für den Fall, dass kein Pomalidomid gegeben wurde. Sobald Pomalidomid gegeben wurde, wurden die Nebenwirkungen nicht mehr für den Kontrollarm dokumentiert. Nur für Patienten, die nicht sofort Pomalidomid bekommen haben, sind noch die Nebenwirkungen bis zu vier Wochen nachdokumentiert worden. Es sind also dadurch keine Pomalidomid-Nebenwirkungen im Kontrollarm dokumentiert. So viel zu den Nebenwirkungen.

Ich möchte noch eine kurze Anmerkung zu dem Punkt „Progressionsfreies Überleben“ und zum primären Endpunkt machen: Die Studie war für das Gesamtüberleben gepowert, und es wurde in einem hierarchischen Testverfahren getestet, sodass auch der Endpunkt „Gesamtüberleben“, der ja signifikant ist, hier die gleiche Güte hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Stross zur Verblindung oder Nichtverblindung.

Herr Dr. Stross (Celgene): Prinzipiell hätte man die Studie natürlich rein methodisch auch doppelverblindet durchführen können. Mir ist es aber sehr wichtig, dass wir uns vor Augen führen, dass es sich hierbei um ein Patientenkollektiv handelt, das in seinem Krankheitsverlauf sehr weit fortgeschrit-

ten ist, das bereits sehr viele Vortherapien durchgemacht hat. Da muss natürlich die Verantwortung einer Studie sein, auch die Sicherheit dieser Patienten bei der doch sehr schlechten Prognose zu gewährleisten. Insofern war hier eine Abwägung zwischen maximaler Ergebnissicherheit und Patientensicherheit notwendig. Es wurde dann in Absprache mit den Behörden und auch mit Myelom-Experten entschieden, hier die Patientensicherheit in den Vordergrund zu stellen und, wie ich bereits dargestellt hatte, bestimmte Maßnahmen zu ergreifen, um die Ergebnissicherheit trotzdem möglichst zu erhöhen, nämlich, wie gesagt, durch die verblindete Nachbewertung einiger Endpunkte und das Powern auf das Gesamtüberleben, was ja durch das offene Design nicht beeinflusst wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie haben eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur eine ganz kurze Anmerkung. Die Vortherapien wären ja nicht verblindet gewesen, sondern nur die Studientherapie. Es wäre also durchaus möglich gewesen, dort adäquat zu reagieren. Das nur als Anmerkung zu den ethischen Gründen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir lassen es einfach mal so stehen. Sie haben ja nachher noch die Möglichkeit, Stellung zu nehmen. – Frau Malack, bitte.

Frau Malack: Ich habe zwei Fragen. Zunächst aus Interesse: Die Begleitmedikation habe ich so explizit nicht gefunden. Deswegen frage ich noch mal nach. Die wurde, jedenfalls was Blutverdünnung betrifft, im Pomalidomid-Arm zu 100 Prozent mit Heparin, wie ich entnommen habe, durchgeführt. Meine Frage ist: Was und zu wie viel Prozent wurde im Kontrollarm gegeben? – Die andere Frage stelle ich danach.

Herr Dr. Stross (Celgene): Sie haben ganz recht: Die Antikoagulationstherapie war obligat im Interventionsarm. Allerdings gab es hier die Möglichkeit, mit niedrig dosiertem Heparin oder auch mit niedrig dosiertem ASS zu behandeln. Das waren die Möglichkeiten.

Im Kontrollarm sollte in dem Fall eine Antikoagulationstherapie gemacht werden, wenn die Patienten bereits ein thrombotisches Vorereignis in ihrer Krankengeschichte aufwiesen. 20 Prozent im Kontrollarm wurden so mit ASS behandelt.

Frau Malack: Wissen Sie, ob es Unterschiede gab, ob die Patienten mit ASS oder mit Heparin behandelt wurden?

Herr Dr. Stross (Celgene): Sie meinen jetzt, ob es bei den Patientencharakteristika Unterschiede gab? – Nein, die Entscheidung lag hier ganz klar beim Therapeuten, und der hat diese Entscheidung nach dem individuellen Risikoprofil des Patienten getroffen. Dazu habe ich keine weiteren Informationen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Malack, Ihre zweite Frage.

Frau Malack: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, beanspruchen Sie den Zusatznutzen bezüglich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur gleichbleibenden Lebensqualität. Haben Sie auch irgendwelche Indikationen für PFS und, wenn ja, als Surrogat für was?

Herr Dr. Stross (Celgene): Wir beanspruchen den Zusatznutzen natürlich nicht nur auf Basis des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität, sondern wir betrachten das Gesamtpaket. Zum einen ist uns sehr wichtig, dass man sich die Indikationen vor Augen führt. Die entsprechenden Patienten haben eben eine sehr schlechte weitere Prognose. Es gibt keine Standardtherapie für diese Patienten.

Herr Völkl hat die kurzen Überlebenszeiten nach der Refraktärität auf die vorhergehenden Standardtherapien bereits angesprochen. Das heißt, der therapeutische Bedarf bei dieser Patientengruppe ist sehr hoch. Wir sind natürlich erfreut gewesen, hier doch diesen massiven Überlebensvorteil bei Patienten zeigen zu können, die zum Teil schon auf zwei andere IMiDs sowie auf Bortezomib refraktär waren. Das sehen wir als ein sehr wichtiges Ergebnis.

Nach unserer Überzeugung ist aber auch der Vorteil, den wir bei Progression-free Survival und bei der progressionsfreien Zeit zeigen können, durchaus patientenrelevant. Wir sind uns bewusst, dass das durchaus diskussionswürdig sein kann. Aber unserer Meinung nach hat gerade in dieser doch sehr weit fortgeschrittenen schwierigen Therapiesituation eine Phase der Krankheitskontrolle sowohl für den Patienten wie auch für den Therapeuten einen immanenten Wert. Das liegt natürlich auch daran, dass in dieser Zeit die Symptome nicht weiter fortschreiten. Wir haben ja in unserem Dossier auch Daten angeführt, die zeigen, wie sich ein Progress auf Lebensqualität auswirkt, dass ein Progress das Risiko für Nierenversagen erhöht. Insofern sehen wir in der Vermeidung oder in der Verzögerung der Progression durchaus einen patientenrelevanten Nutzen.

Dasselbe gilt im Prinzip auch für die Ansprechrate. Auch die Senkung des M-Proteins hat einen Wert, weil es zum einen zeigt, dass eine Therapie wirkt. Zum anderen gibt es aber auch Untersuchungen – das ist eine Studie von Niesvizky et al. –, die zeigen, dass ein Patient, bei dem zum Beispiel ein minimales Ansprechen erreicht wird, eine signifikant bessere Prognose im Hinblick auf Overall Survival hat als ein Patient, bei dem nur eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht wird. Das kann man dann durchdeklinieren. Ein Patient mit partieller Remission hat wiederum eine signifikant bessere Prognose als einer mit minimalem Ansprechen usw. Insofern sehen wir auch hier einen patientenrelevanten Gewinn.

Nicht zu vergessen ist natürlich auch der Erhalt der Lebensqualität und das doch moderate, handhabbare und – hier darf ich die EMA zitieren – akzeptable Nebenwirkungsprofil von Pomalidomid, ohne das Ganze dann sozusagen absolut –, sodass wir hier für dieses insgesamt schwierige Patientenkollektiv einen erheblichen Zusatznutzen sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Malack?

Frau Malack: Aber klare Validierungsstudien auf bestimmte patientenrelevante Endpunkte haben Sie nicht vorgelegt?

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich bin da ganz bei Ihnen. Wir haben keine, und uns liegen auch keine sozusagen offiziellen Validierungen von progressionsfreiem Überleben oder Ansprechen vor, die dieses als Surrogatparameter möglich machen. Es ist unsere eigene Überzeugung, die in der wissenschaftlichen Gemeinschaft diskutiert und sicherlich auch vielfach geteilt wird, dass in dieser Situation progressionsfreie Zeit und Ansprechen patientenrelevant sind. Aber offizielle Validierungen dazu gibt es nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wir gehen jetzt in der Rednerliste weiter. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich bin von der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe und habe zwei Fragen zu den Bereichen Vergleichstherapie und Lebensqualität. Es wurde ja gerade sehr betont, dass es internationaler Standard sei und auch von internationalen Experten empfohlen werde, Dexamethason in Hochdosis zu verwenden. Ich habe mich allerdings gefragt, ob das so auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. In der DGHO-Leitlinie ist es nicht explizit als Option in dem Abschnitt

„Progress/Refraktäre Erkrankung/Rezidiv“ erwähnt. Wäre nicht eventuell doch, wie von der DGHO angeregt oder vorgeschlagen, ein Best-Supportive-Care-Ansatz mit der Möglichkeit eines Einsatzes antineoplastischer Substanzen nach Vorgabe des Arztes sinnvoller gewesen?

Die zweite Frage bezieht sich auf die Lebensqualität. Sie, Herr Stross, hatten ja gerade eben noch einmal ausführlich dargelegt, dass Sie einen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der PFS sehen. Das erscheint aus Patientensicht auch sehr plausibel. Ich hatte mich allerdings gefragt, wie Sie sich erklären, dass es sich in den Lebensqualitätsdaten dennoch nicht so sehr abbildet.

Herr Schindler (Celgene): Ich möchte mit dem zweiten Teil starten, also warum sich hier kein Unterschied in der Lebensqualität zeigt. Ich denke, man muss sehen, dass die Patienten im Kontrollarm vergleichsweise schnell ausscheiden. Von daher ist es vermutlich schwierig, einen signifikanten Vorteil zu zeigen. Aber in den ersten Zyklen sehen wir ganz klar Vorteile im Pomalidomid-Arm. Ich denke, die Frage ist so zu beantworten.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich setze das fort und beginne mit dem, was Sie noch einmal zur Vergleichstherapie ansprachen. Natürlich kann man in einer Situation, in der es keine Standardtherapie gibt, durchaus diskutieren, was man anwendet. Ich kann noch einmal wiederholen, dass wir uns da sehr viele Gedanken gemacht haben und uns auch mit internationalen Myelom-Experten sowie den Zulassungsbehörden sehr ausgiebig beraten haben. Natürlich sucht man in einer internationalen Studie auch den Nenner, der sich in den Leitlinien überwiegend findet, und das ist in dem Fall hoch dosiertes Dexamethason. Es ist von der Evidenz her unserer Ansicht nach die am besten abgebildete Therapiemöglichkeit für diese Patienten und auch eine, die eine sehr repräsentative Effektivität hat, wenn man sich die Daten zu anderen möglichen Kombinationen oder Regimesituationen anschaut.

Dann warfen Sie die Frage auf, warum es bei der Lebensqualität so wenig Unterschiede gibt. Wenn man sich die verschiedenen Datenpunkte anschaut – wir haben ja hier sehr viele Skalen und sehr viele Messzeitpunkte ausgewertet –, sieht man ganz klar, dass sich die signifikanten Verbesserungen, die wir unter Pomalidomid sehen, interessanterweise alle innerhalb der ersten paar Therapiezyklen zeigen, während Dexamethason ab Zyklus fünf und später die besseren Werte hat. Die mediane Behandlungszeit betrug ja vier Zyklen unter Pomalidomid. Insofern sehen wir es als sehr ermutigendes Zeichen, dass die positiven Werte für Pomalidomid quasi alle in diesen medianen Behandlungszeitraum fallen, während die positiven Werte für hoch dosiertes Dexamethason alle außerhalb der medianen Behandlungszeit des Dexamethasons liegen. Das heißt, wir schlussfolgern hier, dass es eine gewisse Gruppe von Patienten im Kontrollarm gab, die glücklicherweise sehr gut auf hoch dosiertes Dexamethason angesprochen haben; diese haben eben auch die paar wenigen Prozent der Ansprecher unter Hochdosis-Dexamethason ausgemacht und konnten dann tatsächlich über einen relativ langen Verlauf hier auch positive Werte zeigen.

Die Evidenz bei Lebensqualität ist aber in den ersten paar Zyklen am dichtesten; da ist auch die Adhärenz beim Ausfüllen der Fragebögen am höchsten. Genau in dieser Phase hat eben auch Pomalidomid die besten Ergebnisse erzielt. Wir haben uns ganz bewusst entschlossen, diese doch etwas heterogenen Daten vergleichsweise konservativ darzustellen und zu bewerten. Wir sehen auch, dass das in der wissenschaftlichen Gemeinschaft, in der Literatur, auf Kongressen durchaus positiver diskutiert wird, als wir es hier dargestellt haben. Aber wir haben das ganz bewusst gemacht, weil wir uns eben bewusst sind, dass die Daten etwas heterogen sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Noch eine Nachfrage, Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Zu der Vergleichstherapie war noch anzumerken, dass gar nicht alle Patienten auf alle sogenannten neuen Substanzen refraktär waren. Also man hätte da auch noch etwas mit einbeziehen können.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ein kurzer abschließender Kommentar. Alle Patienten der Studie waren refraktär. Sie hatten ein refraktäres multiples Myelom. Auch mussten alle Patienten gemäß Einschlusskriterien Bortezomib und Lenalidomid ausgeschöpft haben. Sie haben ganz recht, nicht alle dieser Patienten mussten refraktär sein auf Lenalidomid und Bortezomib gemäß der IMWG-Definition von Refraktärität, also Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen danach. Das war allerdings die überwiegende Mehrheit, etwa 90 Prozent. Die anderen Patienten waren entweder auf die beiden genannten Substanzen innerhalb von sechs Monaten nach Therapieende progredient, was gemäß den Empfehlungen der US-amerikanischen und europäischen Leitlinien dann eine wiederholte Therapie mit Bortezomib oder Lenalidomid als höchstwahrscheinlich unwirksam erscheinen lässt, oder sie waren eben nicht Ansprecher oder nur sehr schwache Ansprecher auf Bortezomib bei gleichzeitiger starker Polyneuropathie, also intolerant.

Insofern noch einmal zusammenfassend: Alle Patienten in der Studie hatten ein refraktäres Myelom und mussten Bortezomib und Lenalidomid ausgeschöpft haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Goldschmidt dazu? Dann würde ich Sie nämlich jetzt vorziehen. – Ich lese zuvor einmal die Rednerliste vor, die ich dann auch gerne schließen will, damit wir nicht redundante Diskussionen führen: Frau Teupen, Herr Ludwig, Frau Müller, Frau Nahnauer und Herr Professor Einsele. – Herr Goldschmidt, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich möchte gerne auf die Frage von Frau Holtkamp zu Hochdosis-Dexamethason antworten. Diese Definition geht – das zu sagen ist mir wichtig – auf die willkürliche Festlegung zurück, die vor 25 Jahren erfolgt ist, Dexamethason gegenüber der physiologischen Situation 40-fach überzudosieren. Meiner Ansicht nach ist Hochdosis auf diese einmalige Situation zu beziehen. Anders herum: 40 mg einmal pro Woche zu geben ist für mich auch eine Hochdosis-Dexamethason-Gabe. Als Kommentar: Die einzige Evidenz, die wir heute haben, was Hochdosis-Dexamethason ist, also vier Tage oder ein Tag, beruht auf dem Hinweis von einem Patienten, woraufhin eine Studie durchgeführt worden ist.

Abschließend: Für mich ist Hochdosis-Dexamethason aufgrund einer Festlegung so definiert, aber in der klinischen Praxis überhaupt nicht weitgehend oder abschließend untersucht. Meiner Ansicht nach ist da auch noch viel zu tun. Anders herum ist wiederholt betont worden, dass das die einzige Evidenz ist, die wir haben, und dass das mehrfach auch in Studien geprüft worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte. Dann Herr Ludwig und Frau Müller.

Frau Teupen: Nachdem Frau Holtkamp hier schon etwas zur Lebensqualität gefragt hat, möchte ich sagen: Erst einmal begrüßen wir es außerordentlich, dass Sie für die Lebensqualität viele Instrumente gewählt haben, die für uns durchaus sehr wichtig sind, auch als Teil von Patient-reported Outcomes. Ich frage nur noch einmal nach: Habe ich es richtig verstanden, dass drei Skalen zur Anfangstherapie signifikant waren, aber die vielen anderen nicht? Das wäre der eine Aspekt.

Dann haben Sie vorhin gesagt, dass der Progress ja quasi so etwas wie ein Prädiktor für die Lebensqualität ist. Das haben Sie im Modul auch ausgeführt. Können Sie dazu noch etwas sagen? Denn das ist doch ein ganz neuer Ansatz.

Herr Schindler (Celgene): Zu Ihrer ersten Frage nach den kurzfristigen Ergebnissen bei der Lebensqualität. Es ist so: Wir haben verschiedenste Modelle gerechnet, und wir haben auch alle im Modul dargelegt. Diese Aussage basiert auf Änderungen zur Baseline. Wir haben die Änderungen zur Baseline zu den jeweiligen Visiten für alle Skalen berechnet. Das sind insgesamt 20 Skalen über die drei Instrumente EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20. Bis zum fünften Zyklus gibt es 16-mal einen signifikanten Unterschied, und dieser ist 15-mal in Richtung von Pomalidomid. Nach dem fünften Zyklus gibt es dann signifikante Vorteile für Dexamethason, also für den Kontrollarm. Hierbei ist aber zu sagen, dass, wie vorhin schon erwähnt, sehr wenige Patienten dann noch im Kontrollarm sind; es sind nur noch 15 Patienten ab dem sechsten Zyklus. Dies zu den Ergebnissen.

Zum Einfluss des Progresses auf die Lebensqualität: Wir haben den Einfluss des Progresses auf die Lebensqualität untersucht und haben dabei einen signifikanten Einfluss auf einigen Skalen gefunden, die da waren: der EQ-5D und vom QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitszustand, Lebensqualität, soziale Funktion, psychische Funktion und auch Dyspnoe und Schmerz. Die Werte in diesen Skalen haben sich also nach Auftreten einer Progression signifikant verändert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich will zunächst einmal betonen, um hier nicht missverstanden zu werden, dass ich Pomalidomid als einen wichtigen Wirkstoff in der Erweiterung unserer therapeutischen Möglichkeiten sehe. Unsere Kritik bezieht sich konkret auf diese Studie und die Punkte, die dort noch unbeantwortet bleiben.

Ich will noch einige Anmerkungen machen. Herr Goldschmidt sprach von Overall Survival und den beeindruckenden fünf Monate Unterschied in einer Studie mit dieser Patientenzahl, die zwei zu eins randomisiert wurde; also waren weniger als 150 Patienten in der Kontrollgruppe. Ich wage zu bezweifeln, dass der sekundäre Endpunkt die Power aufweisen kann wie der primäre Endpunkt PFS. Aber dazu können sicherlich Biometriker hier im Raum noch fundiert Stellung beziehen.

Außerdem würde mich jetzt noch eine Auskunft des Herstellers interessieren. In der Publikation stand, dass die finale Analyse zum Überleben durchgeführt werden soll, nachdem 212 Patienten in beiden Therapiearmen gestorben sind. Bisher sind laut Publikation insgesamt 40 Patienten gestorben. Ich gehe also davon aus, dass die finale Analyse noch einige Zeit benötigt. Von daher würde ich die fünf Monate Überlebensvorteil in einer derartigen Situation mit größter Vorsicht beurteilen.

Zu Herrn Wörmann. Natürlich freuen wir uns alle darüber, wenn wir neue IMiDs haben, die weniger Polyneuropathie auslösen. Aber auch hier noch einmal – das sagte ich bereits in meiner ersten Stellungnahme –: Um mittel- und langfristig auftretende Nebenwirkungen beurteilen zu können, ist die mediane Beobachtungsdauer in den Zeiträumen, die hier jetzt genannt wurden, viel zu kurz. Wir haben in den letzten Jahren gerade bei dieser Substanzklasse einiges dazugelernt; ich erinnere an die weiter offene Diskussion der Zweitneoplasien nach Lenalidomid. Ich glaube, wir brauchen hier noch sehr viel mehr Zeit, um das abschließend beurteilen zu können. Generell ist es so, dass Zulassungsstudien hinsichtlich der Aussagekraft, was Nebenwirkungen angeht, begrenzt sind. Das ist hier, glaube ich, auch generell unbestritten.

Die Frage der Lebensqualität, die hier sehr ausführlich diskutiert wurde, bleibt für mich weiterhin ein bisschen nebulös; das muss ich ehrlich zugeben. Wenn die Daten so erfreulich waren, verstehe ich nicht, warum in der Publikation zu dieser Studie, die einen wirklich extrem umfangreichen Resultateteil hat, wie ich ihn ganz selten zu einer Studie gesehen habe, dieser Punkt überhaupt nicht angesprochen wurde. Wenn sie denn günstig wären, dann hätte man zumindest sagen können: Wir haben das und das, und wir werden das weiter beobachten. Also, da habe ich eine gewisse Skepsis, ob das

wirklich Punkte sind, die patientenrelevant sind. Darüber hinaus will ich auf Folgendes hinweisen: Es gibt 93 Zentren. Dass man diese ganzen Dinge, auch die supportiven Dinge, so standardisieren kann, dass man alle Zentren auf einer gleichen Qualität hat, wage ich zu bezweifeln.

Den letzten Punkt habe ich überhaupt nicht verstanden. Deswegen spreche ich ihn auch an. Sie bringen aus ethischen Gründen die Patientensicherheit ins Spiel bzw. in die Diskussion. Sie sagen, dass Patienten mit einer schweren Thrombopenie sowieso davon ausgeschlossen sind, Pomalidomid zu bekommen. Dass man einen Patienten im Vergleichsarm bei hoch dosiertem Dexamethason, was ich weiterhin nicht für korrekt halte, nicht mit Heparin behandeln kann, das erschließt sich mir als Kliniker überhaupt nicht. Ich sehe da auch die Patientensicherheit nicht wesentlich gefährdet. Das alles sind Patienten, die in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, die auch ohne Kombination Dexamethason/Pomalidomid ein erhöhtes Thromboserisiko haben. Mit einer entsprechend dosierten Prophylaxe wäre das ohne Weiteres möglich gewesen. Das hat aus meiner klinischen Sicht nichts mit Patientensicherheit zu tun.

Aus diesen Beweggründen halten wir Pomalidomid für eine wesentliche Bereicherung, aber den Zusatznutzen halten wir anhand dieser einen Studie – ich wiederhole: eine randomisierte kontrollierte Studie – zum jetzigen Zeitpunkt nicht für quantifizierbar. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Zu Herrn Ludwig Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Sie haben sehr viele Punkte angesprochen. Ich möchte zumindest zwei beantworten.

Power des primären und sekundären Endpunktes bezüglich OS: Primärer und sekundärer Endpunkt werden ja gerade dadurch definiert, wie die Studie gepowert wurde und ob die Endpunkte konfirmatorisch getestet wurden. Das bedeutet, auch für das Gesamtüberleben war die Studie gepowert, und auch dieses ist signifikant, was sozusagen in einem konfirmatorischen Testsetting zu sehen ist. Von daher hat es aus statistischer Sicht genau die gleiche Güte wie der primäre Endpunkt.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Können Sie kurz sagen, wann Sie die finale Analyse hinsichtlich Überleben erwarten, so wie es auch in der Studienpublikation erwähnt wurde?

Herr Schindler (Celgene): Die finale Analyse ist aus statistischer Sicht schon erfolgt. Diese war zum September. Sie war bereits hier schon signifikant. Neben der Septemberanalyse gibt es jetzt weitere Follow-up-Analysen – die lagen im März vor und auch auf dem ASH im Dezember –, die alle einen signifikanten Vorteil gezeigt haben. Aber aus statistischer Sicht war die finale konfirmatorische Auswertung bereits im September 2012.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Dann muss ich doch noch einmal nachhaken. Vielleicht schauen Sie einmal in die Publikation im *The Lancet Oncology*; denn dort steht klipp und klar, dass die finale Analyse hinsichtlich Überleben nach 212 Todesfällen in beiden Therapiearmen zu erfolgen hat. Die Todesfälle sind sicherlich derzeit, Gott sei Dank, bei weitem nicht erreicht.

Herr Schindler (Celgene): Diese 212 Todesfälle waren als Punkt für die finale Analyse geplant. Dadurch, dass bei der Interimsanalyse bereits statistisch gesprochen die O'Brien-Fleming-Grenze erreicht wurde, ist dies bereits zur Interimsanalyse konfirmatorisch gezeigt. Dadurch wird keine finale Analyse benötigt. Ich gebe zu, das ist jetzt nur statistisch gesprochen. Natürlich werden die weiteren Analysen trotzdem durchgeführt. Sie wurden im März und auch im November durchgeführt und haben die Ergebnisse bestätigt. Aber die finale Analyse ist deswegen schon die Interimsanalyse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schindler. – Frau Müller, Frau Nahnauer, Herr Professor Einsele, Frau Weisel. Dann würde ich einen Cut machen. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kurze Frage, weil bezüglich der Vergleichstherapie darauf rekurriert wurde, dass die DGHO in der Stellungnahme gesagt habe, dass sozusagen Physician's Choice vorzuziehen gewesen wäre. Ich habe aber Sie, Herr Professor Wörmann, so verstanden, dass durchaus auch das hoch dosierte Dexamethason eine klinisch valide Vergleichstherapie wäre. Können Sie vielleicht noch ganz kurz etwas dazu sagen?

Noch einmal zur Lebensqualität: Es wurde ja lange darüber diskutiert, ob man möglicherweise einen Unterschied sehen würde und, wenn ja, zu welchem Zeitpunkt usw. Bei onkologischen Therapien ist ja eigentlich – vielleicht können sich die Experten dazu kurz äußern – normalerweise das Problem, dass man oft einen kleinen Überlebensvorteil mit mehr Nebenwirkungen, schlechterer Lebensqualität usw. erkauft. Hier haben wir ja einen doch relativ großen – ich will jetzt keine formalen Kriterien nennen – Überlebensvorteil und sehen zumindest, wenn man das als valide betrachtet, was hier, denke ich, von vielen vertreten wurde, keine Verschlechterung der Lebensqualität. Ich möchte nur noch einmal festhalten, dass ein Patient, wenn er vielleicht ein bisschen länger oder gar doppelt so lange lebt mit einer gleichbleibenden Lebensqualität, das möglicherweise durchaus als Vorteil betrachten könnte.

Dann habe ich noch eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Hier wurde nur ganz kurz das teratogene Risiko thematisiert. Dazu gibt es ja jetzt auch einen aktuellen Rote-Hand-Brief. Sie haben angekündigt, dass Sie nichtinterventionelle Studien machen werden, auch zur Adhärenz bei Schwangerschaftsverhütungsprogrammen. Meine Frage ist: Ist da auch irgendetwas für Männer geplant? Denn da besteht ja durchaus auch ein gewisses Risiko. Ist irgendetwas geplant, um zu sehen, ob da auch entsprechende Barrieremethoden verwendet werden? Es gibt ja hier in Tierversuchen das teratogene Risiko zumindest analog zu Thalidomid.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. – Zunächst Herr Wörmann zur zVT.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will mich nicht zu sehr an dieser Vergleichstherapie festbeißen, weil keine Vergleichstherapie einen Overall-Survival-Vorteil in dieser Situation gezeigt hat. Das heißt, egal, was man genommen hätte, es hätte den Endpunkt der Studie nicht kritisch beeinflusst. Wir hatten gesagt, ein anderer Endpunkt, Best Supportive Care, wäre besser. Es würde die Nebenwirkungen vielleicht beeinflussen, aber das, worum es hier geht, ist durch keine andere Vergleichstherapie beeinflussbar. Insofern ist es, glaube ich, interessant, das zu diskutieren, beeinflusst aber nicht Ihre Endentscheidung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Stross zu den Fragen an den pU zu den Männern etc. Bitte schön.

Herr Dr. Stross (Celgene): Bezüglich unseres Programms zur Minimierung des Teratogenitätsrisikos ist zu sagen, dass sich dieses auch an männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen richtet. Das heißt, auch diese Patienten müssen entsprechend gewisser Richtlinien aufgeklärt werden und sind quasi dazu verpflichtet, Kondome zu benutzen, wenn sie Geschlechtsverkehr mit einer gebärfähigen Partnerin haben. Insofern kann ich nur sagen: Das Risikominimierungsprogramm richtet sich in dieser Hinsicht genauso an männliche Patienten wie an weibliche Patienten. Im Rahmen des Registers und der weiteren Studien wird das natürlich auch genauso gehandhabt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das wird auch entsprechend überprüft?

(Lachen)

– Ich frage nur, weil es bei Frauen überprüft und ansonsten häufig vergessen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das wann wie oft? – Herr Stross, zur Überprüfung.

Herr Dr. Stross (Celgene): Über die Details der Überprüfung möchte ich mich jetzt nicht auslassen. Aber sagen wir mal: Es wird auf jeden Fall dokumentiert. Die Patienten müssen auch ein Schriftstück unterschreiben, dass sie aufgeklärt wurden. Wir gehen jetzt als Firma nicht in die Schlafzimmer und gucken uns das im Detail an. Aber es wird auf jeden Fall alles dokumentiert, und die Aufklärung erfolgt anhand von Richtlinien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir wollen das auch nicht vertiefen, weil wir ja noch mehrere Anhörungen haben. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Meine Bemerkung hat sich durch die Ausführungen von Herrn Ludwig fast erübrigt. Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass Pomalidomid strukturverwandt zu Thalidomid ist. Insofern muss man einmal abwarten, was dann tatsächlich der Stellenwert in der Langzeitbeobachtung ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nahnauer. – Herr Professor Einsele und Frau Weisel. Dann hätten wir die Rednerliste abgearbeitet.

Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg): Ich möchte gerne noch eine Lanze für das progressionsfreie Überleben brechen. Es handelt sich ja um weit fortgeschrittene Patienten. Der Progress wird laborchemisch definiert; das ist richtig. Aber bei diesen fortgeschrittenen Patienten kommt es nach Dokumentation des laborchemischen Progresses häufig sehr rasch zum Auftreten von Nebenwirkungen, sehr rasch kann sich die Nierenfunktion bei diesen Patienten verschlechtern, sehr rasch die Infektionsanfälligkeit erhöhen, es können Knochenschmerzen auftreten, es können sich extra-myeloische Manifestationen dokumentieren, sodass das für den Patienten sowohl in seiner Situation als auch psychologisch eine erhebliche Belastung darstellt. Von daher sehe ich das progressionsfreie Überleben gerade für dieses Patientenkollektiv als sehr wichtig an.

Dann wurde die Frage aufgeworfen, ob sich die Patienten die Verlängerungen im Overall Survival mit erheblichen Nebenwirkungen erkaufen. Dazu sei jetzt einmal aus der Arbeit referiert: In den beiden Studienarmen sind die Nebenwirkungen sehr vergleichbar, die Abbruchrate ist praktisch identisch, die Zahl schwerer Infektionen ist praktisch unverändert, und auch der Verbrauch an Medikamenten zur Infektkontrolle ist absolut vergleichbar. Von daher noch einmal die Bestätigung: Der Vorteil im Overall Survival wird nicht durch vermehrte Nebenwirkungen im Interventionsarm erkaufte. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Weisel als letzte Rednerin.

Frau Dr. Weisel (Universitätsklinikum Tübingen): Vielen herzlichen Dank, Herr Vorsitzender. – Ganz kurz zur Nachbeobachtung. Wir sind selbstverständlich als Investigatoren verpflichtet, eventuelle sekundäre Primärmalignome als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über den Zeitraum von fünf Jahren zu melden. Die sind von dieser 28-Tage-Frist ausgenommen.

Weiterhin möchte ich die Ausführungen von Herrn Professor Einsele zu Nebenwirkungen noch einmal nachhaltig unterstützen.

Auch möchte ich auf ein Ergebnis der französischen Studiengruppe hinweisen, die in einer ganz ähnlichen Indikation Pomalidomid/Dexamethason eingesetzt hat. Hier hat man die Zeit bis zur Progression unter der letzten vorangegangenen Therapie im Vergleich zu der Zeit bis zur Progression unter Pomalidomid/Dexamethason ausgewertet. Wir wissen sehr genau, dass diese bei Myelomen normal sehr konstant von Linie zu Linie abnimmt. In der IFM 2009-02-Studie konnte hingegen gezeigt werden, dass die Zeit bis zur Progression unter Pomalidomid signifikant länger war als unter der letzten vorangegangenen Therapielinie, bei den Patienten, die unter beiden angesprochen haben, hat sie sich unter Pomalidomid sogar mehr als verdoppelt. Das zeigt, wie wichtig der Zusatznutzen dieser Substanz für diese Patientenpopulation im klinischen Alltag ist. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Weisel. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, ein kurzes Fazit zu ziehen, wobei ich ganz herzlich darum bitte, Herr Völkl, nicht noch einmal alles zu wiederholen. Wir haben es ja schon drei Mal durchgekaut.

Herr Völkl (Celgene): Ich kürze ab. – Vielen Dank für die Möglichkeit zu einem abschließenden Statement. Wir hoffen, mit unseren Ausführungen für den G-BA und die Bänke relevante Antworten und Informationen zur Verfügung gestellt zu haben.

Zusammenfassend möchte ich noch einmal bemerken, dass wir in der zugelassenen Indikation von Pomalidomid einen hohen Behandlungsbedarf sehen. Primäres Behandlungsziel ist die Kontrolle der fortgeschrittenen Erkrankung und damit einhergehend die Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und Vermeidung von zusätzlichem Schaden für den Patienten durch ein akzeptables und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil. Vor dem Hintergrund der eingangs geschilderten schlechten Prognose für Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid bereits erhalten haben, stellen die in unserer Studie gezeigten fünf Monate gewonnene Lebenszeit nach unserer Überzeugung eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, auch angesichts dessen, dass zum ersten Mal für dieses Patientenkollektiv eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erzielt werden konnte. Wichtig ist auch, dass alle untersuchten Subgruppen im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Pomalidomid profitierten.

In der Gesamtbetrachtung entspricht das Ausmaß des Überlebensvorteils bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil und gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität aus unserer Sicht den Anforderungen der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese abschließenden Worte. – Ich bedanke mich für eine sehr spannende und, wie ich glaube, auch sehr instruktive Diskussion, in der wir die offenen Fragestellungen wirklich noch einmal sehr intensiv diskutieren konnten. Wir werden das jetzt alles abzuwägen haben und dann unsere Entscheidung treffen.

Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Tag noch und einen guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11.33 Uhr