



Mündliche Anhörung

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

hier: Melphalanflufenamid (D-868)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Februar 2023
von 10:00 Uhr bis 10:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides AB:**

Frau Heigis
Herr Dr. Singer
Frau Sager
Frau Dr. Baigger
Frau Zweyrohn Dolmetscherin
Herr Bentuerk Dolmetscher

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

Herr Rittich
Frau Kasper

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

Frau Glogger
Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel
Frau Dr. Floßmann

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

Frau Keuchel
Frau Heck

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

Frau Zader
Frau Adad

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Granold

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

Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Dr. Salwender

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder einen relativ sportlichen Anhörungsmontag. Wir beginnen mit Melphalanflufenamid, Markteinführung, § 35 a, zur Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens drei Therapielinien in Kombination mit Dexamethason. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Oncopeptides AB, als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland, Amgen, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag und verfristet Takeda, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, die GMMG in einer gemeinsamen Stellungnahme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Vom pharmazeutischen Unternehmer Oncopeptides müssten anwesend sein: Frau Heigis, Herr Dr. Singer, Frau Sager und Frau Dr. Baigger, von der German-Speaking Myeloma Multicenter Group Frau Professor Dr. Weisel, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Wörmann und Herr Dr. Salwender, von AbbVie Herr Rittich – Fragezeichen – und Frau Kasper, von Bristol-Myers Squibb Frau Glogger und Frau MacDonald, von Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, von Janssen-Cilag Frau Keuchel und Frau Heck, von GlaxoSmithKline Frau Zader und Frau Adad, von Takeda Herr Dr. Granold und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit, zur Dossierbewertung, zum Wirkstoff insgesamt Stellung zu nehmen. Danach werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Sager (Oncopeptides): Ich mache das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Sager, Sie haben das Wort.

Frau Sager (Oncopeptides): Danke. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit zu einleitenden Worten. Ich möchte einen Satz zum Unternehmen sagen und Ihnen dann das Team von Oncopeptides vorstellen. Oncopeptides ist ein kleines schwedisches Biotech-Unternehmen, das sich der Erforschung zielgerichteter Therapien im Bereich der malignen hämatologischen Erkrankungen verschrieben hat.

Nun zum Team: Da ist zum einen Sofia Heigis, unsere Geschäftsführerin Deutschland. Frau Heigis spricht Schwedisch, Englisch und Deutsch und wird heute von einem Dolmetscher unterstützt. Für die medizinischen Inhalte des Dossiers ist Herr Dr. Heiko Singer, Head Medical Affairs, verantwortlich, und Frau Dr. Anja Baigger unterstützt uns bei allen Fragen zum Dossier. Mein Name ist, wie gesagt, Ulrike Sager, ich leite bei Oncopeptides den Bereich Market Access für Deutschland und Österreich.

Wir sprechen heute über Melphalanflufenamid, kurz: Melflufen. Melflufen in Kombination mit Dexamethason wird bei Patienten mit multiplem Myelom in einer schwierigen fortgeschrittenen Behandlungssituation eingesetzt. Wie sieht diese Situation konkret aus? Die Patienten haben mindestens drei Therapielinien erhalten. Viele von ihnen wurden im Vorfeld stammzelltransplantiert. Bei den in den vorderen Linien gewählten Therapieschemata handelt es sich um Zweifach- bzw. Dreifachkombinationen von

Medikamenten verschiedener zur Behandlung des multiplen Myeloms wichtiger Substanzklassen. Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen und dem Einsatz verschiedenster Wirkstoffklassen in frühen Therapielinien sowie im Krankheitsverlauf ist das multiple Myelom derzeit noch unheilbar. Die Patienten erleiden meist mehrere Rezidive, und das Myelom wird aufgrund von Resistenzbildung gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen refraktär.

Dies äußert sich in einer sich mit jeder Therapielinie verkürzenden Remissionsdauer. Die Patienten in der Zielpopulation von Melflufen sind bereits gegenüber den drei wichtigsten Wirkstoffklassen refraktär. Dazu kommt, dass das multiple Myelom eine Erkrankung ist, die im höheren Lebensalter auftritt. Die Patienten befinden sich meist in der sechsten bis achten Lebensdekade, sind oft multimorbide und weisen eine hohe Krankheitslast auf. In dieser Situation ist es wichtig, patientenindividuell eine Therapie auszuwählen, die trotz dieser Einschränkungen noch wirksam ist, einen neuen Wirkmechanismus hat, einen Substanzklassenwechsel ermöglicht und gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten erhält.

Melflufen ist das erste beim multiplen Myelom zugelassene Medikament aus der Klasse der Peptidwirkstoffkonjugate. Der Therapieeffekt von Melflufen beruht auf einem spezifischen Wirkmechanismus, der sich die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidaseexpression zunutze macht, um in diesen Zellen zytotoxische Substanzen anzureichern. Diese Substanzen führen dann zum kontrollierten Zelltod, also zur Apoptose. Durch den neuartigen Wirkmechanismus werden zudem einige Nebenwirkungen der klassischen alkylierenden Substanzen, zum Beispiel Schleimhautentzündung, Infektanfälligkeit und Alopezie vermieden. Die Lebensqualität der Patienten kann aufrechterhalten werden.

Die Zulassung von Melflufen gründet sich auf zwei Studien. Dies sind zum einen die pivotale Phase-II-Studie HORIZON und die supportive Phase-III-Studie OCEAN. Beide Studien haben wir im Nutzendossier dargestellt. Die Durchführung von randomisierten Studien mit einem derart heterogenen Patientenkollektiv in einer seltenen Erkrankung ist herausfordernd, was sich auch in der geringen Anzahl von aktiv kontrollierten Studien im Anwendungsgebiet widerspiegelt. Oncopeptides hat mit OCEAN eine randomisierte aktiv kontrollierte Phase-III-Studie durchgeführt, die mit Pomalidomid im direkten Head-to-Head-Vergleich eine Substanz mit bewiesener Wirksamkeit in dieser Therapiesituation genutzt hat.

Das Patientenkollektiv befand sich bei Einschluss in die Studie in der zweiten bis vierten Therapielinie. Für die Studienpopulation ohne oder mit einer erfolgreichen Stammzelltransplantation in einer früheren Therapielinie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für den primären Studienendpunkt progressionsfreies Überleben und ein Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden. Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ist für den Patienten in dieser Therapiesituation von großer Bedeutung. Die vorhandenen Resistenzen können überwunden und der Tumor wieder unter Kontrolle gebracht werden. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren überwiegend hämatologischer Natur und sind daher für den Patienten nicht direkt spürbar, was sich auch in der über den Behandlungsverlauf hinweg stabilen Lebensqualität der Patienten geäußert hat.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Diese wurde mit Pomalidomid als Teil der patientenindividuellen Therapie in der OCEAN-Studie umgesetzt. In den Jahren 2017 bis 2021 lag der Anteil Pomalidomid-basierter Therapieschemata in der vierten Therapielinie laut des MYRIAM-Registers bei ungefähr 35 Prozent und in der fünften Therapielinie bei ungefähr 44 Prozent. Dies stellt unter Berücksichtigung der Vielzahl an therapeutischen Optionen im Indikationsgebiet einen signifikanten Anteil der Versorgung dar.

Ein aus unserer Sicht weiterer wichtiger Punkt sind die Wirkstoffe und deren Kombinationen der patientenindividuellen Therapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird aktuell als patientenindividuell definiert. Dem stimmen wir zu, jedoch sind explizit die innovativen

Therapieregime wie Idecabtagene Vicleucel und Belantamab Mafodotin zu berücksichtigen. Das multiple Myelom ist in diesem Stadium eine sehr heterogene Erkrankung. Darum ist jedes Medikament in dieser Indikation, das einen neuen Wirkmechanismus besetzt, für die Patienten von hoher Relevanz und unverzichtbar.

Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die Stellungnahme der DGHO zur schriftlichen Beteiligung der Fachgesellschaften zur Bestimmung der zVT verweisen. Diese Empfehlung spiegelt sich auch in der im Februar 2022 aktualisierten S3-Leitlinie der AWMF wider.

Ein kurzes Wort noch zur Größe der Patientenpopulation. Die Ableitung der Größe der Patientenpopulation aus Daten der Routineversorgung der gesetzlichen Krankenversicherung erscheint uns der beste Weg, die Versorgungsrealität in Deutschland abzubilden. Die Teilnahme an Tumorregistern ist in Deutschland freiwillig, und trotz einer hohen Beteiligung kann man hier davon ausgehen, dass die Abdeckung in Deutschland nicht flächendeckend bei 100 Prozent liegt.

Zusammenfassend lässt sich aus unserer Perspektive sagen, dass mit Melflufen ein Medikament mit einem neuen Wirkmechanismus vorliegt, dessen Effektivität in einer aktiv kontrollierten randomisierten Studie nachgewiesen wurde. Damit bietet Melflufen den Patienten eine neue Behandlungsalternative, die in der Lage ist, vorhandene Resistenzen zu überwinden, den Tumor zu kontrollieren und gleichzeitig die Lebensqualität zu erhalten. In dieser spezifischen Therapiesituation ist die Wahl einer patientenindividuellen Therapie unter Einschluss innovativer Therapiemöglichkeiten nach Maßgabe des behandelnden Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese sehen wir mit der Wahl von Pomalidomid und Dexamethason als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie adäquat umgesetzt.

Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Sichtweise zum Stellenwert von Melflufen darzulegen. Damit freuen wir uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Sager, für diese Einschätzung. Ich möchte mit einer Frage zur Umsetzung der zVT an die Fachexperten beginnen. Wir haben es von Ihnen gehört, wir hatten eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, und in der OCEAN-Studie wird allein mit Pomalidomid plus Dexamethason verglichen. Deshalb die Frage: Sie haben auf 35 oder 44 Prozent Anteil Pomalidomid-basierter Therapieregime in der vierten, fünften Linie verwiesen. Deshalb Frage an die klinischen Experten: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu den vielen anderen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein? Ist das eine ansatzweise adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, oder hätte man sich noch den einen oder anderen Komparator vorstellen können? – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Grundsätzlich ist Pomalidomid/Dexamethason eine der wichtigsten Basistherapien in der fortgeschrittenen Myelomerkrankung. Allerdings tendiert man dazu – das geben auch die ESMO-Leitlinien wieder – Pomalidomid/Dexamethason zu erweitern und oft im Sinne eines Triplets einzusetzen. Hier nehmen wir im klinischen Alltag Triplets mit monoklonalen Antikörpern oder ergänzen in der nichtzugelassenen Situation zum Beispiel mit Cyclophosphamid, sodass hier vor allen Dingen dieser Backbone Pomalidomid eine ganz große Rolle spielt, aber meist erweitert wird. Vergleichbar wichtig sind in der refraktären Therapiesituation in der Breite gesehen sicherlich noch die Carfilzomib-basierten Regime und die Anti-BCMA-Therapien.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der kritische Punkt – und das macht alle Studien schwierig – ist, dass sich die gesamte Erst- und Zweitlinientherapie geändert hat. Das haben wir hier intensiv diskutiert, zum Beispiel, dass Anti-CD38-Antikörper eingesetzt werden. Wenn ein

Patient kommt, der das vorher noch nicht gesehen hat, weil er so lange eine Remission hatte und dann in der Drittlinientherapie infrage kommt, würden wir zum Beispiel auch Anti-CD38-Antikörper einsetzen, wenn vorher noch nicht behandelt wurde. Ich glaube, vorsichtig ausgedrückt, infrage kommt Pomalidomid mit dem etwas niedriger dosierten Dexamethason. Wenn Ihre Frage juristisch zu beantworten wäre, würden wir sagen: Ja, infrage kommt es – mit allen Einschränkungen, die Frau Weisel aufgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Pitura: Guten Morgen! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, die ebenfalls den Komparator betrifft. Sie haben im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens eine auf die Zielpopulation mit den Patienten aus der Studie OCEAN zugeschnittene Teilpopulation präsentiert. Da wurde das einheitliche Therapieregime bestehend aus Pomalidomid und Dexamethason eingesetzt. Wie wurde sichergestellt, dass dieses Therapieregime Pomalidomid und Dexamethason hier die am besten geeignete Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Ausprägung und Dauer des Ansprechens war? Sie sind in der Stellungnahme auf die Relevanz im deutschen Versorgungskontext eingegangen, aber vielleicht können Sie noch ausführen, inwiefern das im Hinblick auf die Patientencharakteristika in der Studie die geeignete Therapieoption war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Singer, bitte.

Herr Dr. Singer (Onkopeptides): Zu Ihrer Frage, wie das sichergestellt wurde: zum einen durch unser Studienprotokoll. Hier waren die Ein- und Ausschlusskriterien so gewählt, dass die Patienten für Pomalidomid geeignet sein mussten. Zum anderen obliegt es in den Studien selbstverständlich immer der Maßgabe des Studienarztes, die Patienten, die er in die Studie einschließt, so auszuwählen, dass sie sowohl für den Verumarm Melphalanflufenamid und Dexamethason als auch für den Komparatorarm Pomalidomid und Dexamethason geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Singer. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe dazu eine konkrete Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich konnte aus der Antwort nicht herausfinden, wie viele der Patienten in der letzten Therapielinie gegenüber zum Beispiel Elotuzumab, Carfilzomib oder Isatuximab refraktär waren. Das wären die Kombinationen, die gegebenenfalls als Dreifachkombination mit Pomalidomid und Dexamethason infrage kämen. Ich konnte nur etwas zu einer Refraktärität gegenüber Lenalidomid finden, aber leider nicht gegenüber den anderen gerade genannten Wirkstoffen. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu noch ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Singer, bitte. Herr Wörmann hat sich auch dazu gemeldet.

Herr Dr. Singer (Onkopeptides): Die exakten Zahlen kann ich Ihnen leider nicht liefern. Ich schaue die Kollegen an, ob wir die zeitnah nachliefern können. Es war keine Einschlussbedingung für diese Patienten, dass sie refraktär auf diese Medikamente waren. Allerdings war ein Großteil der Patienten auf die Wirkstoffklassen zumindest der Proteaseinhibitoren und IMiDe refraktär. Die Patienten mussten refraktär auf Lenalidomid sein.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Erinnerung: Die Frage ist extrem relevant, weil das genau das ist, was wir klinisch im Rahmen von Leitlinien diskutieren. Trotzdem: Die Studie begann im Juni 2017. Da hatten wir Elotuzumab nicht in der Versorgung, sodass wir das nicht einwerfen können. Richtig ist, das zu berücksichtigen. Das tun wir heute auch. Aber das nachträglich einzupflegen, ist, glaube ich, für uns schwierig.

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

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Ich hätte noch eine weitere Frage an die klinischen Stellungnehmer, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte. Danach kommt Frau Müller.

Frau Dr. Ludwig: Die FDA hat die Zulassung stark verändert, und wir haben gegenüber dem ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet nur eine sehr stark eingeschränkte Zulassung bekommen. Ich wüsste gern, wie die klinischen Stellungnehmer diesen neuen Wirkstoff gegenüber anderen zugelassenen Wirkstoffen beurteilen, zum Beispiel Idecabtagene vicleucel in der gleichen Therapielinie, und ob es gegebenenfalls eine Alternative zu klassischen Chemotherapien ist, die in späteren Therapielinien eine Rolle spielen, und ob es dazu irgendwelche Daten gibt. Kennen Sie dazu Daten gegenüber klassischen Chemotherapien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. Wer möchte von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Wörmann und danach Frau Weisel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt ist genau richtig. Eigentlich haben wir hier eine Substanz, die 60 Jahre alt ist. Sie ist, glaube ich, 1958 zum ersten Mal beschrieben worden. Es ist eine schwierige Substanz. Unser Hauptproblem hatten wir 2015/2016, weil es weltweit nur noch einen einzigen Hersteller für Melphalan gab. Ein Problem ist auch, dass Melphalan letztlich aus Stickstoff-Lost, also chemischen Kampfstoffen, kommt und es deshalb schwierige Herstellungsbedingungen gibt. Insofern sind wir sehr zufrieden, wenn es mehr als einen Anbieter für ein Melphalan-ähnliches Präparat gibt, weil uns das auf eine etwas breitere Basis stellt. Hätte es 2015/2016 mehr als einen Hersteller gegeben, hätten wir damals das Problem mit den Stammzelltransplantationen nicht gehabt.

Das Problem, das wir jetzt haben, ist genau das, was Sie sagen. Jetzt – wir haben es unter uns diskutiert – ist das eigentlich für die große Mehrzahl der Expertinnen und Experten eine Art Reserve-Chemotherapiemedikament. Wir haben auch diskutiert, ob es nicht sogar richtig gewesen wäre, eine Studie Melflufen gegen Melphalan zu machen, um das zu vergleichen. Sie liegt bisher nicht vor. Ich sage das deshalb so vorsichtig, weil es bei uns eher kritische Stimmen gibt. Deshalb haben wir Frau Weisel eingeladen, und dann gibt es den Dr. Salwender, der mit Melflufen sehr positive Erfahrungen hat. Deshalb haben wir ihn auch eingeladen. Wenn sie jeweils zwei Sätze sagen dürften, hätten wir, glaube ich, das gesamte Spektrum der möglichen Antworten abgedeckt. Wäre das okay?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das doch. Frau Weisel, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Frau Ludwig, ich versuche, Ihre Frage kurz zu beantworten. Wir blicken beim Myelom in der Rezidivsituation sicherlich auf die Immuntherapeutika der neuen Generation, und da sind der Prototyp die CAR-T-Zelltherapien mit im Moment einer verfügbaren CAR-T-Zelle, aber auch die bispezifischen Antikörper. Das sind neue Wirkprinzipien, die aufgrund ihrer Effektivität für die Patienten zum frühestmöglichen Zeitpunkt anzustreben sind, die in ganz anderen Niveaus der Effektivität agieren und bei denen wir sehen, dass sich die Studienlandschaft dahin bewegt, dass man sie jetzt in der ersten Therapielinie prüft. Das heißt, das ist für den behandelnden Arzt ein Thema neue Generation Immuntherapien, die man versucht, zum frühestmöglichen Zeitpunkt beim Patienten in der richtigen Sequenz einzusetzen.

Wie Herr Wörmann sagte, haben wir auch andere Therapien, die wir brauchen. Nicht jeder Patient eignet sich für die neue Generation Immuntherapien. Wir wissen, dass wir auch weiterhin einfach anzuwendende Therapien mit einer gewissen Effektivität brauchen, auch in der Breite anwendbare Therapien, die wir aber momentan etwas anders in der Priorisierung einkategorisieren, wie wir sie den Patienten anbieten und durchdenken. Natürlich hat man, wie Herr Wörmann sagte, versucht, innerlich etwas zu extrapolieren, wie die Ergebnisse wären, wenn man das eine oder andere gegengeprüft hätte. Aber das bleibt Spekulation. Da unsere Patienten letztlich mit dem Myelom jetzt eine lange Überlebensperspektive haben, stellt sich irgendwann immer die Frage, ob wir noch eine innovative Möglichkeit haben, den Patienten bei Lebensqualität noch eine gewisse Zeit der Remission anzubieten. – Ich hoffe, das konnte es für Sie etwas einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Dr. Salwender, bitte.

Herr Dr. Salwender (DGHO): Ich behandle Patienten seit 30 Jahren mit dem Melphalan und habe die Entwicklung mitbekommen, die genannt wurde. Melphalan wurde in den 60er Jahren als erste wirksame Substanz beim multiplen Myelom etabliert. Bis in die 2000er Jahre hinein war die wesentliche Entwicklung bei der Behandlung des Myeloms, die Dosis des Melphalans zu steigern. Bis heute ist die nahezu alternativlose A1-Empfehlung für jüngere Patienten Hochdosismelphalan, und bei älteren Patienten ist eine von mehreren A1-Empfehlungen auch Melphalan.

Warum konnte man es in der Dosis steigern? – Weil es bis auf die Hämatotoxizität, die durch die autologe Stammzelltransplantation weitestgehend beseitigt wird, wenig andere schwerwiegende Komplikationen hat. Es hat Mukositis, Alopezie und solche Dinge, aber bei den schwerwiegenden Organen wie Herz, Lunge, Leber macht es so gut wie nichts an Nebenwirkungen. Das ist ein Schwerpunkt, weshalb es in der Wirksamkeit geringer ist als die CAR-T-Zellen, die Sie beschrieben haben. Aber von der Verträglichkeit und der einfachen Anwendung ist es ein wunderbares Medikament, gerade in späten Therapielinien, gerade bei älteren Patienten. Wir haben, wie vorhin beschrieben wurde, Patienten in den 70er und 80er Jahren, und für die ist eine Substanz, die im Wesentlichen Hämatotoxizität hat, mit der wir Hämatologen gut umgehen können, eine super Sache.

Noch als Ergänzung: Es ist heute nicht mehr so, dass man sich eine Drittlinie aussuchen muss, sondern wir haben Dritt-, Viert-, Fünft- und Sechslinientherapien, und es ist auf jeden Fall eine wichtige Ergänzung aufgrund der geringen sonstigen Nebenwirkungen außer der Hämatotoxizität. Das ist, glaube ich, das Wichtigste. Der Witz von Melflufen ist über das hinaus, was Herr Wörmann sagte, dass es das Melphalan verfügbar macht. Es ist auch der Vorteil, dass es sich in den Plasmazellen anreichert und im Prinzip einen ähnlichen Wirkmechanismus hat wie hochdosiertes Melphalan. Hochdosiertes Melphalan ist aber toxisch für alle Körperzellen, und hier ist der Sinn, dass es in den bösartigen Plasmazellen angereichert wird und die anderen Substanzen, gerade die hämatotoxischen oder die hämatopoetischen Zellen weniger beeinträchtigt werden. Das ist, glaube ich, in der Summe das Wichtige, warum das eine ergänzende Substanz in der Sequenz ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Salwender. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich komme noch einmal auf den Komparator in der OCEAN-Studie zurück, dieser zugeschnittenen Teilpopulation, die sehr klein ist. Patientenindividuelle Therapie heißt bei uns, dass es Kriterien gibt, warum man das eine oder andere einsetzt. Das heißt, es deckt nicht das gesamte Spektrum ab. Es gibt einen bunten Strauß an Therapien. Wir haben Monotherapien, darunter diese Stickstoff-Lost-

Derivate, die Herr Wörmann eben angesprochen hat, Melphalan, übrigens auch Carmustin. Wir haben Zweifach- und Dreifachkombinationen.

Ich habe eben bei dem, was Sie, Frau Professor Weisel gesagt haben, zwischen den Zeilen herausgehört, dass Sie doch wenn möglich eine gewisse Präferenz für die Dreifachkombinationen hätten. Herr Wörmann hätte dagegen gern einen Vergleich gegen das klassische Melphalan gesehen, was eine Einfachtherapie ist. Dazu haben wir auch etwas gehört. Jetzt ist meine Frage: Wir müssen überlegen, ob die zVT so stimmt und ob es möglich ist, für diese Patienten, die untersucht wurden, die im Komparatorarm mit Pomalidomid und Dexamethason behandelt wurden, diese Teilpopulation heranzuziehen, auch wenn sie so klein ist, dass sich da eigentlich nichts zeigt. Ich sage es einmal etwas salopp.

Ich würde gern wissen: Der pU hat auf die Frage von Frau Pitura gesagt, sie sind bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien Pomalidomid-geeignet. Wozu ich aber noch relativ wenig gehört habe, ist, ob die Patienten für eine Zweifachkombination geeignet sind und welche Kriterien es da gibt. Wann geben Sie eine Monokombi – dazu haben wir eben auch etwas gehört –, wann die Zweifach- und wann die Dreifachkombi? Das geht an die Kliniker. Wenn es für Sie möglich ist, zu antworten, habe ich noch die konkrete Frage: Wären die Patienten, die in dieser Teilpopulation der OCEAN-Studie vorgelegt wurden, aus Ihrer Sicht für eine Zweifachkombination geeignet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich habe Herrn Wörmann und Frau Weisel dazu. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir reden bei der Studie über 22 von 495 Patienten. Wir reden schon über eine Zahl, die im Rahmen dessen liegt, was wir eben versucht haben, zu beschreiben. Anders gesagt: Wenn wir einen Patienten haben, der für Pomalidomid/Dexamethason vorgesehen wäre, hätten wir jetzt auch die Option, mindestens äquieffektiv, soweit wirksamer, was das PFS angeht, Melflufen einzusetzen. So würde ich es beschreiben, wenn Frau Weisel nicht widerspricht.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Um es einfach zu beantworten: Geeignet ja für die Zweifachkombination. Sonst wäre der Patient/die Patienten nicht in die Studie gegangen. Sie müssen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Grundsätzlich war es zum Zeitpunkt des Starts der Studie global gesehen sicherlich eine der zugelassenen Standardtherapien, die breit eingesetzt wurden und man sich deshalb sehr bewusst dafür entschieden hat. Wenn man auf die 22 schaut, kann man sicherlich die Frage nicht beantworten, ob die unbedingt auch ein Triplett hätten bekommen können, einerseits von ihren Vortherapien, andererseits von ihren Komorbiditäten her. Aber derjenige, der sie in die Studie eingeschlossen hat, wird sich das überlegt und gesagt haben, nun bringe ich den Patienten in die Studie ein, und in dem Moment ist es ganz wichtig, auch umgekehrt zu sagen, ich kann ihm im Moment nichts Besseres außerhalb dieser klinischen Studie anbieten. Sonst würde ich den Patienten nicht für die Studie aufklären und in diese einbringen. Insofern würde ich sagen, die, die in der Studie sind, waren genau so dafür geeignet. Davon würde ich ausgehen. – Ich weiß nicht, ob Ihnen das jetzt weiterhilft.

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

Herr Dr. Salwender (DGHO): Ich schließe mich den Vorrednern an, möchte aber noch ergänzen, dass aus der Behandlungsrealität heutzutage praktisch jeder Patient in der Erst- oder Zweitlinie CD38-Antikörper und Lenalidomid erhält und diese beiden Substanzen, die jeweils zugelassen sind, bis zum Progress. Wenn die Patienten auf CD38 und Lenalidomid refraktär sind, dann würde es sich für eine nachfolgende Studie ausschließen, diese Medikamente noch einmal einzusetzen. Die Kombination aus CD38-Antikörpern und

Lenalidomid ist meines Erachtens keine vergleichbare Therapie mehr in der heutigen Behandlungsrealität.

Auf der anderen Seite des Spektrums, wie Sie selbst gesagt haben, ist das BCNU eher Geschichte der Medizin als eine ernsthafte Therapiealternative, genauso, wie Dexamethason allein hochdosiert einzusetzen. Das macht kein Mensch. Was übrig bleibt, ist wirklich die Pomalidomid- und Dexamethason-Kombination. Frau Weisel hat es vorhin angesprochen, dass wir es in der klinischen Realität durchaus mit Cyclophosphamid ergänzen. Das ist aber nicht zugelassen. In einer Studie ist es schwer, eine nicht zugelassene Alternative als Standard einzusetzen. Deshalb: Der zugelassene Standard, der am ehesten dem entspricht, was wir heutzutage in der Dritt- und Viertlinie einsetzen können, ist tatsächlich Pomalidomid und Dexamethason.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Salwender. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Teilweise ja. Von Herrn Salwender habe ich jetzt gehört, im Prinzip ja. Von Frau Weisel habe ich gehört, dass die Ärzte die Entscheidung für den Einschluss in eine Studie nicht treffen würden, wenn sie eine Zweifachkombi für eine – ich sage es etwas salopp – Untertherapie halten würden. So habe ich Sie verstanden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe eine Frage, die eher das Dossier betrifft. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass uns etwas unklar war, welcher Datenschnitt hier eingeschlossen war. Sie haben uns mit der Stellungnahme ein komplett neues Modul 4 nachgeliefert, wie auch Zusatzanalysen. Dazu habe ich zwei Fragen. Haben wir das richtig verstanden, dass die Unterschiede zwischen den nachgereichten Unterlagen und den vorliegenden Unterlagen ausschließlich in der korrekten Benennung des Datenschnitts liegen?

Sie haben in den Stellungnahmen beschrieben, dass Sie ein Jahr später noch auf Nachfrage der Zulassungsbehörde einen weiteren Datenschnitt gemacht haben. Dazu die Frage, warum Sie nicht zu diesem Datenschnitt die Ergebnisse vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wir haben zunächst Frau Sager und danach Frau Baigger.

Frau Sager (Oncopeptides): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich würde beginnen, und wenn es für Sie in Ordnung ist, für die Details an meine Kollegin, Frau Baigger, übergeben.

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

Frau Sager (Oncopeptides): Für die Studie OCEAN wurde ein Datenschnitt durchgeführt, wie wir es im Dossier dargestellt haben. Es gibt auch nur diesen einen Datenschnitt. Das, Frau Nink, worauf Sie sich beziehen, ist eine Nachforderung der EMA gewesen, die Follow-up-Informationen zum Overall Survival haben wollten. Wie jedoch das IQWiG in seiner Dossierbewertung festgestellt hat, ist in dem Datenschnitt im Prinzip schon das Studienziel erreicht gewesen. Deshalb gibt es nur den einen. Das andere sind, wie ich sagte, Follow-up-Informationen zum Overall Survival, und diese haben wir aus Transparenzgründen und der Vollständigkeit halber in unserem Dossier erwähnt. – Für die Details würde ich gern an Frau Baigger übergeben.

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

Frau Dr. Baigger (Oncopeptides): Es ist so, dass sich die Unterschiede zwischen den eingereichten Dokumenten tatsächlich allein auf Angaben zum Datenschnitt beziehen. Hierbei sind vor allem Ergänzungen in dem Dokument vorgenommen worden, das die Nachberechnungsanalysen zur OCEAN-Studie enthält. Da war zuvor auf das Database Date

angegeben. Um volle Transparenz zu gewährleisten, haben wir nun immer das Datum des Datenschnitts, den 3. Februar 2021, angegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Baigger. – Gibt es weitere Fragen? – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es ist auffällig, dass die EMA die Zulassung nicht für die gesamte Studienpopulation ausgesprochen hat. Können Sie uns vielleicht eins, zwei Hintergründe benennen, die dazu geführt haben? Das war für uns etwas mysteriös, Herr Singer.

Herr Dr. Singer (Onkopeptides): Hintergrund hierfür ist, dass wir als Zulassungsstudie unsere HORIZON-Studie hatten, die einarmige Studie, aber als konfirmatorische Studie die OCEAN-Studie, die eine positive Studie mit einem signifikanten PFS-Vorteil war, allerdings mit einem negativen OS-Trend in der ITT. Daraufhin hat sich die EMA die Studie genau angeschaut und eine Subgruppe ausgeschlossen, für die möglicherweise kein Vorteil besteht. Daraufhin kam es zu dieser Einengung des Labels.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für die Erklärung. – Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht die wichtigsten Punkte noch einmal zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Sager?

Frau Sager (Oncopeptides): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort. Bitte.

Frau Sager (Oncopeptides): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben heute über Melflufen als wichtige Behandlungsalternative beim intensiv vorbehandelten Patienten mit einem multiplen Myelom gesprochen. Melflufen stellt bei Patienten mit einer Dreifachrefraktärität eine wichtige neue Behandlungsoption in einer Situation dar, wenn neue Wirkmechanismen und gleichzeitig eine gute Verträglichkeit für den Patienten gefragt sind. Beides liefert Melflufen.

Ein weiterer Pluspunkt für Melflufen ist die Erhaltung der Lebensqualität. Patienten in dieser Behandlungssituation benötigen eine patientenindividuell zugeschnittene Therapie, die auch die innovativen Medikamente laut Leitlinie beinhalten sollte. – Damit bedanken wir uns ganz herzlich für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Zusammenfassung. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die klinischen Expertinnen und Experten. Wir werden das, was hier diskutiert wurde, selbstverständlich in unseren Beratungen berücksichtigen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich verabschiede mich von denjenigen, die wir heute nicht mehr sehen. Eine Reihe von Personen begleitet uns zumindest noch bis zum Mittag.

Es ist jetzt 10:41 Uhr. Ich unterbreche die Sitzung bis 10:59 Uhr. Dann geht es mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und bis dann.

Schluss der Anhörung: 10:41 Uhr