

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Selinexor (D-863 + D-864)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Februar 2023

von 11:00 Uhr bis 12:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Stemline Therapeutics B.V.:**

Herr Dr. Lechner
Herr Prof. Dr. Khandanpour
Frau Dr. Kauschke
Herr Dr. Schwenke

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Prof. Dr. Weisel

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

Herr Prof. Dr. Knop

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Frau Dr. Gärtner
Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel
Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Kellershohn
Herr Scherrer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Zader
Frau Adad

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

Frau Bazarganipour
Herr Ellis

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Keuchel
Frau Heck

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Oncopeptides GmbH:**

Herr Dr. Singer

Frau Sager

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

Herr Dr. Granold

Frau Schröpfer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Dieser Montag ist wieder Anhörungstag. Ich begrüße Sie ganz herzlich zu einer Doppelanhörung zu Selinexor. Zum einen betrifft das Dossier 863 zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer Therapielinie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason und dann das Dossier 864 zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens vier Vortherapien in Kombination mit Dexamethason.

Basis der Anhörung sind die beiden Dossierbewertungen des IQWiGs zum einen vom 22. Dezember des vergangenen Jahres und zum anderen vom 23. Dezember des vergangenen Jahres, zu denen wir Stellungnahmen erhalten haben zum einen vom pharmazeutischen Hersteller, Stemline Therapeutics, und zum anderen von weiteren pharmazeutischen Unternehmen – AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Roche Pharma und Takeda –, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der GMMG in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die lästige Pflicht der Anwesenheitskontrolle erfüllen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Stemline Therapeutics sind Herr Dr. Lechner, Herr Professor Dr. Khandanpour, Frau Dr. Kausche und Herr Dr. Schwenke, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die GMMG Frau Professor Weisel und für die DSMM Herr Professor Dr. Knop anwesend. Herrn Professor Dr. Ludwig für die AkdÄ sehe ich nicht.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Herr Ludwig hat ein Problem mit der EDV. Er arbeitet daran und hofft, dass er noch dazukommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann begrüße ich Herrn Dr. Spehn von der AkdÄ, der sich gerade zu Wort gemeldet hat. Für AbbVie sind Frau Dr. Gärtner und Herr Strangl, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann, für Roche Frau Dr. Kellershohn und Herr Scherrer, für GlaxoSmithKline Frau Zader und Frau Adad, für Bristol-Myers Squibb Frau Bazargani-pour und Herr Ellis, für Janssen-Cilag Frau Keuchel und Frau Heck, für Oncoceptides Herr Dr. Singer und Frau Sager, für Takeda Herr Dr. Granold und Frau Schröpfer und für den vfa Herr Dr. Rasch anwesend. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein.

Dann würde ich dem PU die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach würden wir in die Frage- und-Antwort-Runde einsteigen. Wer beginnt für Stemline? – Herr Lechner, bitte.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich erst mal für die Gelegenheit bedanken, heute in dieser mündlichen Anhörung mit Ihnen über Selinexor in zwei Anwendungsgebieten des Multiplen Myeloms zu sprechen.

Zunächst darf ich meine Kollegen im Team von Stemline vorstellen. Das sind Frau Dr. Kausche – sie ist in der Rolle des Medical Advisor tätig und Expertin für das Design und die Durchführung der klinischen Studien, die Gegenstand dieser Nutzenbewertung sind – und dann Herr Professor Dr. Khandanpour; er ist praktizierender Hämatonkologe, hat selbst Erfahrung in der Anwendung von Selinexor und hat uns bei medizinischen Fragen während der Dossiererstellung unterstützt. Er ist heute auch der Ansprechpartner bei eventuellen klinischen Fragen um die Anwendung von Selinexor herum. Daneben unterstützt uns Herr Dr. Schwenke für Fragen zum Nutzendossier sowie zu den grundsätzlichen Themenblöcken Auswertung, Methodik und Statistik. Mein Name ist Dr. Franz Lechner. Ich bin der General Manager für die Region

Deutschland, Österreich und Schweiz bei der Stemline und verantwortete unter anderem den Market-Access-Bereich.

Trotz der klinischen Entwicklung von vielen Therapien in den letzten Jahren ist das Multiple Myelom weiterhin unheilbar. Die Erkrankung ist multiklonal und entwickelt daher schnell Escape-Mechanismen, die bisherige Therapieoptionen unwirksam machen. Es kommt zu wiederholten Rezidiven. Bereits in frühen Therapielinien müssen in immer kürzeren Abständen neue Therapieoptionen mit neuen Wirkmechanismen angewandt werden, um die Patienten in Remission zu bringen.

Mit Selinexor steht jetzt eine neue Therapieoption mit neuem Wirkmechanismus in Deutschland zur Verfügung. Selinexor ist vom Wirkprinzip her ein Kernexportinhibitor, also Teil einer Wirkstoffklasse, die bislang im Multiplen Myelom noch nicht verfügbar war. Das Produkt stellt somit eine wertvolle Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom dar.

Selinexor wird oral verabreicht und zeigt zusätzlich zur eigenen Anti-Myelom-Wirkung synergistische Therapieeffekte mit verschiedenen anderen Wirkstoffklassen, zum Beispiel Proteasom-inhibitoren und Kortikosteroiden. Wir sind überzeugt, dass Selinexor einen innovativen Therapieansatz darstellt und dass die hier zu diskutierenden Selinexor-Kombinationen in den jeweiligen Indikationen einen Zusatznutzen verdienen.

Ich werde nun nacheinander kurz auf die beiden Anwendungsgebiete eingehen, die jeweilige Evidenz darstellen und die Nutzenbewertung aus unserer Sicht betrachten:

Die Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung des Triplets aus Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von Patienten nach einer Vortherapie ist die Studie BOSTON. BOSTON wurde in einer Vielzahl von Ländern durchgeführt, von denen einige nicht dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen. Daher haben wir eine Auswertung in einer Ländergruppe vorgenommen, die eine Übertragung der Daten auf die deutsche Versorgungsrealität ermöglicht; das ist die Subgruppe mit Patienten aus der Europäischen Union, Großbritannien und Nordamerika. Diese Subgruppe haben wir bereits im Dossier dargestellt und in unserer Stellungnahme noch weiter erläutert. Bei der Auswahl der Länder für diese Region haben wir in erster Linie auf die landesspezifischen Zulassungs- und Erstattungssituationen von Therapieregimen abgestellt. Insgesamt zeigt diese Subgruppe die beste Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Vor allem die eingesetzten Folgetherapien wären in Anzahl und Qualität in Deutschland in der Versorgungsrealität so zu erwarten gewesen. Entsprechend detaillierte Auswertungen haben wir auf Nachfrage des IQWiGs im Rahmen der Stellungnahme gerne nachgeliefert.

Im Ergebnis haben wir mit dieser Subgruppe – Europäische Union, Großbritannien und Nordamerika – eine Patientenpopulation, welche für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. In dieser Gruppe zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben von Selinexor in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Das Mortalitätsrisiko kann durch Selinexor signifikant um 36 Prozent reduziert werden. Das ist umso bemerkenswerter, weil dieser Therapieeffekt durch das Cross-over von mehr als einem Drittel der Patienten des Vergleichsarms auch noch zum Nachteil von Selinexor in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verzerrt ist. Dieser signifikante Überlebensvorteil für Patienten im deutschen Versorgungskontext bescheinigt Selinexor eine patientenrelevante Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten gegen das Multiple Myelom.

Nun zum zweiten Anwendungsgebiet, die Behandlung mit Selinexor in der Kombination mit Dexamethason nach vier Vortherapien. Hier haben wir Evidenz aus der einarmigen Studie STORM. Bei der in dieser Studie untersuchten Population handelt es sich um ein kleines, heterogenes Kollektiv von Patienten, die verschiedenste Vortherapien erhalten haben, komplett

austherapiert sind und leider für gewöhnlich auch nur noch ein halbes Jahr Lebenszeit haben. Für diese Population gibt es ja weiterhin wenig Evidenz. Anhand der Ergebnisse der STORM-Studie sind wir uns sicher, dass durch Selinexor in der Kombination mit Dexamethason für dieses Patientenkollektiv eine bisher nie gesehene Verlängerung des Überlebens erreicht werden kann. Um diesen Effekt einzuordnen, haben wir zwei indirekte Vergleiche dargestellt, die zeigen, dass das Risiko, zu versterben, durch Selinexor in der Kombination mit Dexamethason um die Hälfte reduziert werden kann.

Zusammenfassend und übergreifend für beide Anwendungsgebiete halte ich fest, dass erstens Selinexor als neue Wirkstoffklasse dringend in der Versorgung der Patienten benötigt wird, um auch der zwingenden Notwendigkeit der patientenindividuellen Behandlung nachzukommen, dass zweitens die klinischen Studien die signifikante und patientenrelevante Steigerung des Gesamtüberlebens durch Selinexor bestätigen und dass drittens aus unserer Sicht folglich ein Zusatznutzen für Selinexor in beiden Indikationen resultiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Lechner, für diese Einführung. – Ich gebe zu Protokoll, dass Herr Professor Ludwig seit 11.07 Uhr zugeschaltet ist. Sie nicken; Sie hören uns.

Ich würde gern eine erste Frage an die klinischen Experten stellen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen den gewählten Komparator in der Studie BOSTON insbesondere hinsichtlich des Einsatzes von Bortezomib kritisiert. Deshalb die Frage: Warum entspricht der Einsatz von Bortezomib und Dexamethason aus Ihrer Sicht nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das in der Studie BOSTON eingeschlossene Patientenkollektiv? Und dann zu einem zweiten Punkt, der ja auch ein bisschen kritisch ist: Wie schätzen Sie zudem die Gabe von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason über mehr als acht Zyklen ein? Das war ja auch ein Punkt, der verschiedentlich kritisiert worden ist. Wer möchte oder kann dazu was sagen? – Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich denke, alle können was dazu sagen. Ich würde gerne anfangen, weil wir genau diese Frage bei uns kritisch diskutiert haben. Der Punkt ist, dass auch diese Studie 2017 gestartet wurde, das heißt in einem anderen Versorgungskontext, als wir den 2022 und 2023 haben. Das macht die gesamte Bewertung ein bisschen kompliziert.

Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir Bortezomib in der Erstlinientherapie empfehlen, und das in Kombination sowohl mit Lenalidomid als auch mit CD38-Antikörpern plus Dexamethason. Das heißt, wir sind bei einem Quadruplet. Und das macht es aus zwei Gründen schwierig, in der Zweitlinientherapie jetzt eine Empfehlung alleine für Bortezomib zu haben. Der eine Grund ist: In der Gruppe der Proteasom-Inhibitoren selbst würde man bei Refraktärität dieselbe Substanz nicht wiederholen. Der zweite Grund ist: Auch bei Toxizität – das betrifft das Thema der Neurotoxizität – würde man potenziell zu einem anderen Proteasominhibitor, zum Beispiel auf Carfilzomib, wechseln. Und das macht einen Unterschied.

Das heißt aus unserer Sicht: Ja, wir sehen die Unterschiede. Wir sehen auch die Unterschiede im progressionsfreien Überleben. Wir sehen aber auch, dass die Gruppe der Patienten, die sich heute mit dieser Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie vorstellt, sehr klein ist. Das wäre die Gruppe der Patienten, die dann Bortezomib und Dexamethason in einer Kombination kriegen würde. Das ist, glaube ich, der Hauptkritikpunkt.

Wir sehen auch den Vorteil in der Neurotoxizität. Wir haben ja mit Ihnen auch schon intensiv über die Neurotoxizität diskutiert: Die verminderte Neurotoxizität ist ganz kritisch, weil Neurotoxizität so lebensqualitätsbeeinträchtigend ist. Aber bei einem Patienten, der intensiv mit Bortezomib vorbehandelt ist, würden wir eine Behandlung mit gerade dieser Substanz aus den genannten Gründen nicht wiederholen.

Das ist vielleicht die Zusammenfassung dessen, was wir unter uns diskutiert haben und warum für uns diese Vergleichstherapie in der Masse der Patienten problematisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich kann Herrn Wörmann selbstverständlich nur unterstützen, weil ich Teil der Diskussion war.

Ich möchte zu Ihrer zweiten Frage noch etwas ergänzen. Grundsätzlich haben wir gelernt, dass bei Multiplem Myelom die kontinuierliche Therapie bis auf die CAR-T-Zell-Therapie anzustreben ist, um eine optimierte und auch nachhaltige Erkrankungskontrolle zu erreichen. Bortezomib mit Dexamethason ist in den USA als kontinuierliches Regime im Rezidiv zugelassen. Im Grunde ist das sicherlich einerseits eine nachvollziehbare Rationale, sowohl aus klinischer als auch aus wissenschaftlicher Sicht, warum man in dieser Situation eine unbegrenzte Bortezomib-Therapie mit Dexamethason macht und nur toxisitätsadaptiert oder anhand der Progression reagiert.

Was sicherlich zum Zeitpunkt der Studienplanung oder des Studienstartes nicht bekannt war, war, dass es im Head-to-Head-Vergleich von Carfilzomib/Dexamethason vs. Bortezomib/Dexamethason – das haben wir hier ja auch schon gemeinsam diskutiert – nachher einen Gesamtüberlebensvorteil von Carfilzomib/Dexamethason in diesem Einsatz ab dem ersten Rezidiv gab. Wie Herr Wörmann sagte: Das sind Überlegungen, die natürlich einfließen. Gleichzeitig kommt es halt zur Veränderung der Myelom-Population an sich.

Umgekehrt ist es aber so – das hat Herr Professor Wörmann gerade angesprochen –, dass wir in der ersten Therapielinie nun standardmäßig CD38-Antikörper und Lenalidomid einsetzen, in einem Teil der Patienten auch dauerhaft bis zur Progression, und dass wir einen signifikanten Anteil von Patienten generieren, die auf beides refraktär in die zweite Linie kommen. Da sind im Moment die Alternativen, effektivere Regime, natürlich nicht unbegrenzt. Insofern müssen wir da auch aus klinischer Sicht immer sehr aufmerksam hinsehen, dass wir, wenn wir effektive Therapieregime für diese Konstellation haben, diese auch in der Anwendung einsetzen können. – Das also ergänzend noch dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Bitte schön, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Noch zum Bortezomib: Auch zum Zeitpunkt der Rekrutierung war die Kontrollgruppe fragwürdig. Üblicherweise hätte man, wenn vorher ein Bortezomib-haltiges Schema gelaufen ist, erstmal ein Lenalidomid oder jedenfalls ein IMiD-basiertes Schema angewandt, also umgekehrt vorher Lenalidomid angewandt und dann einen Proteasom-Inhibitor wie Bortezomib oder Carfilzomib. Das ist hier nicht erfolgt. Es war so, dass 70 Prozent der Patienten Bortezomib-vorbehandelt waren und 38 Prozent nur mit einem Immunmodulator vorbehandelt waren, sodass wir uns da eigentlich sehr gewundert haben, warum diese Sequenz gewählt wurde, die eigentlich ein niedrigeres Ansprechen erwarten lässt.

Eine zweite Sache ist, dass 14 Prozent der Patienten im Kontrollarm als Bortezomib-refraktär geführt wurden. Die wurden jetzt trotzdem wieder mit Bortezomib behandelt, was als heikel anzusehen ist. Noch heikler finden wir die Bortezomib-Weiterbehandlung im Rahmen des Switch. 32 Patienten im Kontrollarm, die progredient wurden, wurden weiterbehandelt mit einer Kombination von Selinexor, Bortezomib und Dexamethason. Das heißt, dass Patienten, die unter Bortezomib einen Progress hatten, weiter mit Bortezomib behandelt worden, wovon keine relevante klinische Besserung zu erwarten ist – eigentlich gar keine Besserung zu erwarten ist –, was aber eine deutliche Erhöhung der kumulativen Toxizität mit sich bringt. Das verzerrt nach unserer Meinung die Bewertung des Medikamentes erheblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Spehn für die AkdÄ. – Bitte schön, Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Zwei kurze Anmerkungen. Erstens: Carfilzomib ist Bortezomib/Dexamethason überlegen; aber Sie haben natürlich auch da eine Selektion der Patientinnen und Patienten. Insbesondere in den älteren Gruppen mit kardiovaskulärer

Vorbehandlung ist es natürlich so, dass es von der Proportion her verzerrt ist. Das heißt, dieses viel zitierte Backbone Bortezomib und Dexamethason hat natürlich nach wie vor seinen Stellenwert.

Zweiter Punkt, der auch in der Realität so gelebt wird: In der Regel sind die Erstlinientherapien mit Bortezomib zeitlich befristete, wenige Zyklen, insbesondere bei den Patientinnen und Patienten mit Stammzelltransplantation, sodass für die auf jeden Fall ihre Exposition sinnvoll sein kann, sinnvoll ist und so gelebt wird. Das trifft natürlich explizit nicht auf die refraktäre Gruppe zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Herr Professor Khandanpour für den pharmazeutischen Unternehmer.

Prof. Dr. Khandanpour (Stemline Therapeutics): Ich will nur ganz kurz etwas zu dem hinzufügen, was Frau Professor Weisel schon gesagt hat: Die Planung war ja 2017 gewesen. Der Start war vorher, 2015. Da war das Repertoire an Medikamenten noch sehr deutlich begrenzt. Aber was auch Frau Professor Weisel und Herr Professor Knop gesagt haben: Die Therapielandschaft beim Myelom ist unglaublich heterogen. Zum Beispiel bekommen momentan viele Patienten, die nicht hochdosistherapiefähig sind, in der ersten Linie eine Kombination aus Daratumumab, Revlimid und Dexamethason, sodass sie Velcade gar nicht ausgesetzt werden.

Das andere, was man noch dazusagen muss, ist Folgendes: Die Patienten sind sehr heterogen, so wie das auch die Krankheit ist, und haben unterschiedliche Wünsche dahin gehend, ob sie eine ausführliche, intravenöse Therapie haben möchten oder möglichst wenig die Ambulanz oder Praxis aufsuchen möchten. Da ist Selinexor eine weitere Möglichkeit, die Therapie an den Patienten anzupassen, wenn er jetzt keine intensive Therapie wünscht, aus welchen Gründen auch immer, etwa beruflicher Einsatz oder private Gründe.

Das Dritte, das ich nur aus meinem eigenen Alltag einbringen möchte, ist, dass Selinexor/Velcade ja nicht nur für die Zweitlinie, sondern auch für später zugelassen ist. Leider hat das Myelom, wie Dr. Lechner schon sagte, eine hohe klonale Evolutionsfähigkeit, sodass es dann schnell die verschiedenen Therapielinien – in Führungszeichen – „aufbraucht“. Selinexor/Velcade ist sicherlich für alle Patienten, die schon zwei oder drei Linien hinter sich haben, bei uns im Tumorboard eine mögliche Option, wenn sie jetzt für CAR-T-Zell-Therapien aus verschiedenen Gründen nicht infrage kommen. Da ist das eine Option, die für den Patienten ambulant sehr, sehr gut führbar ist, ohne ihn in seinem alltäglichen Leben einzuschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt Herr Blindzellner, GKV-SV.

Herr Blindzellner: Ich hätte gleich eine Anschlussfrage vor allem zu dem, was Herr Wörmann ausgeführt hat, und zwar gerichtet an den pharmazeutischen Unternehmer, um mich diesem kontraintuitiven Ergebnis, was die peripheren Neuropathien angeht, anzunähern. In der Studie BOSTON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer nicht fachinformationskonformen Bortezomib-Therapie-Dauer – also mit einer Therapie über die acht Zyklen hinaus; das wurde ja schon diskutiert – im Vergleichsarm deutlich höher als im Interventionsarm, nämlich bei 65 vs. 39 Prozent. Das gibt der pharmazeutische Unternehmer ja selbst in seiner Stellungnahme an. Außerdem war eine Bortezomib-Therapie entgegen der S3-Leitlinie auch nach weniger als zwölf Monaten nach der letzten Bortezomib-haltigen Therapie erlaubt, und periphere Neuropathien waren meines Wissens kein Ausschlusskriterium, soweit sie in der Vergangenheit nicht den Grad 3 erreicht haben. All das sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neuropathie in der Studie.

Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wäre, ob Sie bitte angeben könnten, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Studie eine periphere Neuropathie erlitten haben, in einer dieser drei Gruppen war, also entweder eine über acht Zyklen hinausreichende Therapie mit Bortezomib in der Studie erhalten hat, in der Vergangenheit ein Bortezomib-freies Intervall von weniger als zwölf Monaten hatte oder eine periphere Neuropathie in Grad 1 oder 2 aufgrund von vorheriger Thalidomid- oder Bortezomib-haltiger Therapie

bereits erlitten hatte. Das werden Sie wahrscheinlich nicht sofort beantworten können; aber es wäre nett, wenn Sie das nachreichen könnten. Das wäre sehr interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir probieren es mal. Wer kann antworten? – Keiner. Herr Schwenke, Sie grinsen. Sie können es beantworten?

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Nicht direkt und sofort. Herr Blindzellner hat es schon gesagt: Wir müssen es natürlich noch mal nachschauen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): – wie viele Patienten das wirklich sind. Ich glaube, als Methodiker muss ich bei dem Punkt zu über acht Zyklen aber reingrätschen. Das eine ist ja, dass vorgesehen und empfohlen ist, dass bis zu acht Zyklen gegeben werden. Es ist aber nicht verboten, auch mehr zu geben.

Was wir in den Studiendaten sehen, ist, dass die Patienten in allen Regionen mehr als acht Zyklen bekommen konnten und zum Teil eben auch bekommen haben. Was Herr Blindzellner schon richtig sagte, ist, dass wir in der Stellungnahme gesagt haben: Über acht Zyklen haben in der Kontrollgruppe 65 Prozent bekommen, in der Verumgruppe knapp 35 Prozent. Allerdings sind es, wenn man das Cross-over abzieht, dort auch nur knapp 35 Prozent der Patienten, die mehr als acht Zyklen bekommen haben. Das heißt, dieses Mehr an Patienten, die in der Kontrollgruppe über die acht Zyklen hinausgehen, bezieht sich in der Tat hauptsächlich auf das Cross-over.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Daten kommen dann also noch. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Mich interessiert der Stellenwert in der Versorgung. Es gibt inzwischen ja viele Optionen beim Multiplen Myelom, und hier haben wir obendrein ja auch die Zulassung für verschiedene Linien. Wo im Therapiealgorithmus ordnen Sie diese neue Substanz ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Lechner.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Wir sehen im Moment und wahrscheinlich auch in der Zukunft den Einsatz besonders in den späten Therapielinien. Wie das vorher auch schon anklang, sind dort ja gerade neue Therapieansätze notwendig, und dort ist der Medical Need am größten. In frühen Linien werden ja bereits viele Wirkmechanismen eingesetzt und sind dann erschöpft. Deswegen sehen wir den hauptsächlichlichen Einsatz zum späteren Zeitpunkt. Das hat natürlich auch mit der Tumorbilogie zu tun: Wenn man hier eine neue Therapiemöglichkeit hat durch einen neuen Wirkmechanismus, ist das sehr gewünscht. Und gerade in diesen späten Therapielinien – das zeigt die STORM-Studie – zeigt sich eine bisher nie gesehene Verlängerung des Überlebens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Khandanpour.

Herr Prof. Dr. Khandanpour (Stemline Therapeutics): Der Einsatz des Selinexor ist, glaube ich, wie schon Dr. Lechner sagte, einerseits in den späten Linien angebracht. Aber ich möchte andererseits darauf hinweisen, dass das immer sehr stark individuell vom Patienten abhängt, davon, was er für Wünsche, Vorstellungen und Anforderungen an die Kolleginnen und Kollegen hat.

Wir sind ja – auch Frau Professor Weisel und Herrn Professor Knop – an großen Zentren tätig und haben sicherlich einen Bias in der Patientengruppe, die uns aufsucht. Das Myelom ist aber eine Erkrankung vor allem von älteren Patientinnen und Patienten, die aufgrund der möglichen Nebenwirkungen nicht immer alle Therapieoptionen und neue Therapien ausnutzen können, sodass Selinexor sicherlich in den späten Linien, aber auch in den frühen Linien, ab der zweiten Linie, eine Möglichkeit darstellt, individuell auf den Patienten einzugehen, sodass ich die Einsatzmöglichkeit sehr individuell für alle Patienten ab der zweiten Linie sehen würde.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich glaube, es ist wirklich eine extrem komplexe Frage, die Sie dort stellen. Wir lernen beim Myelom, das am Anfang sozusagen die Strategie „all in“ und eine ganz breite Targetierung der Erkrankung extrem wichtig ist. Da schaffen wir dann aber auch früher, als wir es früher gewohnt waren, refraktäre Situationen, auch wenn die Patienten insgesamt eine deutlich verbesserte Überlebensprognose haben. Und gleichzeitig haben wir eine neue Frage generiert. Wir stellen uns dann die Frage: Wann kann der Patient optimalerweise in der Myelomtherapie eine zelluläre Therapie, eine CAR-T-Zell-Therapie, oder einen bispezifischen Antikörper bekommen? Dann kommt das in die Gesamtgemengelage hinein. Man fragt: Was ist für den Patienten dann noch optimal?

Dann gibt es natürlich auch immer wieder infrastrukturelle Limitationen – das haben wir zuletzt in der Pandemie erlebt –, unter denen einfach zu applizierende Therapieregime auch einen großen Wert haben. Gleichzeitig begrüßen wir angesichts der Refraktaritäten immer wieder sehr gerne Medikamente, die mit ganz anderen Wirkmechanismen arbeiten. Das haben wir jetzt hier auch.

Komplex wird das Ganze dadurch, dass die Zulassung von Selinexor in den hinteren Therapielinien erfolgt ist in einer Kombination mit Dexamethason und einer Dosierung von zweimal wöchentlich, die mit dem jetzigen Wissensstand – hinterher ist man immer klüger – aus rein klinischer Sicht vielleicht nicht hundertprozentig optimal ist. Gleichzeitig haben wir gelernt, dass in Dreifachkombinationen aus dem Bortezomib-Dexamethason und einer anderen Dosis, wie sie zum Beispiel in der BOSTON-Studie eingesetzt wurden, und einer einmal wöchentlichen Gabe eine deutlich bessere Verträglichkeit erreicht werden kann. Das ist eine Situation, die man aber umgekehrt sehr gerne am Ende haben möchte.

Was will ich sagen? Ich glaube, wir werden noch sehr viel darüber lernen müssen, in welcher Kombination und welcher Dosis sich die Substanz optimalerweise für den individuellen Patienten einsetzen lässt. Das ist noch im Fluss. Im Moment müssen wir mit dem umgehen, was wir haben. Und da würde man diesen Mechanismus, der hier wirkt, durchaus als eine Bereicherung ansehen – mit allen Limitationen, die ich gerade versucht habe aufzuzeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Lechner, noch ergänzend dazu?

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Nur ganz kurz: Das Label, das sich aus der BOSTON-Therapie ergibt – nach zwei Vortherapien –, schließt ja den Einsatz der niedrigeren Dosis in einer Dreifachkombination auch in späteren Therapielinien nicht aus.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ganz kurze Anmerkung: Natürlich haben wir die extrem potenten T-Zell-aktivierenden Therapien und schauen alle mit großer Begeisterung darauf. Aber wenn es um die wirkliche Verfügbarkeit, auch um die Akuität der Verfügbarkeit geht, sind wir da natürlich maximal eingeschränkt. Ein bispezifischer Antikörper ist nicht auf dem Markt, die CAR-T-Zell-Therapien sind logistisch eingeschränkt. Und da ist eine Substanz, die quasi aus der Apotheke abgeholt und dann direkt beim Patienten zum Einsatz gebracht werden kann, natürlich eine Bereicherung des therapeutischen Arsenal. – Das bei allen Diskussionspunkten, bei denen ich zustimme, vielleicht auch kurz in den Vordergrund gerückt.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Dr. Khandanpour. Sie haben ja betont, dass es eine sehr individuelle Entscheidung ist, ob man die Substanz jetzt auch schon früher einsetzt. Welche Patienten wären denn das, bei denen sie das in der früheren Therapielinie einsetzen würden? Wie sind die charakterisiert?

Herr Prof. Dr. Khandanpour (Stemline Therapeutics): Es wären vor allem ältere Patienten. Wir würden versuchen, sie, zumindest sofern es deren Zustand zulässt, in der ersten Linie mit einer Kombination aus Daratumumab, Revlimid und Dexamethason zu betreuen, wenn sie

nicht hochdosisfähig sind. Und dann kommt es wirklich darauf an. Dann haben die Patienten diese Therapie ja wahrscheinlich schon fünf, sechs Jahre bekommen, weil sie ja wirklich ein sehr gutes Ansprechen hat. Wenn sie dann schon über 80, 82 oder 83 sind und sagen, sie möchten nicht mehr so häufig in die Ambulanz kommen, dann würden sie auf jeden Fall Velcade bekommen, weil sie die Substanz noch nicht bekommen haben.

Und wenn sie sagen, sie möchten eine rein orale und keine intravenöse Therapie haben, dann wäre sicherlich Selinexor/Velcade bei einem stabilen Patienten eine sehr gute Möglichkeit, mit der er quasi seinem Alltag nachgehen kann, ohne allzu häufig in die Ambulanz kommen zu müssen. Das ist wirklich vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Wenn das ein Patient ist, der, sagen wir mal, im Pflegeheim ist und dessen Transport schwierig ist, ist das eine gute Möglichkeit.

Aber zum Zweiten wäre das auch für Patienten, die fitter sind und explizit den Wunsch haben, möglichst wenig die Ambulanz oder Praxis aufzusuchen, eine weitere Möglichkeit, die man anbieten kann, weil sie, wie gesagt, Velcade noch gar nicht bekommen haben, wenn sie jetzt mit Daratumumab, Revlimid und Dexamethason behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn, AkdÄ.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Noch eine Frage an den PU zu den intensiv, also mindestens vierfach vorbehandelten Patienten. Ist eine randomisierte Studie zum Vergleich von Selinexor gegen eine Behandlung nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Zustandes geplant oder aufgelegt?

Die jetzt vorliegende Studie, die MAMMOTH-Studie, ist ja schwer zu interpretieren. Es ist da ein nicht-adjustierter Vergleich erfolgt. Und die Autoren schreiben auch, dass in der Kontrollgruppe eine längere Zeit von der Diagnosestellung bis zum dann vorliegenden Progress verging, sodass da auch schon eine Imbalance zwischen der Selinexor-Gruppe und der Kontrollgruppe besteht. Das macht es dann ja extrem schwer, aus dieser Studie Konsequenzen für den Versorgungsalltag zu ziehen. – Also: Ist eine solche randomisierte Studie geplant, und, wenn ja, wann wird es sie geben?

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

Frau Dr. Kausche (Stemline Therapeutics): Vielen Dank, Herr Dr. Spehn, für die Frage. Die kann ich damit beantworten, dass eine vergleichende Studie momentan nicht in der Planung ist.

Es gibt mehrere Studien, die ja auch schon im Dossier genannt wurden, neben der STORM-Studie auch die Studie XPORT-MM-028, die auch einarmig war, die noch weiterläuft und in der einfach verschiedene Arme in dieser Indikation noch mal untersucht werden. Des Weiteren gibt es eine Studie aus China, die MARCH-Studie, die auch massiv vorbehandelte Patienten – teilweise hatten diese Patienten zuvor sogar schon eine CAR-T-Zell-Therapie in einem erheblichen Umfang – einschließt. In dieser massiv vorbehandelten Patientengruppe – das muss man einfach sagen – gibt es häufig einen so raschen Progress, dass dieser häufig schon während der Randomisierung auftritt. Das ist also eine wirklich schwer zu behandelnde und schwer zu fassende Patientengruppe. Deswegen dieser einarmige Studienverlauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt Herrn Blindzellner. Bitte schön.

Herr Blindzellner: Es geht um den Endpunkt Gesamtüberleben und dort insbesondere die Effektivmodifikationen, die sich hier ja in multiplen Subgruppen gezeigt haben. Das IQWiG hat in seinem Bericht dazu ja ausgeführt, dass es in Bezug auf die Subgruppe Alter mit dem Cut bei

65 Jahren im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Effektmodifikation gibt. Jüngere Patienten haben einen statistisch signifikanten Nachteil unter der Selinexor-Kombination, ältere Patienten einen Vorteil im Gesamtüberleben. Der PU reklamiert auf der anderen Seite ja eine Analyse in nach Regionen post hoc definierten Subgruppen und wählt dort eine Gruppe, die aus seiner Sicht den deutschen Versorgungskontext besonders repräsentiert. Er ist aber nicht auf die präspezifizierte regionale Subgruppe „Region 2“ eingegangen, die ebenfalls Länder mit, ich sage mal, eher westlichen oder guten Versorgungsstandards repräsentiert.

Meine Frage richtet sich aber eher an die Kliniker. Zunächst einmal: Haben Sie aus klinischer Sicht irgendwelche Erklärungen für diese Effektmodifikationen? Insbesondere eine Effektmodifikation nach Region würde ja implizieren, dass, ich sage mal, die Nebenwirkungen von Selinexor so detrimental wären, dass sie nur in einem besonders gut ausgestatteten Versorgungskontext zu handhaben wären und sich dann Vorteile einstellen würden. Das wäre das Einzige, was mir so spontan als klinische Rationale für so eine Effektmodifikation einfallen würde. Zum Zweiten ist ja auch für das Alter der Effekt eher unerwartet, dass Jüngere nicht und Ältere besonders von einer nebenwirkungsreichen Therapie profitieren. Deswegen ist meine Frage an Sie als Kliniker erst mal, wie Sie diese Effektmodifikation einschätzen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange vorne an, bei der Effektmodifikation ab 65 Jahren. Der Punkt ist: Ganz grundsätzlich haben wir immer ein Problem mit dieser Jahresfestlegung, weil es für uns problematisch ist, einen 64-jährigen Patienten anders als einen 66-jährigen zu behandeln. Die kritische Rationale dahinter könnte sein, dass die jüngeren Patienten eher der autologen Stammzelltransplantation zugeführt worden sind. Da gibt es sicher Regionen, wo 65 die Altersgrenze ist; in Deutschland haben wir sie bei 70 Jahren festgelegt, gehen bei sehr gutem Allgemeinzustand ja aber auch darüber hinaus, wenn wir merken, dass Patienten davon profitieren können. Das heißt, die erste Antwort ist: Eine Rationale auszumachen, warum es gerade bei diesem Präparat anders ist als bei anderen, ist schwierig. Deswegen wäre das Wort, das wir schon früher mal gebraucht haben – „Hypothesen generieren“ – richtig, aber wir finden es nicht gut belegt.

Zum zweiten Punkt, den Sie angesprochen haben, was die Regionen angeht: Da finde ich es persönlich schwierig, post hoc zu analysieren, warum das so ist. Auch das ist, finde ich, Hypothesen generieren. Natürlich ist es möglicherweise so, dass in unserem Versorgungskontext – jetzt, heute – die Gesamtprognose der Patienten besser ist. Wir denken auch, dass die Überlebenszeit heute besser ist als im Studienmedian, weil wir so viele andere Therapien zur Verfügung haben, die potenziell lebenszeitverlängernd sind.

Ich hätte mich nicht getraut, mich auf diese Subgruppenanalysen so zu stützen, dass ich daraus wirklich ein Ergebnis formulieren würde – wenn ich das vorsichtig formulieren darf.

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

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich kann mich dem nur anschließen. Ich habe mir das auch angeschaut. Herr Blindzellner, wenn ich Ihnen das spontan beantworten müsste, würde ich sagen: Mir als behandelndem Arzt ist das zu artifiziell. Man wird fast gezwungen, etwas hineinzuinterpretieren, gegen das man sich aus der klinischen Erfahrung sträubt. In Bezug auf das, was Sie zu den Altersgruppen gesagt haben, ging es mir ehrlicherweise wie Ihnen. Wenn ich das so ganz spontan sagen darf: Ich glaube, das hat man hier in der Analyse überstresst. So etwas will man natürlich immer gerne, und ich finde es auch sehr ehrenwert, dass man es immer wieder versucht; aber ich glaube, hier hat es nicht geklappt. Wir müssen das als Ganzes sehen, sonst gehen wir, glaube ich, sehr in den artifiziellen Bereich hinein.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Auch wir fanden den Unterschied zwischen den Altersgruppen schwer verständlich. Ich erinnere, dass in Modul 4 – ich habe die Stelle jetzt nicht – darauf

hingewiesen wurde, dass vor allen Dingen in den asiatischen und osteuropäischen Ländern mehr junge Patienten waren. Der PU hatte in Modul 4 diskutiert, ob das vielleicht einen Einfluss gehabt haben könnte.

Was anderes zu den Regionen: Da ist für uns unverständlich, warum nicht die präspezifizierten Ländersubgruppen nach vorne gestellt wurden, in denen sich keine signifikanten Unterschiede zeigten, sondern stattdessen eben eine komplett neue Gruppeneinteilung geschaffen wurde, in der dann ein Überlebensvorteil herauskam. Es wurde gesagt, dass diese neue Gruppe dem westeuropäischen oder dem deutschen Versorgungsstandard am besten entspricht. Das ist hochfragwürdig; wir finden eigentlich, das ist auch falsch. In der neu zusammengestellten Gruppe sind unter anderem viele osteuropäische Länder – Bulgarien, Griechenland, Polen, Rumänien, Tschechische Republik und Ungarn –, von denen wir wissen, dass da gerade die Nachbehandlung nicht so gut verfügbar ist wie in den westeuropäischen Ländern. Und die Qualität der Nachbehandlung entscheidet letztlich ja mit über die Überlebenszeit. Wenn in Staaten die Nachbehandlung aus ökonomischen Gründen eben nicht mit diesen sehr teuren Antikörpertherapien möglich ist, dann führt das dort auch zu schlechteren Ergebnissen oder eben zu einem relativen Vorteil für andere Medikamente. Auch in den USA ist es – das muss man dazu sagen – nicht so selbstverständlich wie hier, dass die teuren Antikörpertherapien von den Versicherungen übernommen werden. Also: Die post hoc gebildete Gruppe und der Vergleich sind für uns nicht aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Jetzt habe ich noch eine Nachfrage dazu von Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Den Punkt zu den Regionen hat Herr Dr. Spehn ja jetzt ausführlich dargestellt. Dazu, warum er trotz alledem die post hoc gebildete Gruppe für besser geeignet hält, kann der PU vielleicht noch was sagen. Aber eigentlich war das umfassend.

Ich wollte einfach zur Klarstellung ganz kurz zu dieser Effektmodifikation nach dem Alter nachhaken. Dazu wurde jetzt viel gesagt. Eigentlich haben alle die Überraschung geäußert, die auch bei uns da war. Es ist ja eine relativ große Population; es sind in einem Arm ungefähr 240, im anderen ungefähr 160 Patienten. Es handelt sich also nicht um eine Subgruppen-Effektmodifikation, die sich aufgrund von kleinen Fallzahlen zufällig ergibt. Und es ist wirklich eine richtige Effektkumkehr, eine Umkehr der Effektrichtung; es gibt einen signifikanten Vorteil bei den Älteren und einen signifikanten Nachteil bei den Jüngeren. Jetzt habe ich mitgenommen – bitte bestätigen Sie das noch mal –, dass das Ihrer klinischen Erfahrung in keiner Art und Weise entspricht. Ich weiß nicht, wie viel klinische Erfahrung Sie da im Speziellen mit Selinexor haben.

Und dann wurden ja noch ein paar andere Punkte angesprochen. Die AkdÄ hat gesagt, dass in Asien unter Umständen mehr Junge behandelt wurden. Herr Wörmann hat die Rate der CART-Zell-Therapie-Verfügbarkeit, die ja zu einer gewissen Selektion führen könnte, genannt. Also: Welche Patienten sind hier ältere und welche sind jüngere? Sind vielleicht die Jüngeren aus irgendeinem Grund die mit dem ganz hohen Risiko? Da ist meine Frage an den PU einfach noch mal, ob Sie dazu was sagen können und ob Sie sich mal angeguckt haben, ob sich die Charakteristika der Älteren und der Jüngeren in irgendeiner Art und Weise systematisch unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Dr. Kausche und Herr Dr. Schwenke, beide für den PU, bitte schön.

Frau Dr. Kausche (Stemline Therapeutics): Vielen Dank für die Frage zur Effektmodifikation und zur Bildung der Subgruppe. Zur Bildung der Subgruppe möchte ich noch anfügen: Wir haben zum einen auch den europäischen, also den EMA-zugelassenen Versorgungskontext angeschaut. In der Stellungnahme wurden die Daten auch nachgereicht. Das ist natürlich eine geringere Patientenzahl; es sind nur 99 Patienten in dieser Subgruppe. Und auch da gibt es

eine entsprechende Hazard Ratio von 0,63 und einen p-Wert von 0,042, die dem entsprechen, was wir dann für diese etwas größere Gruppe mit dem Versorgungskontext EU/Großbritannien/Nordamerika mit insgesamt 117 Patienten haben, sodass wir sagen, dass diese Subgruppenbildung durchaus eine sinnvolle war und insbesondere auch die Folgetherapien in diesem Versorgungskontext durchaus ähnlich waren. – Herr Schwenke?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Schwenke ist der Nächste.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Vielleicht noch mal methodisch zu der Sache des Alters. Bei der Effektmodifikation in diesen Altersgruppen haben wir viele Faktoren, die da hineinspielen. Das eine ist – Herr Spehn hat es schon angesprochen –: In der EU, in Großbritannien und in Nordamerika war ungefähr ein Drittel jünger als 65 Jahre; im „Rest of World“ waren das aber 54 Prozent, das heißt deutlich mehr. Zweiter Faktor ist: Wir haben in den Jüngeren deutlich mehr Cross-over als in den Älteren. Das spielt mit hinein. Das Nächste ist: Wir haben im „Rest of World“, also im Rest der Welt, weniger Nachtherapien, also Nachfolgetherapien, was zur Folge hat, dass in der Kontrollgruppe mit dem Cross-over eine Nachfolgetherapie passiert, das heißt die Patienten mit Selinexor weiterbehandelt werden können, während Sie in der Verumgruppe, in der die Patienten Selinexor schon bekommen haben, eben wenige Folgetherapiepatienten haben. Dieser Mix aus verschiedenen Faktoren kann zur Folge haben, dass diese Effekturnkehr passiert.

Umso wichtiger ist es, sich anzuschauen: Wie sehen die Patienten gemäß dem deutschen Versorgungskontext aus? Was passiert mit ihnen? Und wir haben auch in der Gruppe EU/Großbritannien/Nordamerika immer noch knapp 40 Prozent an Patienten, die ein Cross-over hatten. In der Verumgruppe haben die Patienten eine effektive Therapie gehabt, aber auch die Kontrollpatienten haben nach dem Cross-over effektive Therapien gehabt, sodass wir hier letztendlich einen besseren Vergleich haben. Insgesamt haben wir so eben diesen Mix aus verschiedenen Confoundern, die dazu führen können, dass das Gesamtüberleben gerade für die Jüngeren seltsam und auch für uns nicht erklärbar aussieht. Das ist eben eine mögliche Konsequenz. Aber wir bräuchten wahrscheinlich eine Studie mit 10.000 Patienten, um dann wirklich die Details herauszuarbeiten

Sicher ist aber, dass wir aus der Analyse dieser Subgruppe EU/Großbritannien/Nordamerika schon extrahieren können, dass die Patienten dem deutschen Versorgungskontext entsprechen, was die Altersstruktur angeht, was zum Beispiel auch die vorherige Stammzelltransplantation angeht, und dass auch diese Zahlen mit dem deutschen Versorgungskontext übereinstimmen, das heißt vergleichbar sind. Deswegen gehen wir davon aus, dass diese Gruppe wirklich dem deutschen Versorgungskontext zum Zeitpunkt der Studiendurchführung entspricht.

Wir haben heute auch schon darüber gesprochen, wie das denn mit der Kontrollgruppe ist. Die Patienten sind in die Studie eingeschlossen worden. Sie haben entsprechend Bortezomib und Dexamethason bekommen. Das heißt, wir gehen auch davon aus, dass sie es dann bekommen konnten, dass also kein medizinischer Grund dagegensprach; sonst wären die Patienten ja gar nicht in die Studie eingeschlossen worden. Am Ende ist die spannende Frage, glaube ich: Wie groß ist der Anteil der Patienten, die jetzt letztendlich im deutschen Versorgungskontext mit dieser Therapie behandelt werden können? Darüber haben wir ja auch schon gesprochen. Aber ich glaube, wichtig ist auch: Wenn man sich die Patienten anschaut, die übertragbar sind, sehen wir den signifikanten Vorteil im OS.

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

Frau Nink: Diese OS-Themen treiben ja uns alle um. Ich glaube, dass es an einigen Stellen sehr spekulativ ist, auch was jetzt die Interpretation dieser Altersgruppen, Subgruppen betrifft. Ich würde einigen Aussagen, die gemacht wurden, auch explizit widersprechen, beispielsweise der, dass wir hier eine Richtung der Verzerrung bei den Treatment Switchern einschätzen können. Wir haben in beiden Altersgruppen einen hohen Anteil an Treatment Switchern, und wir

haben jetzt auch in der Stellungnahme gesehen, dass diese Wechsel sehr früh passiert sind, sodass das tatsächlich auch sehr schwierig einzuschätzen ist. Es lässt sich aus den nachgereichten Analysen erkennen, dass dieser Behandlungswechsel im Median schon nach sechs bis acht Monaten erfolgt ist. Ich glaube auch, dass wir bei der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht dem Fehlschluss hinterherlaufen sollten, das könnten wir durch irgendwelche regionalen Analysen lösen. Vielmehr haben wir ja, glaube ich, anfangs schon sehr umfangreich diskutiert, dass sich einfach auch die Versorgungslandschaft verändert hat, also die Patienten heute andere sind.

Ich hätte noch eine konkrete Nachfrage zum Thema Folgetherapien an den PU. Weil Sie ja auch geschrieben haben, das hätten Sie so umfangreich nachgereicht: Die Analysen sind für uns eigentlich wenig hilfreich, einfach weil sie nicht nach Studienarmen getrennt sind. Könnten Sie vielleicht etwas dazu sagen, warum Sie die nicht nach Studienarmen getrennt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer vom PU kann dazu etwas sagen? – Bitte, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Wir haben auch die Analysen getrennt nach Behandlungsgruppe. Ich dachte auch, wir hätten sie eingereicht. Aber wir können sicherlich noch nachliefern, welche Patienten was bekommen haben, wenn das gewünscht ist. Frau Nink, Sie meinen jetzt, für die gesamte Studiengruppe, richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Na ja, wir wollen es vor allen Dingen getrennt nach Studienarmen. Denn wenn wir einschätzen wollen, wie die Folgebehandlungen in den einzelnen Armen waren, brauchen wir es natürlich getrennt. Was wir nicht brauchen, sind Analysen getrennt nach Regionen.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Ja. Ist notiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch gemeldet. War das etwas zu der Frage von Frau Nink, oder war das was anderes?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Inhaltlich gehört das dazu. Es geht noch mal um die Altersgruppen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine ganz kurze Ergänzung unsererseits, warum wir mit dem Alter ein bisschen vorsichtig sind: Es gibt ja andere Indikationen für Selinexor, unter anderem bei der CLL und auch beim DLBCL. Es gibt eine DLBCL-Studie, die SADAL-Studie, in der ein Unterschied zugunsten der jüngeren Patienten rauskommt; die jüngeren Patienten haben eine längere Überlebenszeit. Das macht uns ein bisschen kritisch. Deswegen vorhin unsere ausführlichen Ausführungen, warum wir im Hinblick auf eine Überinterpretation dieser Altersgrenze so vorsichtig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann, für diesen Hinweis. – Frau Pitura.

Frau Pitura: Meine Frage betrifft tatsächlich genau das, was Frau Nink angesprochen hat, und zwar die nachgereichten Angaben zu den antineoplastischen Folgetherapien. Diese wurden jetzt nur für die post hoc definierte Subgruppe eingereicht. Wir wollten fragen, ob das auch für die Gesamtpopulation und dann eben auch getrennt nach Armen nachgereicht werden könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, Sie bemühen sich?

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Genau. Habe ich so notiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, Sie hatten eben noch etwas zum Thema der Altersgruppen.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Uns geht es vor allen Dingen – da habe ich aufgehört – um die Veröffentlichung der Folgetherapien; das hat uns auch gefehlt. Der Punkt ist damit schon besprochen und erledigt.

Das andere ist, dass beim Thema Alter angesprochen wurde, dass möglicherweise das Cross-over mit hineinspielt, das in den Altersstufen unterschiedlich ist. Das Cross-over müssen wir dabei als negativen Prognosefaktor bewerten, weil eine Weiterbehandlung mit Bortezomib im Progress dem Patienten eher schadet als nutzt. Die Lösung für die Frage nach den Unterschieden in den Altersgruppen haben wir aber nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Blindzellner mit einem neuen Themenkomplex und dann noch mal Frau Nink. Und dann müssten wir langsam auch mal die Kurve kriegen.

Herr Blindzellner: Ich habe noch zwei ganz kurze Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Es gab ja unter Selinexor statistisch signifikant mehr schwerwiegende und mehr schwere Nebenwirkungen und auch deutliche absolute Unterschiede. Eines der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Katarakte, auch schwere Katarakte. Da würde mich interessieren – das ist möglicherweise auch was zum Nachreichen –, welcher Anteil der Katarakte sich nach Absetzen von Selinexor zurückgebildet hat und welcher Anteil im Studienverlauf nicht vollständig reversibel war. – Das ist die eine Frage.

Dann hätte ich vielleicht noch eine Frage zur fünften Therapielinie, die wir heute ja noch nicht so richtig diskutieren. Herr Lechner hatte in seinem Eingangsstatement zu Beginn gesagt, dass Selinexor dringend in der Versorgung benötigt wird. Die Zulassung für die fünfte Linie liegt ja jetzt schon seit knapp zwei Jahren vor. Da würde mich interessieren, weshalb das Selinexor erst vor Kurzem in Deutschland in den Verkehr gebracht wurde und ob Sie als PU da nicht einen Widerspruch zu Ihrem Eingangsstatement sehen. – Das wäre es auch schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte zu den Zahlen ausführen? Herr Lechner, zum letzten Punkt?

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Vielen Dank für die Frage. Es ist so, dass wir eine Lizenz von Karyopharm übernommen haben. Karyopharm vermarktet das Produkt weiter in den USA und in anderen Ländern. In Europa und auch in anderen Ländern wurde das von Stemline übernommen. Wir haben diese Verträge aber erst zu einem sehr späten Zeitpunkt geschlossen und uns dann sofort damit beschäftigt, das Produkt auch auf den Markt zu bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Khandanpour zum ersten Teil.

Herr Prof. Dr. Khandanpour (Stemline Therapeutics): Man muss zwei Punkte beachten. Wenn man eine Dreifachkombination hat, ist die die Zahl der Nebenwirkungen, vor allem der hämatologischen, natürlich höher, als wenn man eine Zweifachkombination hat. Insofern ist das ein absolut richtiger Punkt, aber nicht ganz überraschend.

Die meisten hämatologischen Toxizitäten, die auftauchen – mit Thrombopenien mit unter 50.000 Thrombozyten pro μl –, sind im klinischen Alltag aber sehr gut beherrschbar. Sie sind zwar als AE aufgeführt, schränken die Patientenqualität aber nicht ein. Im Zusammenhang mit der Übelkeit, die initial aufgetreten ist, gibt es mittlerweile von Stemline ein sehr gutes Programm, bei dem die Kolleginnen und Kollegen über die Nebenwirkung der Übelkeit aufgeklärt werden. Und zumindest in meinem klinischen Alltag habe ich schwerwiegende Übelkeiten gar nicht mehr beobachtet, wenn deren Empfehlungen gefolgt wurde.

Jetzt zum Katarakt. Das ist, glaube ich, ein bisschen schwierig. Das Katarakt ist sicherlich eine Nebenwirkung der Steroidtherapie insgesamt, die die Patienten bekommen und die sie auch in vorangegangenen Therapien bekommen haben. Das tritt bei vielen Patientinnen und Patienten auf, die ich selbst im klinischen Alltag beobachte. Das sind ja prinzipiell Umbauvorgänge in der Linse, die vielleicht durch Selinexor ausgelöst werden, aber sicherlich im stärkeren Maße

durch Dexamethason. Da ist es, glaube ich, immer schwierig, zu sehen, wie viel Dexamethason-Exposition sie in den vorangegangenen Linien gehabt haben und wie sehr das zur Entstehung des Katarakts beiträgt. Das ist wahrscheinlich nicht nur Selinexor-bedingt, sondern allgemein durch die Steroidgabe bedingt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blindzellner, Frage beantwortet?

Herr Blindzellner: Vielen Dank, dass ich noch mal die Möglichkeit habe. Die relativen Risiken sprechen eine relativ deutliche Sprache: 11,3 Prozent im Selinexor-Arm und 2 Prozent im Bortezomib-Arm, relatives Risiko von 5,75. Dexamethason bekommen sie alle, also in beiden Armen, und haben sie wahrscheinlich auch in der Vergangenheit in ähnlichem Umfang bekommen. Insofern spricht das meines Erachtens schon für einen kausalen Effekt von Selinexor. Das hat auch die EMA in ihrem Bewertungsbericht so gesehen.

Wenn Sie es jetzt nicht sagen können, ist das ja kein Problem. Mir wäre es aber trotzdem sehr lieb, wenn Sie noch nachreichen könnten, welcher Anteil davon vollständig reversibel war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, ein neuer Komplex und damit zugleich die letzte Frage.

Frau Nink: Ich hätte noch eine Frage zu den Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte. Wir hatten hier ja die Situation – also jetzt mal ungeachtet der Frage, dass wir für die EORTC in dem Verfahren Auswertungen zu einer Responderschwelle von zehn Punkten benötigen –, dass die patientenberichteten Endpunkte jeweils zu Beginn eines Zyklus erhoben wurden. Das ist auch erst mal sachgerecht, weil man ja vermeiden will, dass die zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Zyklus erhoben werden. Jetzt haben wir hier aber das Problem, dass die Zyklen unterschiedlich lang sind, nämlich zumindest über die ersten acht Zyklen im Selinexor-Arm fünf Wochen, im Vergleichsarm drei Wochen lang. Daraus ergibt sich einfach das methodische Problem, dass wir im Vergleichsarm mehr Erhebungen haben als im Interventionsarm, also im Vergleichsarm in diesem Zeitraum sieben Erhebungen, im Interventionsarm vier Erhebungen. Das bedeutet auch, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, wenn wir da mehr Erhebungen haben, mehr Möglichkeiten haben, sich zu verschlechtern. Das haben wir so ja auch in der Dossierbewertung beschrieben. Wir haben in der Dossierbewertung auch einen Weg beschrieben, wie man das auffangen und so machen kann, dass die zusätzlichen Analysen nicht in die Analyse eingehen und wir in der Bewertung sozusagen gleich lange Spieße bekommen. Meine Frage an den PU wäre, warum Sie diese Analysen nicht vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Vielleicht erst mal ein Punkt zu den zehn Punkten als Responderschwelle. Wichtig dabei ist ja: Beim QLQ-C30 zum Beispiel betrifft das ja ausschließlich 2 der 15 Domänen, nämlich Fatigue und physische Funktionen. Der Unterschied ist also gar nicht so groß, wenn man die Responderschwelle auf 10 statt 15 setzt. Wir haben uns Fatigue und physische Funktionen angeschaut. Es ergeben sich natürlich mehr Responder, wenn man die Schwelle auf zehn Punkte setzt, aber im Punktschätzer und auch im Konfidenzintervall bleibt es sehr ähnlich. Bei der Fatigue zum Beispiel war es – ich muss gerade noch mal auf meinem Spickzettel gucken – 0,79 und 0,78; es gibt also kaum einen Unterschied. Das heißt, bewerten kann man das schon. Bei der physischen Funktion rutscht zwar das Hazard Ratio auf die andere Seite, von 1,08 auf 0,9, wenn man zu zehn Punkten wechselt, aber es ist immer noch nicht signifikant. Das spielt jetzt also keine große Rolle, glaube ich. Aber wir haben auch in Beschlüssen des G-BA schon gesehen: In Zukunft soll und muss man zehn Punkte darstellen.

Die weniger Erhebungen sind ein methodisches Problem, das man, glaube ich, in dieser Studie schlecht lösen kann. Einfach Daten wegzuworfen, ist, glauben wir, nicht die adäquate Lösung. Denn letztendlich ist es auch für jeden Patienten individuell, wann er den Fragebogen ausfüllt.

Natürlich soll er zu jedem Zyklus ausfüllen; aber es ist nicht zwangsläufig so, dass das exakt zum richtigen Zeitpunkt passiert. Das heißt, wenn man sich die Daten anschaut, hat man zwar insgesamt mehr Zeitpunkte, aber trotzdem glauben wir, dass man es interpretieren kann. Deswegen haben wir diese Analysen bisher nicht gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Rasch vom vfa dazu.

Herr Dr. Rasch (vfa): Genau zu diesem Themenkomplex, 10 oder 15 Punkte. Das ist ein leidiges Thema. Ich will gar nicht zurück zu dem Ursprung; wir bleiben insgesamt bei unserer Kritik. Aber jetzt ist es nun mal so, dass diese Methodik seit vielen Monaten Eingang ins Methodenpapier des IQWiG und auch in die Verfahrensordnung des G-BA, in die Dossieranforderungen, gefunden hat. Jetzt folgt der Hersteller in seinem Dossier genau diesen offiziellen Anforderungen, und die Daten werden überhaupt nicht herangezogen. Das erfolgt mit dem Verweis auf die Webseite des G-BA, auf die FAQs. Das irritiert. Das irritiert, weil das eben keine verbindliche Vorgabe ist. Die verbindlichen Vorgaben stehen nun mal in den Methodenpapieren und auch in der Verfahrensordnungen, ob man darüber glücklich ist oder nicht. Ich glaube, es ist eine pragmatische Art und Weise, dass man die zehn Punkte als eine hinreichende Annäherung betrachtet und dass man die auch berücksichtigt. Aber sich dann sozusagen über die offiziellen Vorgaben des IQWiG und des G-BA hinwegzusetzen und zu sagen: „Wir akzeptieren die Daten nicht, weil das irgendwo in den FAQs steht“, ist kein gangbarer Weg, ist kein verlässliches Verfahren. Das sollte in der Zukunft irgendwie anders gehandhabt werden danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch, dass Sie darauf hinweisen. Eine Reihe von pharmazeutischen Unternehmen hatte ja in einer Reihe von Stellungnahmen auf diese Problematik hingewiesen. Wir wollen natürlich vermeiden, dass man hier jetzt ergebnisgesteuert und ergebnisgetriggert Selection of the Best machen kann. Aber sei es drum. Wir werden uns mit der Fragestellung zu beschäftigen haben, wie wir es im Prinzip nach jeder Anhörung in den letzten Wochen und Monaten getan haben. Insofern ist das, was der vfa hier vorträgt, ausdrücklich auch Anliegen einer ganzen Reihe pharmazeutischer Unternehmen. – Frau Müller, Sie haben noch was?

Frau Dr. Müller: Ja, noch einmal ganz kurz zu den Erhebungszeitpunkten. Das eine ist ja die Frage, ob 15 oder 10 Punkte. Da haben wir in letzter Konsequenz eine rechtliche Frage. Das haben Sie angesprochen; das werde ich jetzt nicht weiter diskutieren.

Aber der zweite und für die Bewertbarkeit inhaltlich wahrscheinlich relevantere Punkt ist ja die Frage der Erhebungszeitpunkte. Und Herr Schwenke hat ja eben gesagt: Wir wollen keine Daten wegwerfen. – Wenn Sie aber keine Daten wegwerfen, führt das dazu, dass das, was dabei rauskommt, nicht vergleichbar ist. Ich meine, wir gucken uns ja an, wann eine Verschlechterung auftritt. Es ist natürlich logisch, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ich zu einem früheren Zeitpunkt eine Verschlechterung messe, einfach größer ist, wenn ich in einem Arm erheblich häufiger messe. Das hat sich für mich noch nicht aufgelöst. Ich weiß, es ist immer unglücklich – das hatten wir schon öfter –, wenn es unterschiedliche Zyklenlängen gibt. Das ist immer eine Näherung. Aber zu sagen: „Wir werfen keine Daten weg“, geht nicht, wenn wir eine Verschlechterung angucken. Ich kann doch nicht im Treatment-Arm einmal pro Jahr und im Vergleichsarm jeden Monat messen. Dann habe ich im ersten Arm nach einem Monat eine Verschlechterung, im anderen Arm wird sie erst nach einem Jahr erhoben, und dann kann ich sagen: Ich habe aber keine Daten weggeworfen. – Ich überspitze es mal etwas, aber in die Richtung geht es. Dann brauchen wir uns auch gar nicht mehr über 10 oder 15 Punkte unterhalten; denn dann wird es schwierig. Dazu hätte ich gerne noch mal ein Wort gehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, ein letzter Satz.

Herr Dr. Schwenke (Stemline Therapeutics): Letztendlich geht es ja darum, dass wir auf der einen Seite für die Dreifachkombination die Zeitpunkte null, fünf und zehn Wochen haben und für die Kontrollgruppe null, drei, sechs und neun Wochen. Das heißt, wir haben eigentlich nur die Frage: Ist es belastbar und bewertbar, wenn man einerseits nach null, fünf und zehn

Wochen, das heißt dreimal, misst und wenn man andererseits nach null, drei, sechs und neun Wochen, das heißt viermal, misst? So groß ist der Unterschied jetzt nicht, und die fünf Wochen sind eben genau zwischen drei und sechs Wochen. So riesig ist der Unterschied also nicht; das ist nicht erheblich.

Letztendlich ist ja die Frage, wann genau der Patient kommt, und es ist auch die Frage – das hat das IQWiG nicht so explizit geschrieben –, wie man dann mit den Daten umgeht, das heißt: Bei welchem Visit werden die Daten gezählt? Wie geht man mit fehlenden Werten um? Nicht jeder Patient hat zu jedem Visit auch den Fragebogen ausgefüllt. Es sind relativ viele Fragen, die sich dann noch anschließen, wenn man die Daten anders heranzieht, als es in der Studie geplant war. Das ist eben ein methodischer Punkt.

Der inhaltliche Punkt ist die Frage: Wie viel Effekt macht das wirklich aus? Ja, wir sehen zum Teil, dass diese Verschlechterungen in einigen Domänen relativ früh passieren, in anderen später. Da ist letztendlich wirklich die Frage: Inwieweit kann man es bewerten? Am Ende des Tages ist es aber für die Bewertung als solche gar nicht so relevant. Denn was wir sehen, ist, dass in den meisten Domänen kein Unterschied oder ein numerischer Unterschied zum Vorteil der Dreifachkombination – zum Teil zumindest – besteht, sodass wir hier am Ende des Tages, glaube ich, schon bewerten können, wie es den Patienten geht. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – ob es nun 10 oder 15 Punkte sind – ist anhand der Erhebungszeitpunkte unter Berücksichtigung sämtlicher Limitationen durch das Studiendesign als solche schon bewertbar.

Wichtiger ist aber, glaube ich, dass man dann noch mal in der Gesamtschau guckt. In der Gesamtschau sehen wir eben den Überlebensvorteil, zumindest in den Patienten, die im deutschen Versorgungskontext behandelt wurden. Da sehen wir diesen Vorteil. Wir sehen, dass die Patienten in den patientenberichteten Endpunkten eben keine deutlichen Nachteile haben. Und so kommen wir ja letztendlich in der Gesamtschau auch zum Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. Sie sprachen jetzt gerade von dem, was Sie glauben. Jeder glaubt was anderes. Glaube und Hoffnung sollten uns auch nicht verloren gehen. Ich will nur darauf hinweisen, dass das IQWiG Ihnen ja eine Handreichung in Gestalt einer relativ simplen Tabelle gegeben hatte, in der gezeigt worden ist, was man mal hätte ausfüllen und betrachten können. Dann wäre man vielleicht von der Ebene des Glaubens zu einer etwas hypothesengestütztere Bewertung gekommen. Aber sei es drum.

Herr Lechner, Sie haben jetzt die Freude des letzten Wortes. Bitte schön.

Herr Dr. Lechner (Stemline Therapeutics): Sehr geehrte Damen und Herren, natürlich bedanken wir uns sehr herzlich, dass dieses Anliegen heute diskutiert wurde, das Anliegen einer positiven Nutzenbewertung für Selinexor in diesen beiden Indikationen. Gerne – das möchte ich vorwegschicken – reichen wir entsprechende Daten, wie heute auch schon angekündigt, selbstverständlich nach. Wir werden das so schnell wie möglich tun.

Aber noch mal zusammengefasst: Neue Therapiealternativen sind dringend notwendig und gewünscht. Das wurde auch von den anwesenden Experten hier bestätigt, denke ich. Selinexor füllt diese Lücken vor allem in den späten Therapielinien, wo es wahrscheinlich hauptsächlich eingesetzt werden wird. Dort zeigt die Substanz in der Kombination mit Dexamethason auch ein bislang nie gesehenes Gesamtüberleben. Auch in der Kombination Selinexor/Bortezomib/Dexamethason in der zweiten Therapielinie zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil, wenn man Patienten innerhalb des deutschen Versorgungskontextes betrachtet. Aus unserer Sicht machen diese Post-hoc-Analyse und auch die Auswahl der entsprechenden Länder Sinn, weil – das würde ich gerne hier an dieser Stelle noch hinzufügen – die Auswahl der prä-spezifizierten Subgruppen auch anderen, nämlich studientechnischen Aspekten Folge leistete und sich eben nicht nur am Versorgungskontext orientierte. Wenn man Deutschland alleine nehmen würde, würde das statistisch gesehen einfach nicht ausreichen.

Was die Kombinationen von Selinexor angeht, so sehen wir hier eine hohe Effektivität bei beherrschbaren Nebenwirkungen, was Herr Professor Khandanpour ja auch aus seiner eigenen Erfahrung bestätigt. Er sagte auch, dass er hier gute Erfahrungen gemacht hat. Besonders der Vorteil einer niedrigeren Polyneuropathierate besonders ab Grad 2 ist in dieser Kombination bei gleichzeitiger Wirksamkeitssteigerung gegenüber normalem Bortezomib/Dexamethason sehr relevant für die Patienten. Wir sind daher überzeugt, dass Selinexor einen willkommenen, innovativen Therapieansatz darstellt und dass die hier diskutierten Selinexor-Kombinationen einen Zusatznutzen verdienen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Lechner! Herzlichen Dank an die klinischen Experten, an die Vertreter des Unternehmens, die Fragen beantwortet haben, und an die Fragesteller! Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist. Die Daten, die Sie noch nachreichen, reichen Sie bitte bis Ende der Woche nach, wenn möglich. Denn wir müssen ja in der AG und dann noch im Unterausschuss weiter beraten.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen; ein Teil bleibt ja noch da. Wir beginnen in zwei Minuten mit der nächsten Anhörung. Wir sind ja jetzt schon 17 Minuten nach der Zeit.

Herzlichen Dank! Und für den Rest: Bis gleich!

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr