



Mündliche Anhörung

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

hier: Daratumumab (D-812)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. August 2022
von 10:00 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Heck

Frau Dr. Leonie Penner

Herr Dr. Blees

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

Frau Dr. Bühler

Frau Land

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH:**

Frau Schröpfer

Herr Dr. Petschulies

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

Frau Dr. Kausche

Herr Dr. Lechner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

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

Herr Dr. Bopp

Frau Adad

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Prof. Dr. Knop

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Jürgen Spehn

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. Wir beginnen pünktlich, weil wir heute neun Anhörungen haben und versuchen müssen, die Zeiten einzuhalten. Wir beginnen mit Daratumumab nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Stemline Therapeutics Switzerland, Takeda, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, die German-speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir stellen wegen des Wortprotokolls zunächst wieder die Anwesenheit fest. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag sind anwesend Herr Dr. Sindern, Frau Heck, Frau Dr. Penner und Herr Dr. Blees, für die DGHO Herr Professor Wörmann, Frau Professor Weisel, Herr Professor Knop, für die AkdÄ Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Spehn, für Bristol-Myers Squibb Frau Bühler und Frau Land, für Takeda Frau Schröpfer und Herr Dr. Petschulies, für Stemline Therapeutics Switzerland Frau Dr. Kausche und Herr Dr. Lechner, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, für GlaxoSmithKline Herr Bopp und Frau Adad und für den vfa Herr Dr. Rasch.

Ich erteile zunächst – ich vermute, Sie machen das – Herrn Dr. Sindern das Wort, um aus seiner Sicht auf die maßgeblichen Punkte einzugehen. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Herr Dr. Sindern, Sie dürfen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren. Bevor ich die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte anspreche, möchte ich uns kurz vorstellen. In der Abteilung Marktzugang für das Dossier zuständig sind Frau Alina Heck sowie Frau Dr. Leonie Penner, in der Medizinabteilung verantwortlich für Daratumumab ist Herr Dr. Andreas Blees. Mein Name ist Jörn Sindern, zuständig für den Bereich der Nutzenbewertung in der Abteilung Marktzugang bei Janssen.

Daratumumab bei Patienten mit multiplem Myelom und mindestens einer vorherigen Therapie in der Kombination mit Lenalidomid bzw. Bortezomib und Dexamethason wurde bereits 2017 nutzenbewertet. Für die Studien POLLUX und CASTOR liegen jetzt die finalen Datenschnitte mit einer Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren vor. Während in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit seit dem Datenschnitt aus dem Jahr 2017 vergleichsweise wenige neue Ereignisse dazugekommen sind, beruht die Aussage für den Endpunkt Gesamtüberleben jetzt auf 58 Prozent der Patienten mit Ereignis für die Studie POLLUX bzw. 64 Prozent mit Ereignis für die Studie CASTOR. In beiden Studien wurden die Mediane in jeweils beiden Armen erreicht.

Es ist aus unserer Sicht das wichtigste Ergebnis, dass die finalen Analysen die Reduktion des Risikos zu versterben bestätigen, jetzt aber mit einer Bestätigung aus einer medianen Nachbeobachtungszeit von über sechs Jahren. Unter der Therapie mit Daratumumab und Lenalidomid wurde das mediane Gesamtüberleben 16 Monate später erreicht, unter Daratumumab mit Bortezomib sind es elf Monate später. Aus unserer Sicht ergibt sich daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen für die gesamte Population.

Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu einem anderen Bild und sieht einen beträchtlichen Zusatznutzen lediglich bei Patienten in den

Stadien ISS II und III, jedoch für Patienten im ISS-Stadium I nur einen geringen Zusatznutzen. In der Metaanalyse des IQWiG ist eine signifikante Subgruppeninteraktion im Endpunkt schwere UE Grad ≥ 3 durch das Merkmal ISS-Stadium aufgetreten. Die Unterteilung der Population hält das IQWiG für erforderlich, weil es von einer Effektmodifikation ausgeht. Die Frage, ob hier tatsächlich eine Effektmodifikation anzunehmen ist oder ein Zufallsbefund vorliegt, ist aus unserer Sicht heute in der Anhörung der wichtigste Punkt.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme begründet, warum wir nicht von einer tatsächlichen Modifizierung der unter der Therapie mit Daratumumab verursachten Nebenwirkungen größer oder gleich Grad 3 und damit von einer tatsächlich vorliegenden Effektmodifikation ausgehen. Für diese Einschätzung spricht, dass aus klinischer Sicht kein Zusammenhang zwischen dem ISS-Stadium und dem Auftreten von Nebenwirkungen bekannt ist. Es wäre zu erwarten, dass sich die Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte oder Endpunktkategorien zeigt. Das ist nicht der Fall. Die Einzelauswertungen der Studien CASTOR und POLLUX zeigen die signifikante Subgruppeninteraktion im Endpunkt schwere UE durch das Merkmal ISS nicht. Diese zeigt sich nur in der Metaanalyse in der Nutzenbewertung. Insgesamt liegt keine biologische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation vor, sodass aus unserer Sicht von einem Zufallsbefund auszugehen ist. Infolge dessen ist aus unserer Sicht eine Unterteilung der Population nach ISS-Stadium für die Nutzenbewertung nicht sachgerecht, und der Zusatznutzen kann daher für die Gesamtpopulation abgeleitet werden.

Aufgrund der Evidenz aus zwei Langzeit-RCTs besteht eine hohe Aussagesicherheit, die sich insbesondere aus den deutlich konkludenten Effekten im Endpunkt Gesamtüberleben ergibt. Wir haben im Dossier dargestellt, dass wir eine qualitative Zusammenfassung der Studien für möglich und sinnvoll halten. Eine darüber hinausgehende metaanalytische Zusammenfassung ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht, worauf ich zum Abschluss eingehen möchte.

Bevor eine Metaanalyse durchgeführt wird, muss zunächst überlegt werden, ob inhaltliche Gründe gegen eine gemeinsame Effektschätzung der Studien sprechen. Inhaltliche Gründe sind hier klinische Gründe, die sich aus der Wahl von Lenalidomid oder Bortezomib ergeben. Das sind zum Beispiel Unterschiede in Therapiedauern, Vortherapien, Refraktäritätsmustern und Nebenwirkungsprofilen. Die Patienten in den Studien CASTOR und POLLUX finden sich – so kann man es zusammenfassen – auf unterschiedlichen Therapiepfaden. Es handelt sich um ein gemeinsames Anwendungsgebiet, da in beiden Studien Patienten mit multiplen Myelom in der Rezidivsituation nach mindestens einer Vortherapie untersucht werden. Daher haben die Patienten viele Gemeinsamkeiten. Aber obwohl es sich bei CASTOR und POLLUX um Zwillingsstudien im gleichen Therapiegebiet handelt, kann man jedoch nicht den Gedanken sagen, dass man diese Patienten zufällig der einen oder anderen Studie zuordnen könnte, da sich die Patienten, wie gesagt, auf unterschiedlichen Therapiepfaden befinden. Genau diese Annahme aber macht man, wenn man ein Modell mit festen Effekten rechnet.

Um diesem Sachverhalt gerecht zu werden, ist aus unserer Sicht die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse einer Metaanalyse vorzuziehen. Im Einklang mit dem IQWiG sehen auch wir die Aussagesicherheit in Form eines Belegs, auch wenn für die Berechnung einer Metaanalyse mit festen Effekten aus unserer Sicht die hinreichende Vergleichbarkeit der Studien fehlt. Wir sehen den Beleg für den beträchtlichen Zusatznutzen durch die Bestätigung der starken Effekte auf das Gesamtüberleben aus der qualitativen Zusammenfassung aus beiden Studien in der Langzeitbeobachtung aus sechs Jahren begründet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Sindern. Sie haben den entscheidenden Punkt angesprochen: Effektmodifikation oder Zufallsbefund. Deshalb meine erste Frage an die Fachgesellschaften, weil das in der Tat die entscheidende Frage ist, über die wir heute diskutieren müssen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen durchgängig auf eine fehlende Rationale und fehlende klinische Relevanz hingewiesen, die diese unterschiedliche

Bewertung, wie sie das IQWiG vorgenommen hat, für Sie jedenfalls fraglich erscheinen lässt. Sie sehen die Aussagekraft als sehr kritisch an. Deshalb würde mich interessieren, welche Bedeutung die adressierten Unterschiede bislang in der klinischen Praxis im vorliegenden Anwendungsgebiet hatten. Wir haben das schon seit einigen Jahren in der klinischen Praxis, sodass sich hieraus vielleicht doch einiges ergeben könnte. – Herr Wörmann hat sich als erster gemeldet, danach Frau Weisel und Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben eine etwas andere Einschätzung, als es der pharmazeutische Unternehmer eben präsentiert hat, aber nicht in zentralen Punkten. Der wichtigste Punkt für uns ist hier, dass wir eine erfreuliche Luxussituation haben. Wir machen im Grunde eine späte Nutzenbewertung nach fünf Jahren, und wir haben zwei randomisierte gute Phase-III-Studien vorliegen. Das ist fast eine Traumsituation. Insofern ist es ein wichtiger Punkt, dass diese Nachhaltigkeit der Ergebnisse von hoher Relevanz ist.

Ganz konkret: Die biologische Rationale wäre von uns eigentlich umgedreht gewesen. Wir hätten eher erwartet, dass Patienten in einer schlechten Myelom-Situation mehr Nebenwirkungen haben, weil sie in einem schlechteren Ausgangszustand sind. Wir haben das bei hämatologischer Toxizität öfter diskutiert, wenn das Knochenmark schon intensiv betroffen ist, dass dann der Eindruck entsteht, als würde das neue Medikament auch diese Nebenwirkung verstärken und die Erholungsphase verzögert. Wir sehen hier genau das Gegenteil. – Das wäre der erste Punkt bezüglich der biologischen Rationale.

Der zweite Punkt ist: Uns – und das ist die große Gruppe der Myelom-Experten, die hier gut vertreten ist – ist keine andere Medikamentenstudie bekannt, in der dieser Effekt beschrieben worden wäre. Das spricht für uns auch eher für einen Zufallsbefund. Frau Weisel hat das in unserer Vordiskussion sehr differenziert kommentiert, vielleicht kann sie das noch ausführen. Aber das sind unsere zentralen Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Weisel, danach Herr Professor Mühlbauer.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): In Ergänzung zu Herrn Wörmann: Wir wissen auch aus der Covid-Pandemie, gerade aus der ersten Welle, zum Verlauf zum Beispiel dieser schweren Infektionen mit der Alpha-Variante bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, dass die Patienten, die am wenigsten gefährdet waren, die mit einer kontrollierten Myelomerkrankung waren. Wir sind immer davon ausgegangen, dass Patienten gerade in Niedrigrisikosituationen besser und länger ansprechen und daher durch eine kontrollierte Myelomerkrankung geringer immunsupprimiert sind. Dafür sprechen eigentlich alle Daten.

Man muss auch sagen, dass Patienten, die sehr gut kontrolliert sind, sehr lange auf Dauertherapien verbleiben, verbleiben dürfen, und länger Zeit haben, ein gewisses Nebenwirkungsspektrum zu akquirieren, weil das in Studien regelhaft bis Tag 28 nach der letzten Studienmedikationsgabe dokumentiert wird. Grundsätzlich aus der klinischen Sicht: Wir haben Anti-CD38-Antikörper schon einige Jahre im Alltag. Man muss sagen – ich glaube, da darf ich für alle sprechen –, dass wir im klinischen Alltag nie den konkreten Hinweis darauf hatten, dass Patienten in Niedrigrisikosituationen mehr Komplikationen akquirieren.

Grundsätzlich, glaube ich, können wir sagen, dass die Anti-CD38-Antikörper-gerichteten Therapeutika in der Myelomtherapie in der Prognose der Patienten ein großer Schritt nach vorn waren. Auch wenn wir sie jetzt regelhaft in der ersten Therapielinie einsetzen, sind diese Patienten im Moment Gott sei Dank in der Regel noch nicht so progredient, sodass wir für die Patienten, die gerade progredient sind, immer versuchen, zum frühestmöglichen Zeitpunkt aufgrund der Gesamtüberlebensvorteile die Anti-CD38-Antikörper-Therapie in das Therapieprinzip zu integrieren. Wir würden umgekehrt nie einem Patienten das aufgrund der Ergebnisse verwehren wollen, die wir mit der Langzeitbeobachtung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Mühlbauer und danach Herrn Blindzellner.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Morgen in die Runde! Wir haben tatsächlich einmal die Situation, dass sich die Fachgesellschaften ziemlich einig sind. Die AkdÄ sieht ebenfalls das Argument mit den Subgruppen nach ISS-Stadien eher gering vertretbar. Uns fehlt, sagen wir einmal, die pharmakologisch-pathophysiologische Plausibilität, und methodisch ist es eine sehr hohe Anzahl von Subgruppenanalysen. Also sagt auch die AkdÄ – da war sich die Expertenrunde einig – relativ geringe Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse. Ich glaube, da sind wir uns in den Fachgesellschaften sehr einig.

Ich möchte eher, wenn wir uns in diesem Punkt – ich möchte der Diskussion nicht vorgreifen – relativ einig gezeigt haben, darauf hinweisen, dass die AkdÄ in der Belegstärke einen Diskussionspunkt findet, also nicht nur in der Subgruppenanalyse, da sind wir uns offensichtlich einig. Auf der einen Seite muss man sagen, bei einem offenen Design hat man ein gewisses Verzerrungspotenzial für die Morbidität und die Nebenwirkungen. Aber was uns in der Fachgruppe, in der wir das diskutiert haben, umgetrieben hat, war eigentlich ein anderes Thema. Das ist die Frage der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsstandard. Da ist die Frage: Ist die Vergleichstherapie tatsächlich die adäquate gewesen? Wir sind uns ziemlich einig, dass das zum heutigen Zeitpunkt nicht stimmt.

Wenn Sie einverstanden wären, lieber Herr Professor Hecken, würde ich das Wort gern an den Kliniker unter uns, an Herrn Dr. Spehn, übergeben, der dieses Thema etwas ausführen würde, was eigentlich der Versorgungsstandard ist. Ich möchte aber der Diskussion nicht vorgreifen, wenn zur Subgruppenanalyse, also ISS-Differenzierung, noch Diskussionsbedarf besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Herr Spehn kann das sofort machen, dann haben wir das auf dem Tisch. Danach Herr Blindzellner, Frau Müller und dann können wir das gesammelt diskutieren. – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nur kurz, um das zusammenzufassen: Ergänzend zur Frage der Subgruppen: In der Rechnung fällt auf, dass die Effekte zwischen den Gruppen gleichgerichtet waren. Es war für die Patienten im Stadium I eine Hazard Ratio von 1,7, Stadium II 1,1 und 1,3. Das ist ein zusätzliches Argument dafür, dass auf diese Subgruppenanalyse schwer eine Entscheidung zu bauen ist.

Zu der Übertragbarkeit auf die deutschen Versorgungsverhältnisse fallen zwei Dinge auf. Einmal – das wurde schon diskutiert – wird ein Triple mit einem Doublet verglichen, was seit etwa vier, fünf Jahren nicht mehr der Standard ist. Zum Zeitpunkt der Studienrekrutierung war allerdings ein Doublet noch zulässig. Die heutige Versorgungssituation ist so, dass im ersten, zweiten und eventuell auch im dritten Rezidiv ein Triplet gegeben wird. Dadurch besteht eine gewisse Einschränkung der Aussagekraft.

Das Zweite, was uns auffiel, ist, dass nur 60 Prozent der Patienten aus der Kontrollgruppe in der Folgetherapie trotz einer sehr langen Nachbeobachtungszeit von fast sieben Jahren Daratumumab erhielten. Das erscheint uns zu gering und erzeugt möglicherweise eine Unsicherheit in der Bewertung der Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. Wir haben auch nach anderen, jetzt teuren Folgetherapien geschaut. Für Elotuzumab fanden wir in der Folgetherapie von Patienten aus der Kontrollgruppe keine Angaben, Carfilzomib etwa 30 Prozent der Patienten. Von daher fänden wir es vielleicht lohnend, wenn eine Post-hoc-Analyse des Überlebens für Kontrollgruppenpatienten nach dem Merkmal Daratumumab Folgetherapie ja oder nein gemacht würde. Weil die Daratumumab-Therapie nur bei 60 Prozent der Kontrollarmpatienten gegeben wurde, sehen wir eine gewisse Unsicherheit in der Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Jetzt habe ich Herrn Blindzellner, Frau Müller und Herrn Sindern.

Herr Blindzellner: Ich wollte eigentlich genau das fragen, was Herr Spehn gerade ausgeführt hat. Aber vielleicht kann ich die Position von Herrn Spehn an die Vertreter der

Fachgesellschaften weitergeben, ob sie das im Hinblick auf die Folgetherapien in der Studie ähnlich sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Die erste Anmerkung, die Herr Spehn machte, ist richtig. Man bezieht sich bei solchen Dingen bei abgeschlossenen Protokollen immer auf die Gemengelage zum Zeitpunkt nicht einmal der Rekrutierung, sondern des Studiendesigns. Das heißt, man überlegt sich: Wie sieht der Markt aus? Welche Ideen gibt es zum Zeitpunkt des Studiendesigns? Worauf hat man Zugriff? Dementsprechend wird das Protokoll gestaltet. Ich glaube, man muss irgendwo einpreisen, dass sich der Fortschritt – wir sprechen jetzt von Nachbeobachtungszeiten von sechs Jahren – verändert und sich das immer darauf bezieht, welchen Bezugspunkt man hatte.

Zweiter Punkt, 60 Prozent Daratumumab: Ich glaube, da müsste man noch einmal im Detail schauen. Das war eine internationale Studie. Wir haben selbst in Europa heute noch die Situation, dass beispielsweise der Zugriff auf Pomalidomid, Carfilzomib und erst recht auf die Anti-CD38-Antikörper extrem heterogen ist. Das heißt, auch hier ist die Frage der Zugänglichkeit sehr wichtig. Man wird keine hundertprozentige Abdeckung haben, weil man einen Markt hat, der sehr heterogen ist und für viele der Patientinnen und Patienten jetzt Daratumumab sicher nicht zur Verfügung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knop. – Jetzt Frau Weisel und danach Herr Mühlbauer.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich stimme dem zu. In der Diskussion mit unseren Kollegen global erfahren wir immer, dass, wenn Patienten aus Studien ausscheiden, fehlen Patienten, obwohl vielleicht, wenn die Zulassung vorliegt, in der klinischen Praxis das eine oder andere Medikament nicht bereitgestellt werden kann. Elotuzumab ist nur in sehr wenigen Ländern verfügbar, aber das wissen die Vertreter der pharmazeutischen Industrie sicherlich wesentlich besser, als wir das aus der Diskussion kennen. Grundsätzlich muss man sagen: Was wir definitiv aus Studien wissen, ist, dass wir beim Myelom nie nachholen können, was wir verpassen. Wir wissen, dass etwa ein Drittel der Patienten die nächste Therapielinie oft aus unterschiedlichen Gründen nicht mehr bekommen kann. Insofern sehen wir im klinischen Alltag immer die Notwendigkeit, das, was in dieser Linie evidenzbasiert das Beste für den Patienten ist, einzusetzen und nicht aufzubewahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Mühlbauer, danach Frau Dr. Penner vom pU, ich nehme an, auch dazu. Herr Sindern, wenn Sie auch zu diesem Komplex etwas sagen möchten, können Sie dies tun. Ansonsten würde ich Herrn Blindzellner fragen, ob seine Frage beantwortet ist. Danach wäre Frau Müller an der Reihe. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank. – Ich möchte den Vorrednern erneut zustimmen, insbesondere dem, was Frau Weisel und Herr Knop gesagt haben und was Herr Spehn angeregt hat. Interessant wäre eine Subgruppenanalyse nach den Folgetherapien. Das haben wir nicht, und ich weiß nicht, ob wir das bekommen könnten, ob das die Datenlage hergibt. Wir haben indirekt einen Hinweis auf diese – sagen wir – etwas unklare Situation der Folgetherapien. Das ist die Subgruppenanalyse nach Regionen, die wir sowohl für POLLUX als auch für CASTOR haben. Das ist immer im Modul 4, für das eine auf Seite 1 707 und das andere auf Seite 2 618. Da ist es entsprechend der Subgruppenanalyse nach Regionen gemacht. Das finden wir ein ziemlich heterogenes Bild. Für die POLLUX finden wir einen geringeren Benefit in Westeuropa, USA, Kanada als in Asien und anderen Regionen. In CASTOR finden wir genau das Gegenteil. Das heißt also, das ist ein relativ heterogenes Bild, sodass wir eine Subgruppenanalyse begrüßen würden.

Ich bezweifle etwas, ob sich das aus dem Datenmaterial herstellen lässt. Das wäre eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Aber das war letztendlich die Unschärfe unserer

Argumentation, der Argumentation der AkdÄ, dass wir gesagt haben, wir müssen zum heutigen Zeitpunkt den Zusatznutzen im Vergleich zum Versorgungsstandard, zum Versorgungsalltag darstellen. Deshalb haben wir gesagt, wir sehen als AkdÄ keinen Beleg, sondern einen Hinweis. Dementsprechend müsste man weitere Daten erzeugen, um eine Belegstärke zu erreichen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Penner, Herrn Sindern, wenn er dazu etwas sagen möchte, danach Frau Nink vom IQWiG. Dann machen wir mit Herrn Blindzellner, Frau Müller und Frau Heck weiter.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Herr Professor Hecken, wenn Sie erlauben, würde ich beginnen und dann meine Kollegin übernehmen. Ich beginne mit der ersten Aussage von Herrn Dr. Spehn, was den Vergleich zur Zweifachkombination angeht. Auf der Grundlage der beiden Studien, um die es heute geht, ist Daratumumab in den Kombinationen der Dreifachkombination in den Leitlinien Standard geworden. Das ist auch Gegenstand der ersten Nutzenbewertung gewesen. Die Frage heute ist, ob sich der Zusatznutzen im Gesamtüberleben, der in der ersten Nutzenbewertung gezeigt wurde, auch in der Langzeitbeobachtung erweist. Deshalb ist dieser Vergleich, den wir jetzt haben, genau der richtige; denn es geht um die Frage, ob sich das in der Langzeitbeobachtung bestätigt.

Wir hatten, glaube ich, zwei Themenkomplexe. Das eine war die Folgetherapie und das andere die Frage, ob es regionale Unterschiede gibt. Zum Thema Folgetherapie würde ich jetzt gern an Frau Penner übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Penner, bitte.

Frau Dr. Penner (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Ich möchte gern darauf eingehen, dass wir grundsätzlich über alle Folgetherapien hinweg ein einheitliches Bild in den beiden Studien sehen. Über alle Folgetherapien hinweg kamen in der Studie POLLUX vor allem Daratumumab, das im Kontrollarm, aber auch Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib und Cyclophosphamid zum Einsatz. In der Studie CASTOR wurden ebenfalls Daratumumab, auch hier im Kontrollarm, Lenalidomid, Pomalidomid und Cyclophosphamid eingesetzt. Das entspricht – und da stimme ich Frau Weisel und Herrn Knop zu – dem deutschen Versorgungskontext und den Leitlinien.

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

Frau Nink: Ich wollte kurz einen methodischen Aspekt zu der Frage Subgruppenanalysen nach Folgetherapien ansprechen. Das ist deshalb methodisch schwierig, weil die Folgetherapie erst im Verlauf der Studie entsteht. Das heißt, Subgruppenanalysen können wir üblicherweise nach Merkmalen machen, die bereits zu Beginn der Studie also zu Baseline vorliegen, weil sich die Patienten im Verlauf der Studie verändern und die Folgetherapie erst später kommt.

Was man sich überlegen kann, ist, Subgruppenanalysen nach Regionen zu betrachten. Da ist die Frage, was eine adäquate Regionsaufteilung ist, die wir uns anschauen. Wir haben hier die Zusammenfassung mit Westeuropa, USA und Kanada. Da würden wir wahrscheinlich sagen, das sind nicht unbedingt Gesundheitssysteme, in denen der Versorgungsstandard insgesamt vergleichbar ist. Da müsste man sich überlegen, welche Regionen wir in der Situation anschauen wollen. Im Gesamtüberleben hat sich erst einmal in der gesamten Subgruppenanalyse nach Regionen keine Effektmodifikation ergeben. Aber wenn man in die einzelnen Ergebnisse hineinschaut, sieht man, dass das etwas unterschiedlich ist. – Das nur zu der Frage, welche Subgruppenanalysen wir in der Situation sinnvollerweise anschauen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nink. – Jetzt sehe ich dazu eine Wortmeldung von Herrn Wörmann und Herrn Spehn. Danach wären Frau Müller und Frau Heck an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz dazu: Ich kann Frau Nink nur zustimmen. Ich glaube, der kritische Punkt bei Daratumumab ist, wann man es einsetzt. Das ist die Frage der

Folgetherapien, die wir damit angehen. Ganz offensichtlich ist es so, dass es sinnvoll ist, Daratumumab in dieser relativ frühen Phase einzusetzen. Wir haben es jetzt sogar noch weiter nach vorn gezogen, dann bleibt dieser nachhaltige Effekt erhalten. Insofern ist es für uns eine Bestätigung, auch wenn ich Ihren Punkt, Frau Nink, nachvollziehen kann. Wenn Präparate wie Elotuzumab in Deutschland vorhanden sind und in anderen Ländern nicht, ist es außerordentlich schwierig, in Nachfolgetherapien Subgruppen zu unterscheiden. Ich glaube, wir kommen in eine Kleinteiligkeit, die nicht zielführend für eine Nutzenbewertung ist.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir stimmen zu, dass ein früher Einsatz von Daratumumab sicherlich angemessen ist. Wir haben aber Zweifel, ob in der deutschen Versorgung 40 Prozent der Kontrollgruppenpatienten kein Daratumumab und kein Elotuzumab in der Folgetherapie bekommen haben. Wir vermuten eher, dass diese Prozentzahlen in Deutschland deutlich höher sind. In den USA hat längst nicht jeder Patient die Chance, an diese teuren Medikamente zu kommen. Deshalb halten wir die Möglichkeit für gegeben, dass die Folgetherapie nicht den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. Daher sehen wir eine gewisse Unsicherheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Herr Wörmann, ist das neu oder noch die alte Hand?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sorry, die alte Hand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die alte Hand. Wunderbar. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und danach Frau Heck.

Frau Dr. Müller: Ich weiß nicht, ob Herr Blindzellner dazu noch etwas sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blindzellner hat zurückgezogen.

Frau Dr. Müller: Okay. Dann würde ich zu den Subgruppen nach ISS zurückspringen, was wir am Anfang diskutiert haben. Die Frage ist: Welche Relevanz hat der Nachteil bei den schweren UE überhaupt? Dazu hatte sich die AkdÄ geäußert. Sie haben jetzt noch nicht ausgeführt, dass es größtenteils auf asymptomatische Zytopenien zurückzuführen wäre und klinisch nicht so wesentlich ist. Die zweite Frage ist, was Herr Wörmann angesprochen hat, dass man das bisher nicht gesehen hat und hier auch nicht in anderen Endpunkten sieht und dass man sogar einen eher umgedrehten Effekt erwarten würde, wenn man überhaupt etwas erwarten würde, nämlich dass die mit dem höheren ISS-Stadium mehr schwere Nebenwirkungen haben und nicht anders herum.

Jetzt ist meine Frage dazu an den pU, wie gesagt mit aller gebotenen Vorsicht: Ist es überhaupt so relevant? Könnte es sein, weil der Gedanke einem kommt, wenn der Effekt umgekehrt ist und wir erheben hier die unerwünschten Ereignisse. Das heißt, wir haben potenziell auch immer Morbiditätsereignisse mit drin. Könnte es sein, dass, wenn, was bei der Safety normal ist, auch Morbi-Ereignisse zumindest teilweise miterhoben werden, dieser Effekt bezüglich schwerer UE hauptsächlich auf Laborwerte, dann bei denen, die weniger schwer erkrankt sind, zum Tragen kommt, weil er nicht durch Morbi-Ereignisse konterkariert wird, weil die vielleicht noch nicht so viele haben, weil das Stadium noch nicht so fortgeschritten ist, während es bei den schwerer Erkrankten, sozusagen Morbi-Vorteil, der in die andere Richtung geht, das möglicherweise dazu führt, dass es statistisch nicht mehr signifikant wird. Das ist eine Frage an den pU. Das ist das einzige, was ich mir vorstellen könnte, das diesen komischen, umgedreht als klinisch plausiblen Effekt irgendwie erklären könnte.

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe. Ich weiß, dass wir das Thema Doppelzählung hatten. Ich glaube, das ist hier sehr gut getrennt. Von daher werden die Nebenwirkungen und die Morbidität getrennt erfasst. Wir sagen insgesamt, die Lebensqualität bleibt konstant, und die Nachteile drücken sich nicht in der

Lebensqualität aus. Ich weiß aber nicht genau, ob ich Ihre Frage und das Problem genau verstanden habe. Vielleicht könnten Sie das noch einmal konkreter sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, tut mir leid, wenn ich das nicht deutlich genug gesagt habe. Ich versuche, es noch einmal zu erläutern. Sie haben gesagt, dass Sie es hier ziemlich sauber getrennt haben. Die Erfassung ist ohnehin immer von Safety und Morbi getrennt. Die Frage ist: Bei unerwünschten Ereignissen werden auch Morbiditätsereignisse mit erfasst. Sind die herausgerechnet worden? Die Frage stelle ich deshalb, weil die Einzelerklärung, die mir auffällt außer völligem Zufallsbefund für dieses Umgedrehte als das, was man eigentlich erwarten würde – Normalerweise würde man bei denen mit dem schwereren Krankheitsstadium mehr Nebenwirkungen erwarten und nicht ausgerechnet bei denen mit dem leichteren. Eine mögliche Idee wäre, wenn Daratumumab bezüglich der Morbidität positiv ist, dass sich dieser Effekt stärker bei den stärker Erkrankten zeigt und dann dazu führt, dass da weniger Ereignisse sind, falls die bei der Safety zum Teil mit erfasst wurden, gerade bei den schwerer Erkrankten und dass dieser Effekt bei den leichter Erkrankten im ISS-Stadium I nicht eintritt, sodass die zahlreicheren schweren UE – wie gesagt, größtenteils Laborwerte – auffallen. Können Sie mir folgen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Frau Dr. Müller: Können Sie mir folgen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann versucht es.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, ich glaube, ich kann Ihren Gedankengang nachvollziehen. Was uns nicht passen würde, ist, warum das sonst nicht aufgefallen ist, warum das in anderen Studien nicht aufgetreten ist. Ich verstehe Ihren Punkt. Ich kann das als potenzielle Erklärung durchaus nachvollziehen. Ich kann es, glaube ich, auch in der Dokumentation nachvollziehen. Trotzdem: Warum tritt es nur jetzt bei CASTOR und POLLUX auf? Deshalb habe ich eher die Tendenz zu befürchten, dass es ein Zufallsfehler ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Als Nächste Frau Heck bitte, danach Frau Holtkamp, Frau Pitura, Frau Nink und Herr Blindzellner. Dann müssten wir versuchen, zum Ende zu kommen.

Frau Heck (Janssen-Cilag): Ich würde Herrn Wörmann zustimmen. Wir haben insgesamt diese Subgruppeninteraktion, die in der Metaanalyse auftaucht, nicht in anderen Endpunktkategorien gesehen, auch nicht in den Endpunktkategorien der Morbidität für das ISS-Stadium I. Daher gehen wir nicht davon aus, dass sich dieser Effekt dort widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Heck. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe eine andere Frage. Es ist inzwischen beim Myelom eine sehr komplexe Therapie mit vielen verschiedenen Optionen. Jetzt kommen auch noch diese unterschiedlichen Versorgungskontexte dazu. Mich treibt die Frage um, wie sehr diese Kombinationen überhaupt im deutschen Versorgungskontext angesichts des Umstandes, dass inzwischen hier Daratumumab schon in der Firstline eingesetzt wird, eine Rolle spielen. Das ist eine Frage an die Fachleute. Würden Sie das auch als Retherapie machen?

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Grundsätzlich muss man sagen, der Myelom-Patient, der jetzt mit einer Therapie startet, startet in der Regel mit einer Anti-CD38-gerichteten Therapie in einer Kombination. Diese Patienten rezidivieren im Moment noch nicht oder nur ganz selten. Die, die jetzt rezidivieren, haben oft noch die Anti-CD38-Antikörpertherapie in der ersten Linie nicht gehabt. Hier schauen wir zum Beispiel entsprechend der ESMO-Leitlinie oder unserer eigenen. Erst einmal müssen wir zwei Fragen beantworten: Hat dieser Patient Lenalidomid

gehabt, und hat dieser Patient einen CD38-Antikörper gehabt? Das sind unsere zentralen Fragen.

Hatte ein Patient beides nicht – das kann vorkommen, wenn zum Beispiel ein Patient noch mit VMP-Regimen initial behandelt wurde –, dann spielt DRd, als Kombination in der POLLUX-Studie etabliert, eine extreme Rolle. Das ist die erste Wahl. Wenn aber ein Patient zum Beispiel nach der FIRST-Studie behandelt wurde und in der ersten Linie Lenalidomid hatte, dann ist zum Beispiel DVd wie in der CASTOR-Studie für uns meist die erste Wahl im ersten Rezidiv. Das heißt, beide Regime sind im Versorgungsalltag noch sehr präsent.

Natürlich müssen wir sagen, dass sehr viele Patienten in der ersten Linie Lenalidomid hatten, aber da die Rezidivgruppe im Moment, weil die Entwicklung der Therapien so rasant war, so heterogen an sich ist, sind wir sehr darauf angewiesen, dass wir diese etablierten Regime aus diesen große Phase-III-Studien mit hoher Evidenz zur Verfügung haben, um die gültigen Leitlinien möglichst optimal umzusetzen. – Ich hoffe, das war verständlich.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Das ist eigentlich mit den Ausführungen von Frau Professor Weisel erledigt. Vielleicht noch diese Anmerkung: Die Akzeptanz dieser Triplets auf beiden Seiten – Patientinnen und Patienten und behandelnde Ärztinnen und Ärzte – war extrem schnell und aufgrund der sehr guten Daten und der überraschend geringen zusätzlichen Toxizität extrem groß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich wollte die Fachgesellschaft um eine Einschätzung zu der in China und Taiwan durchgeführten LEPUS-Studie bitten. Mit der Stellungnahme wurden jetzt Ergebnisse für den aktuellen Datenschnitt vorgelegt. Diese Studie LEPUS unterschied sich hinsichtlich der Patientencharakteristika von den Studien CASTOR und POLLUX im Hinblick auf abweichende Vortherapien, aber auch Folgetherapien; denn in der LEPUS-Studie haben viel weniger Patienten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Das waren 20 Prozent gegenüber 61 oder 63 Prozent in der CASTOR- und in der POLLUX-Studie. Daher meine Frage an die Kliniker: Wie könnte sich dieses unterschiedliche Therapiesetting auf die Interpretation der Ergebnisse hier auswirken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pitura. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann und Frau Weisel. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie das in unserer Stellungnahme gelesen haben. Wir stimmen dem vollkommen zu. Wir hatten genau diesen Punkt. Der Punkt war in unserer Richtung: Haben wir drei Studien mit der gleichhohen Wertigkeit, die wir hier heranziehen können, oder haben wir zwei Studien und eine im weitesten Sinne konfirmatorische Studie, die aber vielleicht nicht mit derselben Gewichtigkeit gilt. Wir neigen zu der zweiten Einschätzung, weil die Vortherapien so anders sind, deutlich weniger autolog transplantiert worden sind, in China deutlich mehr mit Thalidomid vorbehandelte Patienten dabei sind, die schwieriger zu bewerten sind, auch was das Nebenwirkungsspektrum angeht. Um ein Beispiel herauszunehmen: Wir finden, dass das zum Beispiel bei Polyneuropathie nicht eins zu eins übertragbar ist. Deshalb die Zusammenfassung von uns: Ja, es wäre schrecklich, wenn bei der Studie etwas anderes herausgekommen wäre. Dann müssten wir diskutieren. Sonst würden wir es eher wahrnehmen und von unserer Seite her auch in Leitlinien nicht mit derselben Wertigkeit aufnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Weisel, Sie haben genickt.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ja, dem ist kaum etwas hinzuzufügen. Zu dem Punkt Thalidomid: Die chinesischen Patienten wurden teilweise in der ersten Linie mit extremen Dosen Thalidomid behandelt, und wir wissen aus sehr frühen Studien, dass das einen hohen Einfluss auf die fortlaufende Prognose hat. Insofern ist das global sicherlich eine wichtige Studie gewesen, aber für unsere Fragestellung haben wir es gesehen, wie es Herr Wörmann ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Weisel. – Jetzt Frau Nink vom IQWiG, bitte. Herr Blindzellner hat zurückgezogen.

Frau Nink: Ich ziehe auch zurück, Herr Hecken. Die Diskussion ist zwischenzeitlich sehr viel weitergelaufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Heck, haben Sie noch etwas beizutragen?

Frau Heck (Janssen-Cilag): Ja, ich hätte noch eine kurze Ergänzung zu den Folgetherapien zu machen.

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

Frau Heck (Janssen-Cilag): Wir hatten die Diskussion, ob die Patienten damit dem Versorgungskontext entsprechend behandelt waren. Wir müssen hier bedenken, dass einige bzw. viele der Patienten nicht nur in der dritten, sondern auch in weiter fortgeschrittenen Linien der Therapie waren. Somit kann man basierend auf der Leitlinie mit den Behandlungen mit Carfilzomib, Daratumumab, Pomalidomid schon davon ausgehen, dass das dem Versorgungskontext entsprochen hat und die Patienten richtig behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Heck. – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Herr Sindern, Sie dürfen zusammenfassen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank, das mache ich sehr gern. Wir hatten einige Themen. Ich würde nur noch einmal auf die Effektmodifikation eingehen und festhalten, dass eine große Einigkeit bestand, dass so, wie dieser Effekt aufgetreten ist – und er ist in der Metaanalyse aufgetreten, nicht in den Einzelstudien –, davon auszugehen ist, dass es ein Zufallsbefund ist. Daher, denke ich, kann man nicht von einer Effektmodifikation sprechen, sodass für die Gesamtheit der Patienten ohne Unterteilung des Anwendungsgebietes auch die Nutzenbewertung aus unserer Sicht vorgenommen werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern. Herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung mitgewirkt haben. Wir werden selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier besprochen wurde. Damit können wir diese Anhörung schließen.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr.