

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Belantamab Mafodotin

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Januar 2021
von 10:01 Uhr bis 11:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Opalinska
Frau Dr. Hülsmans
Herr Dr. Welte
Herr Fischer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Floßmann
Frau Dr. Ertel

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

Frau Dr. Barbus
Frau Dr. Köhler

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

Frau Dr. Kellershohn
Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Oncopeptides AB (publ):**

Frau Hofstetter-Springauf
Herr Dr. Harlin

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

Frau Koeppel
Frau Bauer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Hliscs
Frau Rieder

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

Frau Dr. Movshovich
Frau Leisten

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Hahn
Frau Dr. Kurucz

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Steven

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

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid
Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, zunächst Anhörung gemäß § 35 a, Orphan, Belantamab, Anwendungsgebiet multiples Myelom. Wir haben es mit einer Orphan-Bewertung zu tun, und Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Dezember des vergangenen Jahres. Hierzu haben wir eine Reihe von Stellungnahmen bekommen, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithCline, von Amgen, von AbbVie, von Roche, von Oncopeptides AB, von MSD Sharp & Dohme, von Celgene, von Janssen-Cilag, vom Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln, Professor Philipp Steven, dann eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO, der DSMM und der GMMG und eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen, wie es gute Praxis ist, in der heutigen Anhörung wieder ein Wortprotokoll. Deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Frau Dr. Opalinska, Frau Dr. Hülsmans, Herr Dr. Welte und Herr Fischer, Herr Professor Dr. Goldschmidt von der GMMG, Herr Professor Dr. Scheid und Frau Professor Dr. Weisel von der DGHO, Herr Professor Dr. Steven von der Uniklinik Köln, Frau Dr. Floßmann und Frau Dr. Ertel von Amgen, Frau Dr. Barbus und Frau Dr. Köhler von AbbVie, Frau Dr. Kellershohn und Frau Dr. Riplinger von Roche, Frau Hofstetter-Springauf und Herr Dr. Harlin von Oncopeptides AB, Frau Koeppel und Frau Bauer von MSD, Frau Dr. Hliscs und Frau Rieder von Celgene, Frau Dr. Movshovich und Frau Leisten von Janssen, Herr Hahn und Frau Dr. Kurucz von Sanofi sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung, bezogen auf den Wirkstoff darzustellen. Danach gehen wir in die Frage-Antwort-Runde. Bei Wortmeldungen bitte einfach im Chat ein W oder ein X schicken, damit wir uns nicht zuwinken müssen; das ist relativ problematisch. Wir haben jetzt 59 Teilnehmer, und die kann ich nicht alle vor mir auf den Platten sehen. Also, vor diesem Hintergrund bitte den Chat benutzen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen? – Herr Welte, Sie haben das Wort. – Ich verstehe sie nicht, Herr Dr. Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Entschuldigung. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung nehmen zu dürfen. Wir, das Team von GSK, freuen uns sehr, heute hier zu sein. Damit Sie uns schon einmal auf dem Monitor sehen könnten, würden sich meine GSK-Kollegen gerne selbst vorstellen. Ist das für Sie in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, das ist in Ordnung.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Johanna, du musst dich freischalten. Johanna, die Leitung funktioniert leider nicht, oder ich höre dich nicht. – Jetzt.

Frau Dr. Opalinska (GlaxoSmithKline): Können Sie mich jetzt hören? Geht es? – Danke. Guten Morgen! Mein Name ist Frau Opalinska. Ich leite die klinische Entwicklung von Belantamab Mafodotin bei GSK. Dabei bin ich für das gesamte Studienprogramm verantwortlich, welches zurzeit 16 Studien umfasst. Zusammen mit Frau Hülsmans sind wir für die medizinischen Inhalte des Dossiers verantwortlich. Ich arbeite an der GSK-Zentrale in den USA und schließe mich heute zu dieser frühen Morgenstunde an und freue mich auf die Besprechung. – Danke.

Frau Dr. Hülsmans (GlaxoSmithKline): Guten Morgen in die Runde! Mein Name ist Angelika Hülsmans; ich leite bei GSK Deutschland den Bereich Medical Affairs Hematology, und zusammen mit Frau Opalinska bin ich für den medizinischen Inhalt des Dossiers verantwortlich.

Herr Fischer (GlaxoSmithKline): Grüß Gott, Herr Vorsitzender! Grüß Gott, meine Damen und Herren! Mein Name ist Franz Fischer von GSK. Ich arbeite als Manager neuer Produkte bei GSK, bin seit 2017 mit der Substanz Belantamab Mafodotin betraut, habe am Dossier mitgeschrieben und die Dossiererstellung koordiniert.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Zum guten Schluss auch kurz zu meiner Person: Wie gesagt, mein Name lautet Robert Welte, ich leite den Bereich Market Access bei GSK Deutschland.

Nun zum Produkt, dem Antikörper-Immunkonjugat Belantamab Mafodotin: Belantamab Mafodotin ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper sind und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. In dieser dreifach refraktären Situation sind die etablierten Myelomtherapien ausgeschöpft. Es gibt kein Standardvorgehen mehr. Patienten in diesem späten Rezidiv haben eine sehr schlechte Prognose. Ihre Gesamtüberlebenszeit liegt bei nur noch wenigen Monaten. Wünschenswert ist hier ein neuartiger Therapieansatz, der zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität führt. Dies impliziert, dass er gut verträglich ist und nicht mit anderen nebenswirkungsreichen Substanzen wie zum Beispiel Dexamethason kombiniert werden muss.

Belantamab Mafodotin verfolgt genau einen derartigen Therapieansatz. Die Zielstruktur ist das B-Zell-Reifungsantigen, abgekürzt BCMA. Es wurde in den 90er-Jahren als eine neue Zielstruktur für das multiple Myelom identifiziert. Es wird erst in der späten Ausreifungsphase von B-Zellen auf den Plasmazellen und damit auch auf den Myelomzellen exprimiert. Belantamab Mafodotin ist ein sogenanntes Antikörper-Immunkonjugat. Es besteht aus einem monoklonalen Antikörper gegen BCMA. Zusätzlich ist dieser Antikörper mit dem zytotoxischen Wirkstoff Monomethyl Auristatin-F, abgekürzt MMAF, konjugiert. Belantamab Mafodotin wirkt mehrfach gegen die Tumorzellen. Erstens bindet der Antikörper mit hoher Affinität an BCMA. Der gekoppelte zytotoxische Wirkstoff, das MMAF, hemmt nach Aufnahme in die Zelle deren Teilung und führt schließlich zum Zelltod, der sogenannten Apoptose.

Zweitens verbessert der Antikörper die Rekrutierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen, die Tumorzellen angreifen können. Drittens werden aufgrund der Apoptose Marker des immunogenen Zelltodes freigesetzt, die zu einer Immunantwort gegen andere Myelomzellen, zum Beispiel durch zytotoxische T-Zellen führen können. Infolge kommt es zu einer zielgerichteten Abtötung der Myelomzellen. Belantamab Mafodotin ist der erste zugelassene monoklonale Antikörper, der spezifisch gegen das Antigen BCMA gerichtet ist. Dabei handelt es sich um eine sehr zielgerichtete Therapieform. Belantamab Mafodotin stellt eine echte Innovation der Behandlung des multiplen Myeloms dar. Die europäische Zulassungsbehörde EMA sieht das ebenfalls so. So hat sie letzte Woche in ihrem Jahresrückblick für 2020 Belantamab Mafodotin als bedeutenden Fortschritt in der Therapie des multiplen Myeloms ausgezeichnet. – Falls Sie erlauben, wird nun meine Kollegin Angelika näher auf bestimmte Themen eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Hülsmans (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Folgenden werde ich auf drei Punkte näher eingehen. Zunächst möchte ich

Ihnen den verfügbaren Evidenzkörper zu Belantamab Mafodotin vorstellen, dann werde ich auf die transienten unerwünschten Wirkungen am Auge eingehen und schließlich aufzeigen, wo Belantamab Mafodotin in die Therapielandschaft des multiplen Myeloms einzuordnen ist. Beginnen wir mit dem ersten Punkt, der Datenlage. Es gibt ein breites Studienprogramm zu Belantamab Mafodotin; das hat Frau Opalinska gerade schon angedeutet, das mittlerweile 16 Studien umfasst. In diesem Studienprogramm mit dem Namen DREAMM gibt es zahlreiche Studien, sowohl in der Monotherapie im späten Rezidiv, aber auch schon in Kombination mit gängigen anderen Myelommedikamenten in den früheren Therapielinien, und das zieht sich bis in die erste Therapielinie hinein. Bis jetzt liegen uns erste Ergebnisse zur DREAMM-1-Studie und der hier heute relevanten DREAMM-2-Studie vor.

In der DREAMM-2-Studie wurden beeindruckende Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens mit elf Monaten und zum medianen Gesamtüberleben mit 13,7 Monaten erzielt. Der Überlebensvorteil gegenüber in dieser Therapiesituation plausiblen Alternativen wurde in einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit einem statistisch signifikanten Hazard Ratio von 0,29 eindrücklich bestätigt. Was bedeutet nun diese Zahl 0,29 für einen Patienten? Ich denke, das ist recht viel; denn das entspricht einer 71-prozentigen Reduktion des Risikos, zu versterben, und das ist sicherlich der härteste Parameter an sich. Aufgrund dieser neuen Daten sehen wir den Zusatznutzen, den wir im Dossier bisher als beträchtlich eingestuft hatten, nun als erheblich an.

Die DREAMM-2-Studie ist 2018 gestartet, und es ist bemerkenswert, dass auch jetzt noch Patienten unter der Therapie sind. Deshalb erwarten wir den finalen Studienreport nicht, wie angedacht, zum April dieses Jahres, sondern erst zum November 2022. Dies unterstreicht wiederum die Wirksamkeit, aber auch die Verträglichkeit von Belantamab Mafodotin bei diesen stark vorbehandelten Patienten. In der DREAMM-2-Studie wurde eine Reihe von Lebensqualitätsdaten erhoben, die auch eine Einschätzung der Nebenwirkungen am Auge erfasst haben. Dies ist im Rahmen einer Phase-II-Studie ungewöhnlich, und wir freuen uns, dass wir diese Daten jetzt schon mit Ihnen teilen können. Der Erhalt der Lebensqualität ist bei stark vorbehandelten Patienten von zentraler Bedeutung. Die Daten weisen in keiner der Dimensionen eine signifikante Verschlechterung auf. Bei einigen Patienten stellen sich in mehreren Dimensionen signifikante Verbesserungen ein. Bei prominenten Symptomen, wie zum Beispiel Fatigue und Schmerzen, berichten die Patienten – das sind konkret 42 bzw. 32 Prozent – von einer Abnahme der Beschwerden unter der Therapie mit Belantamab Mafodotin. Dies ist bei einer Therapie, die am Ende des Therapiespektrums angesiedelt ist, sicherlich als ein Erfolg zu werten.

Ich gehe nun weiter zum zweiten Punkt, den unerwünschten Wirkungen an der Hornhaut des Auges im Sinne einer Keratopathie. Unter der Therapie mit Belantamab Mafodotin wird es bei circa Dreiviertel aller Patienten zur Ausprägung einer transienten Keratopathie kommen, die mit einem verschwommenen Sehen, mit trockenem Auge und/oder einer Visusminderung einhergehen, die aber auch symptomlos verlaufen kann. GSK hat zusammen mit Ophthalmologen Konzepte entwickelt, um diese kornealen unerwünschten Wirkungen kontrollierbar zu machen. Diese Therapieempfehlungen wie Dosisreduktion und/oder Therapiepausen minimieren das Risiko und machen die unerwünschten Wirkungen kontrollierbar und ermöglichen somit eine Normalisierung der Befunde. Die Keratopathie ist reversibel. Die Studiendaten demonstrieren auch, dass die Keratopathie keinen signifikanten Effekt auf die Lebensqualität besitzt.

Wie ist nun Belantamab Mafodotin in die Therapielandschaft des multiplen Myeloms einzusortieren? Damit bin ich bei Punkt Nummer 3 angekommen. Dies ist seit 2016 die erste neue Substanz mit einem komplett neuen Wirkprinzip für die Therapie des multiplen Myeloms. Es besteht ein sehr hoher Bedarf in dieser Situation nach vier Vortherapien in der triple-refraktären Situation, da hier für die Patienten

kaum noch Alternativen zur Verfügung stehen. Es verwundert deshalb nicht, dass Belantamab Mafodotin von Ärzten und Patienten sehr positiv angenommen wird. Belantamab Mafodotin hat eine herausragende Wirkung: Auf der einen Seite der gute Effekt auf die Lebensqualität mit dem Erhalt der Lebensqualität und auf der anderen Seite der Effekt auf das Gesamtüberleben, wie es in dem indirekten Vergleich gezeigt wurde. Es ist somit wahrscheinlich, dass Patienten, die die Therapie mit Belantamab Mafodotin erleben, einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen haben. Dies ist zudem mit einem völlig neuen gezielten Therapieansatz gepaart, der ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei stark vorbehandelten Patienten hervorrufen kann. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Hülsmans, Herr Dr. Welte, für diese Einführung. Wir würden jetzt in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Ich habe die erste Frage an die Kliniker. Wir haben gerade von Frau Dr. Hülsmans gehört, dass wir regelhaft in den meisten Fällen Probleme mit Keratopathien haben. Deshalb meine erste Frage: Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil von Belantamab Mafodotin ein, auch mit Blick auf die Therapiesituation, in der wir uns befinden? Dann hat Frau Hülsmans gerade über die Konzepte zur Beherrschung, Eindämmung, Verringerung der ophthalmologischen Nebenwirkungen gesprochen. Da hätte ich gerne eine Auskunft, wie Sie in der klinischen Praxis mit diesen Nebenwirkungen umgehen. Dann wäre es sehr interessant, eine Einschätzung von Ihnen zu bekommen, wie und wo der Platz für den hier in Rede stehenden Wirkstoff in der Therapiekaskade beim multiplen Myelom ist, für das eine ganze Reihe von Behandlungsoptionen zur Verfügung steht. – Zu diesen Fragestellungen hatte sich als Erstes Frau Professor Weisel gemeldet. – Bitte schön, Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Zu dem ersten Teil Ihrer Frage: Wir haben in der Tat mit dem Medikament ein neues Toxizitätsprofil kennengelernt. Wir blicken auf immer wieder neue Toxizitätsprofile zurück, denken an die Neuropathie bei Proteasom-Inhibitoren, auch Kardiotoxizität, die wir hier diskutiert haben, sekundäre Primärmalignome. Hier ist es nun diese spezifische okuläre Toxizität, die Keratopathie, die bei den Patienten in der Mehrzahl tatsächlich dokumentiert wird. Hier ist aus klinischer Sicht zu bemerken, dass die subjektive Ausprägung sehr unterschiedlich ist. Die Patienten wurden in den Studien, an denen wir teilgenommen haben und in denen wir eine erhebliche Anzahl an Patienten begleiten durften, regelhaft alle drei Wochen unabhängig von Symptomen augenärztlich gesehen und diese Befunde objektiviert. Es gab Patienten, die bei objektivierbaren Befunden keine subjektive Einschränkung bemerkt haben, und es gab Patienten, die das sehr deutlich bemerkt haben, insbesondere mit verschwommenem Sehen und trockenen oder juckenden Augen. Das ist sehr unterschiedlich gewesen.

Wir haben gelernt, dass diese Symptome reversibel sind, wenn man die Therapie pausiert, und sie können in sehr unterschiedlicher Ausprägung vorkommen. Die meisten Patienten, die ich begleitet habe, hatten eine milde Ausprägung. Es gab dann die Einführung der Prophylaxen mit den entsprechenden Augentropfen. Das hat zur deutlichen Verbesserung in der Supportivbehandlung geführt. Wir kennen das als Hämatologen sehr gut von der hochdosierten Cytarabingabe, zum Beispiel in der Leukämietherapie. Da gibt es ganz ähnliche Augentropfenschemata; die sind uns relativ geläufig. Sie sind auch einfach und gut für die Patienten anwendbar und haben zur deutlichen Verbesserung der Begleitbehandlung geführt. Abgesehen von der spezifischen Keratopathie ist die Substanz im Alltag für die Patienten sehr gut verträglich gewesen. Es kam nur ganz selten zu Infusionsreaktionen. Die Patienten brauchen hier auch keine regelhafte Prophylaxe. Fatigue war wenig ausgeprägt, auch die hämatologischen Nebenwirkungen waren in der Regel milder ausgeprägt, führend hier die Thrombopenie, sodass wir da eine gute Verträglichkeit gesehen haben.

Bezüglich des dritten Teils Ihrer Frage, wo der Platz ist: Wir haben im multiplen Myelom sicherlich eine rasante Entwicklung durchgemacht. Wir haben hier schon oft zusammensitzen dürfen, allerdings hatten wir zuletzt vor allem Zulassungserweiterungen und weniger neue Medikamente. Wir haben die Situation, dass wir die effektivsten Medikamente, die wir zur Verfügung haben, die Proteasom-Inhibitoren, die Immunmodulatoren und jetzt auch die monoklonalen Anti-CD38-Antikörper bereits in der ersten Therapielinie hocheffektiv kombinieren, und das ist sicher richtig, weil wir noch bei einer unheilbaren Erkrankung sind, und wir möchten in der ersten Therapielinie eine maximale und möglichst langandauernde Remission erreichen. Aber das bedeutet auch, dass wir sehr frühzeitig Patientenpopulationen haben, denen wir jetzt erst neu begegnen, die schon alle drei großen Substanzgruppen in der ersten Therapielinie erhalten haben. Deshalb ist es von einer ganz neuen und wichtigen Bedeutung, dass wir eine neue zielgerichtete Therapie mit einem neuen Wirkmechanismus einsetzen können, der uns erlaubt, wenn Patienten refraktär sind, auf diese drei großen Substanzgruppen zurückzugreifen, dass wir hier einen neuen therapeutischen Ansatz anbieten können. Das heißt, im Moment ist es für uns eine sehr wichtige Neuentwicklung für Patienten, die Proteasom-Inhibitor, Immunmodulator und monoklonale Anti-CD38-Antikörper gehabt haben und darauf refraktär sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Weisel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Scheid, dann Herrn Professor Steven und dann Herrn Professor Goldschmidt. – Bitte schön, Herr Scheid.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich kann mich den Worten von Frau Weisel nur anschließen. Ich möchte noch einmal die Art der Patientenperspektive darstellen. Das sind oft Patienten mit viel Vorbehandlung, auch vielen vorhandenen Nebenwirkungen aus vorhergehenden Therapien, die sich durchaus kritisch überlegen, ob sie überhaupt noch behandelt werden wollen oder ob sie lieber einen rein palliativen Ansatz bevorzugen sollen. Diese Patienten haben sehr zu schätzen gewusst, dass sie kein Dexamethason brauchen oder andere Steroide mit ihren Nebenwirkungen tolerieren müssen. Es ist eine halbstündige Infusion alle drei Wochen, auch das wird extrem positiv wahrgenommen, weil es letztendlich für diese Patienten sehr wenig invasiv ist. Wir haben die Nebenwirkungen als sehr beherrschbar erlebt. Gerade die hämatologischen Nebenwirkungen sind aus meiner Sicht wirklich nicht kritisch für diese Art der Patienten, für diese Art der Behandlung.

Zu den Nebenwirkungen im Bereich des Auges: Da kann ich mich sehr freuen, dass wir mit Herrn Professor Steven Tür an Tür bei uns im Zentrum einen sehr erfahrenen Kollegen haben, der alle unsere Patienten, die wir behandelt haben, gesehen hat und der sicherlich jetzt viel fachkundiger das Thema Auge kommentieren kann. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Steven (Uniklinik Köln): Vielen Dank. – Herr Scheid hat es gerade gesagt: Wir arbeiten in Köln Tür an Tür. Das heißt, ich habe eigene Erfahrungen mit der Untersuchung und auch Behandlung und Führung dieser Patienten und kenne die entsprechende Datenlage. Bei diesen Veränderungen am Auge handelt es sich um Mikrozysten-ähnliche Veränderungen des Epithels, also der obersten Deckschicht des Auges, die, wenn sie auftreten – Frau Weisel und Frau Hülsmans haben es eben beschrieben – bei ungefähr Dreiviertel der Patienten zu Trübungen der Hornhaut führen, die durch die Patienten durchaus teilweise bemerkt werden und teilweise zu einer Sehminderung führen, verschwommenes Sehen oder auch dem Gefühl, trockene Augen zu haben. Diese Veränderungen, und das ist sehr positiv zu bewerten, sind vollständig reversibel, wenn die Therapie pausiert oder reduziert wird. Sie tritt nicht

bei allen Patienten auf, und sie führt auch nach meiner persönlichen Erfahrung nicht zur Einschränkung der Lebensqualität. Das heißt, man kann Patienten durch die Information sehr gut beruhigen, wenn augenärztliche Kontrollen stattfinden, dass diese Situation, diese Nebenwirkung, kontrollierbar ist. Das ist für Augenärzte eine bekannte Veränderung; sie ist sehr leicht zu diagnostizieren, wenn man denn weiß, wonach man schauen muss. Das lässt sich mit einer Spaltlampe unmittelbar ohne weitere Behandlung des Patienten sehen und ist insofern eine gut zu kontrollierende Veränderung, wenn man – so hat es Frau Hülsmans eben angesprochen – in einem Konzept die Patienten den Augenärzten regulär vorstellt und damit eigentlich eine ideale Situation hat, frühzeitig Veränderungen zu sehen, den Patienten eine gewisse Sicherheit zu geben. Damit ist das für uns eigentlich eine eher unproblematische Veränderung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Steven. – Jetzt noch Herr Professor Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Goldschmidt? Hallo?

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Goldschmidt, könnten Sie vielleicht noch mal anfangen? Wir haben so mickymausähnliche Geräusche gehört. Das war überhaupt nicht zu verstehen. Wir schalten Sie jetzt noch einmal frei, und dann müssten Sie von vorne beginnen. – Schalten wir frei. Okay. – Nein, es geht immer noch nicht. – Herr Goldschmidt, es geht immer noch nicht. Mein Vorschlag wäre, ich nehme jetzt den nächsten Fragesteller, und dann würden wir Sie in drei oder vier Minuten noch mal dazwischen nehmen, in der Hoffnung, dass sich Ihre Leitung bis dahin stabilisiert hat. Man versteht wirklich gar nichts. – Dann würde ich jetzt Frau Pitura von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung das Fragerecht geben, danach Herrn Kuhn, und dann würden wir Herrn Goldschmidt noch mal nehmen. – Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Guten Morgen! Ich hätte zwei Fragen zu den in der Stellungnahme eingereichten indirekten Vergleichen. Zum einen wollte ich die klinischen Sachverständigen um eine Einschätzung zu dem verwendeten Komparator Selinexor und Dexamethason bitten. Haben Sie Erfahrung mit der Therapie, und wie bewerten Sie ihren Stellenwert? Bisher liegt keine EMA-Zulassung zu Selinexor und Dexamethason vor. Meine zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. In Ihrer Stellungnahme schreiben Sie, dass Ihnen in der Zwischenzeit neue Daten vorgelegen haben, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vollständig validiert und bewertet waren. Sie beziehen sich in der Stellungnahme auf ein Kongressposter zu diesen indirekten Vergleichen, das Sie im Monat der Dossiereinreichung auf einem Kongress präsentiert und publiziert haben. Können Sie bitte noch mal erläutern, warum Sie die Daten dann erst mit der Stellungnahme einreichen konnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Frau Professor Weisel hat sich zu Frage 1 gemeldet. Frage 2 ging an den pU. – Frau Weisel, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Vielen Dank. – Zu Selinexor darf ich sagen: Ich habe Erfahrung mit der Substanz, auch Patienten im Rahmen einer klinischen Studie, der initialen STORM-Studie, begleitet, die in den USA zur Zulassung geführt hat. In dieser Studie und auch in der US-amerikanischen Zulassung wurde die Substanz, die in der Behandlung des Myeloms ebenfalls einen neuen Wirkme-

chanismus eingeführt hat, in Kombination mit Dexamethason eingesetzt, auch bei refraktären Patienten, die alle therapeutischen Optionen ausgeschöpft haben mussten, die zugelassen waren, also in einer ganz schwierigen Patientenpopulation. Auch hier gab es neue und spezifische Nebenwirkungen. Das ist per se eine einfach, weil oral zu applizierende Substanz. Man hat hier gelernt, dass Patienten vor allem unter einer teilweise aufgetretenen Asthenie und Fatigue und auch unter gastrointestinalen Nebenwirkungen litten, und auch damit mussten sozusagen die Myelomtherapeuten umgehen lernen. Die Population war in der Zulassungsstudie wirklich höchstgradig vorthera­piert. Es sind inzwischen in anderen klinischen Studien neue Schemata für die Applikation von Dexamethason, auch Kombinations­ schemata geprüft. Dadurch wurde der Umgang mit der Substanz deutlich erleichtert. Es ist also eine Substanz, die sicherlich eine sehr wichtige Bereicherung des Armamentariums darstellt. Direkte Head-an-Head-Vergleiche haben wir leider nicht zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Welte zum zweiten Teil, zu dem Poster.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für die Frage. – Wir hatten zum Zeitpunkt der Dossier­ einreichung lange hin- und herüberlegt, ob wir diesen indirekten Vergleich schon in das Dossier hin­ einnehmen. Wir haben uns dann dagegen entschieden, weil wir zu dem Zeitpunkt nicht wussten, wie gut das wirklich auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar ist. Wir sprechen hier wirklich nur von amerikanischen Daten. Die MAMMOTH-Studie ist eine amerikanische Studie, die gerade beschriebene Selinexor/Dexamethason-Studie ist eine amerikanische Studie, und dann hatten wir noch die kleine Herausforderung, dass wir hier verschiedene Vergleiche haben. Im Endeffekt hat man Selinexor/Dexamethason über einen historischen Vergleich mit Standard of Care verglichen und dann das Belantamab Mafodotin mit dem Selinexor/Dexamethason und dann über alles drüber ein Bucher. Das war etwas, das wollten wir erst genau mit der Zentrale besprechen, wie valide dieses Vorgehen ist. Wir hatten auch geschaut, ob es in der Literatur so etwas gab; ja, das gibt es. Die EMA hat das auch unterstützt. Wenn Sie in den letzten EPAR schauen, in dem der Orphan-Status bestätigt wurde, hat sie diesen indirekten Vergleich, der, wie gesagt, eher etwas für Feinschmecker ist, akzeptiert. Deshalb waren wir dann wohl­ gemut, dass wir die im Rahmen der Stellungnahme noch einreichen können und sind jetzt überzeugt davon, dass die Ergebnisse, die man hier sieht, diese wirklich sehr schöne Hazard Ratio von 0,29 wirklich Hand und Fuß hat. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. – Frau Pitura, sind ihre beiden Fragen damit beantwortet?

Frau Pitura: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich jetzt noch mal versuchen, ob Herr Goldschmidt zu uns sprechen kann. Herr Goldschmidt, wir sind dann noch mal bei dem ersten Fragen­ komplex Nebenwirkungsprofil und Platz in der Therapiekaskade. Probieren wir es, nachdem Sie sich neu eingewählt haben. Danach wäre Herr Kuhn an der Reihe. – Bitte schön, Herr Goldschmidt.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich wollte noch einmal darauf hinweisen, dass es sehr wichtig ist, dass die Augenärzte eingeschaltet werden und dass es zum Standard auch bei uns in Heidelberg gehört, die Patienten einem erfahrenen Augenarzt vorzustellen. Es ist schon betont worden, dass die Nebenwirkungen der Keratopathie reversibel sind. Das halte ich auch für sehr wichtig. Betonen wollte ich noch einmal: Die Lebenserwartung, das wurde angesprochen, dieser triple-refraktären Patienten

beträgt wenige Monate. Hier einen neuen Therapieschwerpunkt mit neuen Antigenen zu haben, ist neu und hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Goldschmidt. – Jetzt hat man Sie sehr gut verstanden. – Jetzt Herr Kuhn, dann Frau Mostardt, dann Frau Jacobs. – Herr Kuhn, bitte, GKV-SV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich habe verstanden, dass Frau Jacobs direkt etwas zu dem indirekten Vergleich für Feinschmecker, wie Herr Welte so schön gesagt hat, sagen will. Wenn sie will, dann darf sie gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es gesehen, dann machen wir die Feinschmecker zuerst. Bitte schön, Frau Jacobs.

Frau Jacobs: Vielen Dank. – Ich habe die Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem indirekten Vergleich. Liegen Ihnen außer den drei Publikationen, die Sie mit der Stellungnahme eingereicht haben, weiterführende Informationen zur Methodik der durchgeführten indirekten Vergleiche einschließlich der zugrunde liegenden Datenbasis vor? Sie haben den indirekten Vergleich von Belantamab in Form einer Posterpräsentation vorgelegt, wie Sie gesagt haben, und die werden ergänzt durch die Publikation zu dieser Selinexor-Kohorte und eine Abstract-Publikation zu diesem Conventional Care. Daraus lässt sich das nicht alles gut nachvollziehen. Insbesondere zu dieser retrospektiven Kohorte liegen kaum Informationen zur Datenquelle, zum Setting vor, anhand welcher Kriterien Patienten ausgewählt wurden. Auch relevante Patientencharakteristika fehlen, um einschätzen zu können, inwieweit die Populationen untereinander gut vergleichbar sind. Können Sie dazu kurz ausführen? – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): In der Tat sind die Informationen etwas spärlich, die uns vorliegen. Was wir noch haben, ist ein Slide Deck von Evidera, das wir Ihnen gerne zur Verfügung stellen können. Das ist die Firma, die uns unterstützt und diesen Vergleich durchgeführt hat. Das können wir gerne nachreichen. Ich kann sonst auch gerne in der Zentrale nachfragen, und wir haben mit Frau Opalinska die perfekte Person im Call, ob es noch etwas anderes gibt. Wie gesagt, bei der EMA haben wir die Dinge auch eingereicht, und sie basieren auf einer NICE-Methodik. Das können wir gerne probieren. Wir hätten noch zusätzlich, wenn Sie wollen, für die MAMMOTH-Kohorte die Gandhi-Publikation, die wir Ihnen auch gerne zur Verfügung stellen könnten. Diese beiden Sachen kann ich Ihnen sofort nach der Anhörung zuschicken. Zum Restlichen hätten wir im Augenblick nichts. Wie gesagt, ich schaue noch mal, aber auch Frau Opalinska sagt mir gerade, nein, es gibt keine weiteren Informationen, die sie hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. – Frau Jacobs, reicht das?

Frau Jacobs: Vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann noch mal Herr Kuhn und danach Frau Mostardt vom IQWiG. – Herr Kuhn bitte, GKV-SV.

Herr Kuhn: Ich hätte zwei Rückfragen an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Nebenwirkungen. Sie hatten vorhin ausgeführt, dass Sie die Keratopathien, also die Augenschädigungen, durch Belantamab als transient und reversibel ansehen. In Ihrem Dossier, Seite 193, Modul 4, wird

ausgeführt, dass zum letzten Update nur jeweils 48 Prozent von den Keratopathien bzw. von den Sehstörungen vollständig genesen sind. Wie lässt sich das – das ist meine erste Frage – in Einklang bringen, dass teilweise 50 bzw. 41 Prozent der Patienten bis zum letzten Update nicht von diesen Nebenwirkungen genesen sind? Sie hatten auch ausgeführt, dass die Nebenwirkungen keinen Einfluss auf die Lebensqualität haben sollen. Sie haben in Ihrer Studie zwei Instrumente erhoben, den OSDI und den NEI-VFQ-25. Bei beiden Instrumenten zeigt sich, wenn auch die Rücklaufquoten niedrig sind, aber bei den Patienten, die unter Therapie standen, in der 2,5-mg-Kohorte zu praktisch allen Zeitpunkten nach Baseline eine statistisch signifikante Verschlechterung im Vergleich zum Baselinewert in den patientenberichteten Endpunkten. Auch da würde mich interessieren, wie Sie daraus zu dem Schluss kommen, dass die Nebenwirkungen, die das Auge betreffen, die Lebensqualität der Patienten nicht verschlechtern haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Dr. Hülsmans, bitte schön.

Frau Dr. Hülsmans (GlaxoSmithKline): Ich kann sehr gerne kurz auf Ihre erste Frage eingehen. Zur zweiten Frage mit der Lebensqualität würde ich gerne an Herrn Fischer weitergeben. – Die Studie läuft immer noch, und tatsächlich ist es so, dass wir noch nicht von allen Patienten die umfassenden Daten vorliegen haben. Es ist auch so, dass für einige wenige Patienten die Erfassung der Daten nicht mehr einzubringen ist, weil sie entweder verstorben oder lost to follow-up sind. Also konkret kann ich Ihnen zu dieser letzten Erhebung sagen, die wir hatten, dass sich 48 Prozent der Patienten erholt hatten, wie Sie das gerade angedeutet haben. Bei 15 Prozent der Patienten war die Keratopathie noch nicht zurückgegangen; die waren noch unter Therapie, das würde ich vermuten, dass die dann in einer Therapiepause gewesen sind. 7 Prozent der Patienten waren lost to follow-up, 7 Prozent hatten dem Rückzug das Einverständnis gegeben, bei 8 Prozent war der Tod eingetreten, und bei den restlichen 15 Prozent war der follow-up on going. Das ist das, was ich Ihnen momentan zu Ihrer ersten Frage zurückgeben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann zweiter Teil, Herr Fischer.

Herr Fischer (GlaxoSmithKline): Herr Kuhn, zur zweiten Frage: Bezüglich des Verlaufs der Lebensqualität beim NEI-VFQ-25 und beim OSDI ist es in der Tat so, die visusbezogene Lebensqualität für diese Patienten, die läuft dann weiter unten als Baseline. Wenn wir aber die Linien auf den EORTC-QLQ-C30 übertragen, auf diesen gesamten Gesundheitstatus, sehen wir zum Beispiel, sobald diese Nebenwirkung bei den visusbezogenen Patienten einsetzt, dann geht auch der EORTC-QLQ-C30 für zwei Erhebungen herunter. Aber sobald sich das bei den Patienten wieder erholt, ist auch der globale Gesundheitsstatus wieder stabil. Er rutscht ein wenig unter die Baseline, ist nicht signifikant unter der Baseline, ist aber auch verständlich bei so vielen Symptomen, die beim QLQ-C30 abgefragt werden. Aber er bleibt auf alle Fälle stabil. Die Patienten laufen stabil weiter im globalen Gesundheitsstatus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fischer. – Herr Kuhn, ist Ihre Frage in beiden Teilen damit beantwortet?

Herr Kuhn: Jawohl, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Mostardt vom IQWiG.

Frau Dr. Mostardt: Guten Tag! Ich habe zwei Nachfragen zur Bestimmung der Patientenpopulation, eine an die Kliniker und eine an Janssen zu der in der Stellungnahme eingereichten Neuberechnung zur Patientenpopulation. An die Kliniker: Sie hatten eben ausgeführt, an welcher Stelle es ungefähr

steht, aber dazu meine Nachfrage: Wie ist Ihre Einschätzung dazu, in welcher Therapielinie sich die Patienten ungefähr befinden, wenn sie für Belantamab infrage kommen? Oder anders gefragt: Würden Sie es richtig abgebildet sehen, wenn man hier die Patienten berücksichtigt, die sich in der fünften bzw. in einer höheren Therapielinie befinden?

Dann die Frage an Janssen: Sie hatten den neuen Anteilswert für die Patienten berechnet, die sich in der fünften oder höheren Therapielinie befinden. Da wäre einmal die Frage: Ist es korrekt, dass der Anteil zum Ende des ersten Halbjahres bestimmt worden ist, also sozusagen der Wechsel von Therapielinien nicht abgebildet ist? Dann noch eine Nachfrage: Ist es so, dass sich der Anteil auf die Patientenpopulation bezieht, die unter Therapie steht? – Das wären unsere Nachfragen zur Bestimmung der Patientenpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fangen wir mit Frau Professor Weisel an, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Zu Ihrer Frage bezüglich der Patientenpopulation: Aus klinischer Sicht kann ich sagen, das ist korrekt. Wir haben durch die vielen neuen Möglichkeiten, die wir haben, und die Änderung der Therapiesequenzen, zwar eine insgesamt sehr heterogene Rezidivpopulation bei Myelom-Patienten, aber so, wie Sie die Population beschrieben haben, fünfte Linie, das ist korrekt und realistisch.

Frau Dr. Mostardt: Super. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann für diejenigen, die nur zuhören: Janssen-Cilag hatte in seiner Stellungnahme vorgetragen, dass neben der im Dossier von GlaxoSmith hergeleiteten Spanne von 184 bis 567 im Mittelwert 376 Patienten im Rahmen der Stellungnahme eine Herleitung, die von einer Größenordnung von 1.094 bis 1.850, Mittelwert 1.472 Patienten ergibt. Die sollten nach Auffassung von Janssen-Cilag auch hier bei der Patientenzahl berücksichtigt werden. Deshalb die Frage vom IQWiG an den Stellungnahme abgebenden pharmazeutischen Unternehmer nach der Ratio und der Herleitung Ihrer Patientenspanne. Möchten Sie dazu etwas sagen, Janssen-Cilag?

Frau Leisten (Janssen-Cilag): Wenn ich Ihre Frage richtig verstehe, Frau Mostardt, bezieht sie sich auf die Daten, die wir für den allgemeinen Versorgungsanteil in den einzelnen Linien dargelegt haben, das heißt, sie beziehen sich auf die Daten von Oncology Information Service. Wir sind hier analog dem Vorgehen von GSK vorgegangen, das heißt, wir haben hier auch allgemein den Anteil der Patienten in der 5. Linie quantifiziert, aber mit dem Unterschied, nur deutsche Daten verwendet zu haben. Wir hatten darüber hinaus auch noch eine weitere Analyse dargelegt, die GKV-Routinedatenanalyse, die einen anderen Ansatz verfolgt hat, nämlich nicht nur allgemein die Patienten in der 5. Linie zu quantifizieren, sondern auch die laut Anwendungsgebiet vorgesehene Vortherapie mit den drei Wirkstoffklassen PI, IMiD und Anti-CD38.

Frau Dr. Mostardt: Es geht um die erste Neuberechnung, nicht um die GKV-Routinedatenanalyse, sondern es geht um Marktforschungsanalyse. Da haben Sie den Anteil an Patienten bestimmt, die in der fünften Therapielinie sind. Da ist die Frage: Ist dieser Anteilswert über einen Zeitpunkt bestimmt worden, zum Beispiel zum Ende des ersten Halbjahres? Zu dem Zeitpunkt wäre es in der fünften Therapielinie. Oder wer war innerhalb des halben Jahres in der fünften Therapielinie, also Zeitpunkt versus Zeitraum? Wurde dieser Anteilswert anhand aller Patienten bestimmt, die in der Beobachtung waren, oder nur anhand der Patienten, die zu dem Zeitpunkt unter Therapie standen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Nachfrage, Frau Mostardt. – Frau Leisten von Janssen-Cilag noch einmal.

Frau Leisten (Janssen-Cilag): Zu Ihrer ersten Frage: Der Anteil an Patienten in der 5. Linie ist meines Kenntnisstandes nach am Ende des Halbjahres bestimmt worden; hier wurde die jeweils höchste Linie, die ein Patient erreicht hat, angegeben. Insgesamt wird das angegebene Halbjahr betrachtet, am Ende des Halbjahres wird aber nur die letzte Therapielinie gezählt.

Frau Dr. Mostardt: Also, die Gesamtpopulation, sind das nur Leute, die unter Therapie standen, oder sind das alle mit einer bestimmten Diagnose?

Frau Leisten (Janssen-Cilag): Ja, genau, wir haben uns nur Personen, die unter Therapie standen, angesehen, also alle Patienten mit der Diagnose des multiplen Myeloms, die sich in einer Behandlung befunden haben. Das heißt, hier wurde die Behandlungsprävalenz dargestellt. – Danke.

Frau Dr. Mostardt: Okay. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Herrn Professor Goldschmidt und danach Herrn Kuhn mit einer weiteren Frage. – Herr Professor Goldschmidt. – Sie müssen das Mikro anstellen, Herr Goldschmidt.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich wollte noch einmal bestätigen, dass ich die fünf Vortherapien als adäquat einschätze, und darauf hinweisen, dass wir sicherlich in Deutschland mehr Daten zu Therapiegewohnheiten sammeln sollten, weil es mehrere Medikamente gibt und die Sequenzen mit diesen drei Refraktäritäten vorgegeben sind, aber es gibt noch viele Unschärfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goldschmidt. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und dann Frau Pitura. – Herr Kuhn, GKV-SV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich hätte noch zwei kleinere Fragen. Die eine bezieht sich auf die Nebenwirkungen. Im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittelbehörde wird ausgeführt, dass sich in der kommerziellen Formulierung von Belantamab – das ist eine gefriergetrocknete Formulierung –, in der 3,4-mg-Kohorte eine um 34 Prozent höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gezeigt hat. Für die 2,5-mg-Kohorte liegen keine Daten vor, weil da die kommerzielle Formulierung nicht untersucht wurde. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: Wie schränkt das aus Ihrer Sicht die Übertragbarkeit der Nebenwirkungsdaten, die wir hier aus der Studienformulierung gewonnen haben, auf die zugelassene Dosierung ein? Ist nicht davon auszugehen, dass die Nebenwirkungen in der Praxis mit der lyophilisierten Formulierung nach allen Daten, die man hat, im Bewertungsbericht höher aussehen werden? – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Opalinska (GlaxoSmithKline): Ich wollte dazu sagen, dass die lyophilisierte Substanz nur mit 25 Patienten studiert wurde. Die Daten, die uns zurzeit vorliegen, sind auf eine sehr kleine Patientengruppe zu beziehen. Die Formulierung ist eigentlich gleich von dem Herstellungsprozess her wie die gefrorene Formulierung. Es gibt bis auf die letzte Etappe keine Unterschiede, wo das eine eingefroren und das andere lyophilisiert wird. Wir erwarten nicht, dass sich da klinische Unterschiede ergeben, und wir haben die Vergleiche auch im Labor getestet. Die beiden Formulationen sind praktisch gleich. Was wir in der Klinik sehen, ist auf die kleine Patientenzahl zurückzuführen als wirkliche Unterschiede.

So sehen wir das. Jede zukünftige Studie wird in der lyophilisierten Form durchgeführt, und wir werden auch die Erfahrungen erweitern und bestätigen, dass es wirklich so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Opalinska. Bei Ihnen ist es jetzt kurz vor Fünf. Sie sind heute früh aufgestanden; das ist gut und schmerzlich.

Frau Dr. Opalinska (GlaxoSmithKline): Die Sonne kommt bald.

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

Herr Kuhn: Ja, das beantwortet meine Frage. – Ich hätte noch eine Anschlussfrage, wenn ich darf.

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

Herr Kuhn: Frau Opalinska hat ausgeführt, dass es weitere Studien geben wird. Eine dieser Studien, die die Monotherapie untersucht, teilweise auch in diesem Patientenkollektiv, das wir jetzt zur Bewertung vorliegen haben, ist die Studie DREAMM-3 gegenüber Pomalidomid/Dexamethason. Meine Frage wäre, wann für diese Studie der primäre Datenschnitt, also mit den Daten insbesondere zu den unerwünschten Ereignissen und zu den patientenberichteten Endpunkten aus Sicht der Firma erwartet wird. Das wäre noch eine wichtige Information. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Wer macht das? Wieder Frau Opalinska? – Bitte schön.

Frau Dr. Opalinska (GlaxoSmithKline): Wir haben einige Datenschnitte, die nur auf die Nebenwirkungen schauen. Das erste erwarten wir demnächst, wenn wir die Daten von den ersten 60 Patienten haben, und das werden wir dann auch wiederholen, so, wie die Studie weiterläuft. Wir erwarten aber, dass uns mehr komplette Daten eher in Richtung 2022 vorliegen werden. Hoffentlich werden wir es dann bestätigen können.

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

Herr Kuhn: Dürfte ich noch einmal rückfragen: Wann ist der primäre Endpunkt geplant? Das wird in der Studie wahrscheinlich PFS sein? Ich habe es jetzt nicht parat. Aber das ist der geplante Endpunkt, und zu welchem Zeitpunkt gehen Sie derzeit davon aus, dass der stattfinden wird?

Frau Dr. Opalinska (GlaxoSmithKline): Ich müsste noch mal nachschauen, aber das ist im Jahr 2022.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Pitura, dann Frau Holtkamp. – Frau Pitura, KBV, dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Pitura: Ich hätte noch eine Frage zu dem Bucher-Vergleich an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie vergleichen da die Ergebnisse von Belantamab Mafodotin über den Brückenkomparator Selinexor/Dexamethason mit einer Conventional-Care-Kohorte. Könnten Sie bitte diese Conventional-Care-Kohorte, mit der Sie Ihre Daten vergleichen, etwas genauer beschreiben? – Das ist die erste Frage.

Meine zweite Frage richtet sich an die Kliniker, und zwar zum Stellenwert von Pomalidomid/Dexamethason. Eine Auflage der Zulassung besteht in der Durchführung der direkt vergleichenden Studie gegenüber Pomalidomid mit Dexamethason. Wenn Sie sich einmal zur Relevanz dieses Komparators äußern könnten. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Erster Teil pU, Bucher. Wer macht das? – Herr Welte, bitte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. – Es ist so: Worauf wir hier zurückgegriffen haben, ist die Studie bei Costa et al., die ist eingereicht. Costa et al. haben einen historischen Vergleich gezogen zwischen den Patienten, die in dieser STORM-Studie waren – STORM ist die Selinexor/Dexamethason-Studie – gegen MAMMOTH. Man hat dann in der MAMMOTH-Studie – das ist eine Studie, die aus 14 Zentren retrospektiv rekrutiert wurde – die Daten herausgezogen, die am besten zu dieser STORM-Population passten. Auf der Basis hat man geschaut: Was ist sozusagen der Vorteil von Selinexor/Dexamethason versus Standard of Care, wie definiert im STORM? Der zweite Weg – das hatten Sie aber nicht gefragt, weil man das noch im Mai gemacht hat – zwischen der Belantamab Mafodotin und der STORM-Studie. Reicht Ihnen das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura?

Frau Pitura: Meine Frage zielte eigentlich auf die Zusammensetzung dieser Conventional-Care-Kohorte ab, ob das wirklich vergleichbar ist.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Die STORM-Kohorte und die Standard-of-Care-Kohorten sind vergleichbar, so, wie wir das einschätzen können von Costa et al. – Angelika, kannst du dazu aus medizinischer Sicht noch etwas sagen?

Frau Dr. Hülsmans (GlaxoSmithKline): Ich kann gern etwas dazu sagen. Sie fragten nach dem Conventional-Care-Arm, wie der zusammengesetzt ist, wenn ich das richtig verstanden habe. Das ist ein Mischkollektiv. In der Costa-Publikation wird beschrieben, dass es zu 10,9 Prozent aus Patienten bestand, die in klinische Studien eingebracht waren, knapp 20 Prozent, 18 Prozent hatten ein Carfilzomib-basiertes Therapieregime, 36,8 Prozent ein Pomalidomid-basiertes Therapieregime, Daratumomab war bei 19,5 Prozent der Patienten das eingesetzte Schema, knapp 10 Prozent Elotuzumab, 10 Prozent Ixazomib und herkömmliche Chemotherapie bei einem Drittel der Patienten, also wirklich ein ganz bunter Strauß an verschiedensten Optionen, die in der Situation immer patientenindividuell entsprechend des Spektrums, das der Patient schon vorher bekommen und welche Nebenwirkungen und Komorbiditäten er in der Zwischenzeit erlitten hatte, angepasst worden ist. Ich würde das schon als einen repräsentativen Conventional Care oder „Standard of Care“ in Anführungszeichen setzen, wo man den nicht hat. Aber das können die Kliniker vielleicht besser beschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hülsmans. – Ich habe jetzt Frau Professor Weisel und Herrn Professor Scheid, zum zweiten Teil der Frage, aber vielleicht auch zu dem ersten noch etwas. – Bitte schön, Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Zum zweiten Teil der Frage: Das ist eine sehr wichtige Frage, und Pomalidomid mit Dexamethason ist ein weiterhin sehr valider Komparator, der im Verlauf wieder wichtiger geworden ist, weil sich die Gesamtlandschaft geändert hat. Pomalidomid/Dexamethason ist Standard, ist auch sehr gut auf ganz breiter Basis evaluiert. Wir haben – und das ist da einzuordnen – jetzt

auch zugelassene Pomalidomid-Triplets. Aber wenn wir uns die Populationen anschauen, die wir betrachten wollen, ist wichtig, dass die Kombination mit Bortezomib in dem PVD-Triplet, das ab dem ersten Rezidiv zugelassen ist, nur 9 Prozent auf Bortezomib refraktäre Patienten eingeschlossen hat, das heißt, hier eine ganz wesentliche Population nicht abbildet und wir da noch ein zugelassenes Triplet mit Isatuximab als monoklonalen Anti-CD38-Antikörper haben, das aber wiederum nicht infrage kommt, wenn Patienten mit Anti-CD38 vorbehandelt sind, weil es für Anti-CD38 nach Anti-CD38 noch keine Daten gibt und wir die Anti-CD38-Antikörpertherapie jetzt schon sowohl bei transplantierbaren als auch bei nicht transplantierbaren Patienten in der ersten Therapielinie haben. Dann haben wir noch ein Triplet, das Elotuzumab mit Pomalidomid/Dexamethason, ein Anti-SLAMF7-Antikörper, der aber mit einem dualen Wirkmechanismus vor allen Dingen auf die Aktivität der natürlichen Killerzellen baut. Wir wissen, dass es nach Anti-CD38-Antikörpertherapie zur vorübergehenden Suppression der natürlichen Killerzellen kommt, und es gibt keine Daten dazu, ob die Effektivität von Elotuzumab in irgendeiner Form durch die vorangegangene monoklonale Antikörpertherapie mit CD38 affektiert wird. Das heißt, wir haben deshalb dieses wichtige Duplet Pomalidomid/Dexamethason als einen sehr validen, sehr zuverlässigen Komparator, weil wir hier unbeeinflusst auf die Daten zurückgreifen können, die wir sonst in den Triplets nicht abbilden können. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Ich schaue mal in Richtung Frau Pitura. Jetzt kommt noch Herr Professor Scheid. – Frau Pitura?

Frau Pitura: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Professor Scheid, dann Frau Holtkamp, Frau Wenzel, Herr Kuhn. – Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Kurze Ergänzung: Ich stimme vollkommen zu, dass Pomalidomid/Dexamethason ein ganz wichtiger Komparator ist. Man muss sich nur klarmachen, für welche Population. In der DREAMM-2-Studie waren in beiden Armen über 80 Prozent der Patienten Pomalidomid-vorbehandelt. Das heißt wir reden hier von ganz verschiedenen Patientenkohorten. Wie eben ausgeführt wurde, ist Pomalidomid in Kombination ab der zweiten Linie bereits zugelassen. Das heißt, wenn wir uns Patienten vorstellen, die sich in der fünften Linie befinden, dann sind die in aller Regel mit Kombinationstherapien, die Pomalidomid einschließen, schon vorbehandelt. Aber ich glaube, wir müssen sorgfältig differenzieren, von welchen Settings wir hier sprechen, und so wichtig Vergleichsschienen mit Pomalidomid/Dexamethason sind, die treffen nicht das Setting, das heute hier eigentlich diskutiert werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Frau Wenzel-Seifert, dann Herr Kuhn, und danach müssen wir langsam die Kurve kriegen. – Bitte schön, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich wollte noch ein anderes Thema ansprechen, wenn das okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Okay. – Es geht mir um den Endpunkt MRD-Negativität. Das haben wir hier schon wiederholt diskutiert. Mich würde von den Klinikern interessieren, ob sich da an Ihrer Einschätzung irgendetwas geändert hat, vor allem vor dem Hintergrund, dass es möglicherweise neuere Daten gibt und auch vor dem Hintergrund, dass das hier eine sehr fortgeschrittene Therapielinie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte von den Klinikern? – Frau Weisel, bitte, dann Herr Goldschmidt.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Vielen Dank, Frau Holtkamp. – MRD ist für uns nach wie vor ein sehr wichtiges Thema, und es verdichten sich die Daten, dass sich die MRD-Negativität als ganz wichtiges Therapieziel, insbesondere in der ersten Therapielinie, durchsetzt und auch im Hinblick auf die Verbesserung der Gesamtprognose ein ganz wesentliches Therapieziel ist, das es zu erfüllen gilt. In der Situation, in der wir heute sind, in der Behandlung von Patienten, die nahezu alle zugelassenen Therapieoptionen ausgeschöpft haben, mit einem Median Überleben unter einem Jahr rückt dieses Therapieziel im Moment im klinischen Alltag noch ganz klar in den Hintergrund. Hier geht es vor allen Dingen um Lebensqualitätserhalt und schlichtweg Zeitgewinn für die Patienten, mit der Erkrankung leben zu dürfen. Nichtsdestotrotz wissen wir, dass sich eine tiefe Remission für die Patienten in der Lebensqualität oft in einer raschen Schmerzreduktion umsetzt, was für die Patienten extrem relevant ist. Insofern, wenn wir hier Medikamente haben, die tiefe Remissionen induzieren können, und das sind auch die gegen BCMA gerichteten Strategien, jetzt einmal global gesprochen, dann setzt sich das für die Patienten gerade in dieser Linie ganz häufig sehr positiv in der Lebensqualität um.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): MRD wird immer wichtiger. Frau Weisel hat es gerade ausgeführt. Sie leitet eine Studie der GMMG, Investigator-initiiert, in der MRD der Endpunkt ist. Die Daten auch aus unserer Studiengruppe sind an der Mayo Clinic zusammengefasst worden und werden mit internationalen Daten mit der FDA diskutiert. Das letzte Meeting mit der FDA war sehr positiv: Es werden noch zwei Studien erwartet, und dann will die FDA eine Entscheidung treffen, ob MRD ein zugelassener Endpunkt in Studien wird. Es sieht für 2021 sehr optimistisch aus, dass diese Diskussion dann zu einem Ende geführt wird. Wenn wir über MRD sprechen, sollte man noch beachten, dass auch die Bildgebung zunehmend an Bedeutung gewinnt, dass insbesondere bei diesen schwer vorbehandelten Patienten extramedulläre Herde beobachtet werden sollten. Also, meine Zusammenfassung: MRD wird 2021 als ein Endpunkt für Studien durch die FDA zugelassen, und man sollte zunehmend auch die Bildgebung einbeziehen, um extramedulläre Herde zu beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Ich schaue mal in Richtung Frau Holtkamp. Ist Ihre Frage damit beantwortet, Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Darf ich noch eine Rückfrage stellen?

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

Frau Dr. Holtkamp: Herr Goldschmidt, gilt das auch für diese fortgeschrittene Linie, oder erst mal nur für die erste Linie? Und welche Bildgebung würden Sie da empfehlen?

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Wenn ich antworten darf: Es gibt auch Daten aus anderen Studien mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien, wo MRD-Negativität ganz klar mit einem PFS-Vorteil korreliert. Das ist signifikant auch in fortgeschrittenen Therapielinien zu anderen Medikamenten. Wir sprechen auch über andere Immunonkologika, wo diese Daten unabhängig erhoben worden sind. Wenn wir über Bildgebung sprechen, dann müssen wir uns in Deutschland ein wenig von den Amerikanern abgrenzen. Bei uns ist das PET-CT nicht zugelassen, in Studien ist es aufwendig durch das Bundesamt

für Strahlenschutz. In Deutschland konzentrieren wir uns aus rechtlichen und finanziellen Gründen eher auf das Kernspin.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich noch Herrn Kuhn. – Bitte schön, Herr Kuhn, GKV-SV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Eine ganz kurze Frage noch an Herrn Goldschmidt/Frau Weisel bezüglich BMCA-gerichteter Therapieoptionen. Sie hatten das schon angesprochen. Da ist gerade eine ganze Reihe von Therapien in der Pipeline und viele – ich denke da insbesondere an die Car-T-Zellen – mit deutlich besseren Ergebnissen in ähnlichen Kollektiven. Meine Frage an Sie ist, wie Sie sich in der klinischen Praxis die Frage stellen: Behandle ich den Patienten mit Belantamab, mit einem ORR von 30 Prozent, glaube ich, oder schließe ich den vielleicht in eine Studie mit Citacabtagen ein? Was sind da Ihre Überlegungen, gerade weil man nicht weiß, ob die BMCA-gerichteten Therapien dann im Rezidiv noch mal wirken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Ich habe jetzt Frau Weisel und dann Herrn Goldschmidt, und danach würde ich dem pU das letzte Wort geben. – Bitte schön, Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Vielen Dank, Herr Kuhn, das ist in der Tat eine ganz zentrale und wichtige und sicherlich sich sehr im Fluss befindliche Frage, auf die wir kontinuierlich wahrscheinlich sogar unsere Antworten modifizieren werden. Ich versuche, es einmal relativ kurz auf den derzeitigen Punkt zu bringen. Die Daten von Idecaptagen/Vicleucel und Citacabtagen/Autoleucel sind in einer, sagen wir mal, anderen Liga. Aber es ist auch ein ganz anderer Prozess, eine ganz andere benötigte Infrastruktur und richtet an den Patienten ganz andere Anforderungen. Gleichzeitig haben wir sicherlich noch nicht die Möglichkeit, jedem Patienten zum Beispiel ad hoc eine Car-T-Zell-Therapie anzubieten. Wir haben mit einem Immunkonjugat eine relativ einfache Handhabung und vor allem – Sie haben es schon angesprochen – bekommen wir durch Studien mit Kombinationsmöglichkeiten hier noch einen ganz anderen Weg, den wir gehen können. Insbesondere ist es zum Beispiel ein Medikament – wir befinden uns leider immer noch in der Pandemiesituation –, das alle drei Wochen einen Arztkontakt erfordert, also auch da relativ ressourcensparend ist. Im Grunde, denke ich, solange wir – da komme ich auf meinen Anfangspunkt zurück – nach wie vor keine heilbare Erkrankung haben, brauchen wir dieses Armamentarium, um wirklich jedem Patienten eine möglichst optimale Therapie in seiner individuellen Situation anbieten zu können, auch wenn wir einen Weg gehen möchten, wo wir dann mal in einer definitiven kurativen Situation sind. Da spielen diese anderen Entwicklungen eine ganz substanzielle Rolle.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich möchte betonen: Wir befinden uns hier in einer Lernphase. Wenn wir zu den Car-T-Zellen schauen und auf das ASH-Meeting zurückblicken, das im Dezember war: Wir haben dort auch über neue Toxizitäten gelernt, die im ersten Jahr auftreten, die auf dem ASH 2019 noch nicht diskutiert worden sind. Also, hier ist noch eine Lernkurve, die nicht abgeschlossen ist. Wenn man sich die Kohorten anschaut, dann ist der Car-T-Zell-Patient eher der jüngere Patient, der fit ist und früher eher für die autologe Transplantation ein Kandidat war. Dieser Antikörper, über den wir

heute reden, ist auch für einen Patienten, der nicht als Voll-fit-Patient eingestuft wird, und – wie Frau Weisel schon richtig sagte – auch diese Patienten brauchen eine verbesserte Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Kuhn, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Kuhn: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe jetzt keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte der zurückliegenden 75 Minuten zusammenzufassen, zu bewerten. Machen Sie das, Herr Dr. Welte?

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ja.

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

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ganz herzlichen Dank für die konstruktive Diskussion. Belantamab Mafodotin ist eine wichtige versorgungsrelevante Therapie von multiplen Myelompatienten, die sich in der dreifach refraktären Behandlungssituation befinden. Für diese Patienten gab es bisher nur sehr begrenzte oder keine anderen Behandlungsmöglichkeiten mehr. Die zielgerichtete Therapie mit Belantamab Mafodotin ist für sie ein Hoffnungsanker. Belantamab Mafodotin ermöglicht ihnen ein substanziell längeres Gesamtüberleben; die entsprechende Hazard Ratio von 0,29 spricht für sich. Die gleichzeitige Erhaltung der Lebensqualität ist ein weiterer entscheidender Pluspunkt. Hoffentlich konnten wir den aus unserer Sicht erheblichen Zusatznutzen, den Belantamab Mafodotin für diese Patienten bietet, nachvollziehbar aufzeigen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Welte. Herzlichen Dank an alle Vertreter der Unternehmen, die klinischen Sachverständigen, dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich schließe diesen Teil der Sitzung, verabschiede mich von denjenigen, die nur zur Anhörung bei uns waren. Wir fahren in der Sitzung des Unterausschusses in fünf Minuten fort. Ganz herzlichen Dank, und ich sage mal an die Unternehmen und an den vfa: Bis zum nächsten Mal. In 14 Tagen, sehen wir uns im Zweifel schon wieder. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:17 Uhr