



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Daratumumab (D-1138)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. April 2025  
von 13:05 Uhr bis 14:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Huschens

Frau Dr. Demmer

Frau Baumgartner

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

Herr Prof. Dr. Scheid

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Herr Prof. Dr. Knop

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

Herr Prof. Dr. Einsele

Herr Prof. Dr. Weisel

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

Frau Hainbuch

Frau Kiesel

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

Frau Pedretti

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Stolpe

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Reimeir

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:05 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie erneut zu unserer weiteren Anhörung, die als pU die Firma Johnson & Johnson betrifft. Wir beschäftigen uns jetzt mit Daratumumab mit neuem Anwendungsgebiet multiples Myelom, Erstlinie, für autologe Stammzelltransplantation geeignete Patienten.

Wir haben auf der Basis der Dossierbewertung Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und Sanofi-Aventis, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Huschens, Frau Dr. Demmer und Frau Baumgartner – die Teilnehmer der Firma Johnson & Johnson sind alle stumm und haben technische Probleme. Herr Sindern, ich fahre fort und dann sehen wir, ob Sie wieder bei uns sind. – , für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Scheid – er fehlt – und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Goldschmidt und Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Einsele und Frau Professor Dr. Weisel, für Sanofi-Aventis Frau Hainbuch und Frau Kiesel, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für Amgen Herr Dr. Stolpe und Frau Dr. Floßmann, für Gilead Sciences Frau Dr. Reimeir sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Jetzt versuchen wir noch einmal, ob der Hauptbeteiligte da ist. Sie wählen sich neu ein. Wir warten so lange. – Jetzt können wir Sie alle hören.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Können Sie mich hören?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Es tut mir leid, ich weiß nicht, vor fünf Minuten hat es noch funktioniert, jetzt im Moment nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sindern, wir hatten mit den Präliminarien begonnen. Können Sie einführen?

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Ja, das mache ich sehr gerne. – Auch in dieser Anhörung ist aus unserer Sicht die zVT die wichtigste Frage. Das ist in dem Fall die Rolle, die der Komparator VRd im Anwendungsgebiet spielt. Aus unserer Sicht kann VRd wieder als Teil der zVT im Anwendungsgebiet anerkannt werden. Bevor ich darauf eingehe, möchte ich aber die Kollegen vorstellen, die in dieser Anhörung dabei sind: Das sind Frau Dr. Susanne Huschens und Frau Dr. Irina Demmer, beide aus der Abteilung Marktzugang, und verantwortlich für das Dossier sowie für alle medizinischen Fragen ist jetzt Frau Vanessa Baumgartner hier.

Da das IQWiG die Studie PERSEUS nicht bewertet hat, will ich hier die wichtigsten Ergebnisse der Studie zusammenfassen, bevor ich darauf zurückkomme, warum aus unserer Sicht VRd gemäß der Arzneimittelnutzenverordnung als Teil der zVT anerkannt werden kann. Das Anwendungsgebiet ist nicht mehr wie in der vorherigen Anhörung das der Rezidivtherapie. Jetzt geht es um neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom. In

diesem Anwendungsgebiet ist für viele Patienten eine Langzeitremission mit einem anhaltenden, mindestens vollständigen Ansprechen erreichbar. Das ist ein Zustand ohne nachweisbare Zeichen der Erkrankung.

Das Daratumumab-Regime, um das es heute geht, wurde bereits kurz nach Veröffentlichung der Studie PERSEUS in nationale und internationale Leitlinien aufgenommen. Die Induktion mit einer Quadrupelet-Therapie ist jetzt Therapiestandard für die Erstbehandlung von Patienten mit multiplem Myelom, für die eine Stammzelltransplantation geeignet ist. In der Studie PERSEUS werden randomisiert zwei Therapiesequenzen verglichen. Die Sequenzen bestehen aus Induktion und Stammzelltransplantation mit Konsolidierung sowie anschließender Erhaltungstherapie. Als eine neue Phase der Therapie wird in der PERSEUS-Studie die MRD-gesteuerte und zeitlich begrenzte Zugabe von Daratumumab zu einer Lenalidomid-Erhaltung untersucht. Wenn unter Daratumumab-Zugabe MRD-Negativität anhaltend für ein Jahr erreicht wurde, kann Daratumumab abgesetzt werden, und die Erhaltung mit Lenalidomid-Monotherapie wird fortgesetzt.

Wir haben im Dossier neben der Gesamtsequenz auch die Teilsequenz bestehend aus Induktion, ASZT und Konsolidierung bis zum Ende der Konsolidierungstherapie separat ausgewertet und den Zusatznutzen separat für die Teilsequenz sowie die Gesamtsequenz dargestellt. In der Phase der Teilsequenz ist die Therapie sehr intensiv. Indem in der Induktion und Konsolidierung vier Wirkmechanismen zu Therapiebeginn eingesetzt werden, sollen die Tumorzellen zum einen unter die Nachweisgrenze gebracht, und zum anderen soll die Heterogenität der malignen Klone möglichst breit reduziert werden. Das Therapieziel ist ein möglichst tiefes und langanhaltendes Ansprechen. Der Endpunkt zur Bewertung, wie gut das Therapieziel erreicht wurde, ist die mindestens vollständige Remission.

In der Studie PERSEUS haben wir zudem die MRD-Negativität und anhaltende MRD-Negativität untersucht. In den Langzeitdaten der CASSIOPEIA-Studie für das erste Daratumumab-basierte Quadrupelet zur Induktion vor Stammzelltransplantation hat sich gezeigt, dass in der Phase der Erhaltungstherapie nicht aufgeholt werden konnte, was in der Phase der Teilsequenz nicht erreicht wurde. Das tiefe Ansprechen in der Induktion mit Konsolidierung und Stammzelltransplantation führte zu einer höheren Rate an länger anhaltender MRD-Negativität. Daher kommt der Therapie in der Teilsequenz ganz am Anfang der Myelomtherapie eine entscheidende Bedeutung für den gesamten Krankheitsverlauf zu. Deshalb sollte aus unserer Sicht die Teilsequenz eigenständig bewertet werden.

Weil das Erreichen eines tiefen Ansprechens in der Teilsequenz für den gesamten Verlauf der Erkrankung entscheidend ist, ist aus unserer Sicht dieser wichtige klinische Endpunkt bewertungsrelevant. Die therapeutische Herausforderung besteht darin, die intensive erste Therapiephase trotz der Nebenwirkungen der Induktion und Toxizität der Hochdosischemotherapie zum Abschluss zu bringen. Die Daratumumab-Kombination zeigt einen signifikanten und patientenrelevanten Vorteil bezüglich des Therapieabbruchs aller Komponenten aufgrund von Nebenwirkungen.

Damit im Einklang steht ein numerischer Vorteil in der Anzahl der Todesfälle in der ersten Behandlungsphase. Es ereignen sich doppelt so viele frühe Todesfälle im Kontrollarm, die überwiegend in der Induktionsphase stattfanden und deshalb protokollgemäß den UE, die zum Tod führen, zugerechnet werden. Hier ist davon auszugehen, dass diese Ereignisse von Frühmortalität auf das Myelom selbst zurückzuführen sind, das in diesem Stadium noch nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Daratumumab-Kombination zeigt daher in der Teilsequenz aus unserer Sicht einen beträchtlichen Vorteil in der Sicherheit und Wirksamkeit, durch den die Position, die das Regime in der Leitlinie einnimmt, begründet wird. Der Vorteil der Daratumumab-Kombination in der Wirksamkeit drückt sich auch in höheren Raten von Patienten mit vollständigem Ansprechen und MRD-Negativität aus. So erreichen in der Teilsequenz

57 Prozent der Patienten MRD-Negativität, aber nur 32 Prozent im Kontrollarm. Die Auswertungen der Endpunkte, die wir für den Vergleich in der Teilsequenz herangezogen haben, wurden so operationalisiert, dass sie nicht durch die Erhaltungstherapie beeinflusst sind.

Nach dem Ende der Teilsequenz erfolgt die MRD-gesteuerte Zugabe von Daratumumab zu einer Lenalidomid-Erhaltung. Das Ziel ist das Aufrechterhalten der MRD-Negativität oder Erreichen von MRD-Negativität, wenn noch Tumorzellen nachzuweisen sind. Zwei Drittel der Patienten konnten die Zugabe von Daratumumab zur Erhaltungstherapie nach zwei Jahren absetzen, weil die MRD-Negativität über mindestens ein Jahr angehalten hat. Die MRD-gesteuerte Zugabe von Daratumumab zu einer Lenalidomid-Erhaltung ist Response-gesteuert und erlaubt zulassungskonform eine patientenindividuelle Anpassung der Therapie.

Die hohe Wirksamkeit der Daratumumab-Kombination bleibt in der Gesamtsequenz erhalten. In der Studie sind nur vier Patienten nach Absetzen der Daratumumab-Zugabe wieder MRD-positiv geworden. Mit 65 Prozent haben mehr als doppelt so viele Patienten unter Daratumumab eine anhaltende MRD-Negativität im Vergleich zum Kontrollarm mit 30 Prozent erreicht. 84 Prozent der Patienten im D-VRd-Arm sind nach vier Jahren ohne Progress.

In den patientenberichteten Symptomskalen zeigen sich abgesehen von Dyspnoe keine Nachteile. Die Dyspnoe hat in beiden Armen keinen schweren oder schwerwiegenden, den Alltag wesentlich einschränkenden Ausprägungsgrad. Die Verlaufskurven für das patientenberichtete Symptom Dyspnoe weisen auf einen Zufallsbefund hin.

In den Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtsequenz Vor- und Nachteile. Es ergibt sich ein patientenrelevanter Vorteil aus dem signifikant geringeren Risiko für Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führen. Nachteile der Therapie mit Daratumumab ergeben sich aus einer erhöhten Gesamtrate von schweren Nebenwirkungen > Grad 3, die durch die SOC-Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems getrieben werden, jedoch nicht zu einem Nachteil in der Lebensqualität führen.

Aus unserer Sicht können die Vorteile der Daratumumab-Kombination sowohl in der Teilsequenz als auch in der gesamten Therapiesequenz bei für eine Stammzelltransplantation geeigneten Patienten auch in der Nutzenbewertung anerkannt werden, wenn VRd wieder Teil der zVT wird. Bortezomib-basierte Dreifachregime wurden bis zum Erscheinen der neuen Leitlinie mehrheitlich in Deutschland eingesetzt und sind aktuell Teil der zVT. Neben VTd und VCd wird VRd in der Induktionstherapie im Anwendungsgebiet regelhaft vorgezogen. Die Evidenz spricht für eine höhere Wirksamkeit von VRd sowie ein vorteilhaftes Toxizitätsprofil im Vergleich zu den anderen Bortezomib-basierten Dreifachregimen.

Die Therapie mit VRd ist im Vergleich zu VTd und VCd mit weniger Einschränkungen verbunden, zum Beispiel bei Patienten mit einer Hochrisikogenetik oder mit einem Risiko für Polyneuropathie, wie es zum Beispiel für Patienten mit Diabetes besteht, der in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen eine Präferenz zwischen circa 20 bis 30 Prozent hat.

VRd kommt für den überwiegenden Teil der Patienten im Anwendungsgebiet ohne Einschränkungen infrage und wird aus diesem Grund regelhaft vorgezogen. Die Induktion mit VRd kann somit gemäß Arzneimittelnutzenverordnung als Teil der zVT begründet werden. VRd wird in vielen, auch in Deutschland laufenden Studien, die zum Teil auch als Zulassungsstudien geplant sind, als Vergleichstherapie eingesetzt. Das heißt Ethikkommissionen und Behörden sehen VRd – und so war es auch im Fall der Studie PERSEUS – als geeigneten Komparator im Anwendungsgebiet an. Die Frage, ob VRd als Teil der zVT anerkannt werden kann, ist daher aus unserer Sicht die in dieser Anhörung zuvorderst zu klärende Frage. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Sie haben freundlicherweise so getan, als wäre die zVT umgesetzt und uns die Ergebnisse aus Ihrer Sicht dargestellt. Der entscheidende Punkt ist in der Tat, wie wir mit VRd umgehen. PERSEUS hat das als Vergleich gegenüber Daratumumab als zVT eingesetzt. Meine erste Frage dazu geht an die Kliniker. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme so ausgedrückt, dass Sie gesagt haben, formal ist die vom G-BA festgelegte zVT korrekt. In der Versorgung wird die Kombination Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason jedoch nicht flächendeckend eingesetzt. Grund ist vor allem die therapielimitierende periphere Neuropathie von Thalidomid. Im letzten Jahr sind auch die höheren Kosten von Thalidomid im Vergleich zum generisch verfügbaren Lenalidomid ein Faktor geworden. Wir müssten sehr intensiv darüber sprechen, vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass wir uns damit sehr intensiv beschäftigt haben. Wir hatten auch schon einmal die Expertengruppe Off-Label-Use beauftragen wollen. Dann hat es bei der EMA eine Entscheidung gegeben, dass eine Zulassung im gleichen Anwendungsgebiet abgelehnt worden ist. Vor diesem Hintergrund ist das, glaube ich, der entscheidende Punkt, bevor wir uns überhaupt mit den Daten beschäftigen können. Wer möchte für die Kliniker dazu etwas sagen? – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Zunächst zäumen wir das Pferd von hinten auf. Wenn wir uns das Outcome von PERSEUS ansehen, sehen wir diese Studie, die relativ – in Anführungsstrichen – „grafisch“, wenn man auf das Studiendesign anschaut, unspektakulär wirkt, wirklich als Meilenstein an. Ich glaube, wir haben zum ersten Mal eine projizierte, progressionsfreie Überlebenszeit von 15 Jahren. Das ist für uns beim Myelom etwas, wo wir in eine ganz andere Dimension gehen, wenn wir Patientinnen und Patienten über die Erstdiagnose, über die Erkrankung und über das Leben und Überleben mit der Erkrankung aufklären. Das hat sicherlich dieses Gesamtpaket aus Induktion, aber vor allen Dingen auch aus der Doppelerhaltung, darauf kommen wir sicherlich nachher noch einmal zu sprechen, ausgelöst.

VRd selbst war für uns – – Wir haben in Deutschland viele Anträge gestellt. Ich erinnere mich an die Zeit von 2017/2018, als wir fast bei jedem erstdiagnostizierten Patient VRd beantragt haben, weil wir der Überzeugung waren, dass das die beste Induktionstherapie ist. Das wurde weltweit als häufigstes Induktionstherapieregime eingesetzt. Wir waren alle extrem überrascht, dass die Zulassung in der nichttransplantierbaren Population kam. Das lag daran, dass in der transplantierbaren Patientenpopulation akademische Studien die Grundlage der Bewertung waren. Die haben dem irgendwie nicht standgehaltenen. Details kennen sicher manche besser als ich. Aber im Grunde war es das Beste, was es gab. Das hat jeder auf der Welt gemacht. Insofern ist es von klinischer Seite nachvollziehbar und richtig, dass das der Standardarm war.

Dara-VTd hat man uns mit zugelassener Therapieoption in die Hand gegeben, und damit hat es seine Rolle gespielt. Bevor ich meinen anderen Kollegen das Wort überlasse, nur noch kurz: In jeder Hinsicht haben wir uns alle danach gesehnt, Thalidomid zu ersetzen. Das war eine Notfallsache, die ihren Dienst getan hat, aber ehrlicherweise wurde es aus jeder Hinsicht Zeit, das zu ersetzen.

Wenn man noch kurz zur Evidenz kommen kann, muss man vor allen Dingen auf die Hochrisikopatienten kommen, die etwa 20 Prozent der Myelompatienten ausmachen, für die es unter Thalidomid klar negative Outcome-Daten gibt, die da inkludiert sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Jetzt habe ich Professor Goldschmidt, Professor Knop und Professor Einsele. Herr Professor Goldschmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich möchte aus Sicht der deutschen Studiengruppen berichten, dass wir VTd wegen der Neurotoxizität nicht in den neuen Studien eingesetzt haben. Wir haben mit dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen besprochen, dass die Toxizität für die Patienten einen wesentlichen Einschnitt der Lebensqualität bringt. Es gibt

auch ein Gutachten von Herrn Heil, dass wir das Thalidomid gegen das Cyclophosphamid ersetzen dürfen, das weniger neurotoxisch ist.

Von der Praxis her: In den beiden Studiengruppen haben wir seit zehn Jahren VRd als Standard gesetzt. Wie Sie ausgeführt haben, ist mit den Ethikkommissionen besprochen worden, dass das ein Standard ist. DSMM und GMMG haben als Komparator VRd plus Antikörper gehabt.

Frau Weisel hat auf die Ergebnisse hingewiesen, wie lang die Remissionen sind, wie lange Sustained MRD-Negativität gesehen wird. Das ist in meiner Sichtweise vielleicht sogar ein Schlüssel für Langzeitremissionen, wenn nicht die Amerikaner von Heilung sprechen, wir als Deutsche dürfen meiner Ansicht nach schon von Langzeitremissionen sprechen.

Was ich auch ganz wichtig finde, ist, dass die Toxizität von VRd mit dem CD38-Antikörper gut handelbar ist. Wir kennen alle die Toxizitäten hinsichtlich Lymphopenie oder gesteigerter Leukozytopenie. Das andere ist: Wir haben gelernt, die Patienten durch antibiotische und antivirale Prophylaxe gut zu führen. Wenn man sich das anschaut, dann ist das ein wesentlicher Schritt für die Langzeitremissionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Knop, bitte.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Die Argumente sind im Großen und Ganzen ausgetauscht. Ich wollte versuchen, den Punkt zu machen: Es ist letztlich folgerichtig, dass man VRd als Standardarm in der Studie gewählt hat. Die französische Gruppe hat von 2010 bis 2012 VRd als Benchmarking definierend eine randomisierte Studie aufgesetzt und VRd konventionell gegen VRd rahmend eine Hochdosistherapie getestet und zeigen können, dass die Kombination aus VRd und Hochdosistherapie nach wie vor besser ist.

Wenn man zurückblickt, das ist fast schon Medizingeschichte, haben die deutschen Studiengruppen und Myelom-Therapeuten sehr auf das VCd gesetzt, das formal kein Label hatte. Das heißt, es hätte nicht als Standardarm für eine PERSEUS-ähnliche Studie getaugt. Deshalb ist man auf das VRd gekommen, was aber international betrachtet standhält und deshalb, glaube ich, eine folgerichtige Situation ist, auch wenn man problematisch diesen formalistischen Aspekt noch einmal diskutieren muss. Aber von der Wirksamkeit her ist daran nicht zu rütteln.

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

**Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO):** Ich möchte einmal die Gegenfrage stellen: Was wäre gewesen, wenn in PERSEUS der Kontrollarm VTd oder Dara-VTd gewesen wäre? Dann hätte man Aussagen über die Rolle von Lenalidomid und Thalidomid im Kontext einer antikörperhaltigen Therapie treffen können. Es wäre nicht besser auswertbar gewesen, ganz im Gegenteil. Wir hätten mit der Studie keine Daten generiert, die eine Aussage über die Wertigkeit des Antikörpers im Kontext von VRd gezeigt hätten.

Ich glaube, das ist ein methodisch nicht zu lösendes Problem, dass VRd als einziger Vergleichsarm hier genutzt werden musste. Gleichzeitig haben die meisten deutschen Zentren viel Erfahrung mit VRd aus den vielen Studien, die wir gemacht haben. Es ist ein Standard in den Zentren gewesen und war nur aus formalen Gründen aufgrund der fehlenden EMA-Zulassung nicht wirklich in die Routinetherapie flächendeckend übernommen worden. Wie gesagt, ich sehe nicht, welchen alternativen Kontrollarm man für PERSEUS als Studie hätte nehmen können, mit dem man anschließend eine Bewertung der hier diskutierten Substanz hätte vornehmen können. – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Wenn man VRd VTd gegenüberstellt, dann ist es schon angeklungen, VRd hat die höhere Wirksamkeit, es hat die geringere Nebenwirkungsrate,

geringere Kosten – aus meiner Sicht jede Menge Argumente, VRd mit Daratumumab zum neuen Standard zu erklären.

Noch einmal zu den Nebenwirkungen: Wir haben in Würzburg eine klinische Forschergruppe, die sich speziell mit Polyneuropathien beschäftigt. Wir haben bei Patienten, die mit Bortezomib behandelt werden, bei über 80 Prozent der Patienten Polyneuropathien beobachtet, eigentlich deutlich höher, als es in der Literatur berichtet ist. Wir haben nur bei 26 Prozent der Patienten, die eine Polyneuropathie unter Bortezomib entwickelt haben, tatsächlich eine Rückbildung dieser Polyneuropathie gesehen. Von daher muss ich sagen, würde ich mich als behandelnder Arzt sehr schwer tun, einem Patienten, der Bortezomib erhält, zusätzlich noch eine weitere neurotoxische Substanz wie Thalidomid anzubieten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Einsele. – Ich weise darauf hin, dass Frau Weisel in den Chat geschrieben hat, dass auch die ESMO-Leitlinien von 2021 VRd als zu präferierende Standardtherapie definiert hätten. – Jetzt hat Frau Pitura von der KBV das Wort.

**Frau Pitura:** Sie haben gesagt, dass das das häufigste Regime ist, was im Vergleichsarm der Studie eingesetzt wurde, und dass Sie sich danach gewünscht haben, dass Thalidomid ersetzt wird. Wir fragen uns: Gibt es irgendwelche Studien, also RCT, die einen Vorteil dieser Kombination gegenüber den von der zVT umfassten belegen? In der zVT haben wir als Induktion Bortezomib plus Thali/Dex und Bortezomib plus Cyclophosphamid/Dex. Gibt es dazu Studien? Wie ist der Stellenwert von Bortezomib plus Cyclo/Dex, wenn Sie sagen, die Neurotoxizität spricht gegen den Einsatz von Thalidomid?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Es gibt eine Studie der französischen Studiengruppe, die VRd gegen VTd geprüft hat. Die Studie hat den Endpunkt Ansprechen nach Induktion gehabt. Darauf war sie bewusst gepowert, weil im Kontext die Hochdosis-Therapie folgte. Da war VRd entsprechend der statistischen Hypothese, die hinter der Studie stand, signifikant VTd überlegen, und hinzu kam die bessere Verträglichkeit von VRd. Die Studie ist in Leukemia publiziert. Wir wissen darüber hinaus, und das war der Grund, warum wir als Studiengruppen auf VRd als Standardarm in unseren akademischen Studien gewechselt sind, dass mit der Hinzunahme der monoklonalen Antikörper und der Einbeziehung der Immuntherapie in die Erstlinientherapie die Antikörper nur dann ihre volle Effektivität entfalten, wenn sie synergistisch mit dem Immunmodulator wirken können. Das war eine der Grundlagen, warum sich die Studiengruppen dafür entschieden haben, VRd als Standardtherapie dem Antikörper inkludierenden experimentellen Therapierarmen gegenüberzustellen. Das ist vom Synergismus der Substanzen, die zueinander kommen, zwingend. Wir wissen auch, dass unter VCd beim Myelom hinsichtlich der MRD-Negativität und wir wissen, dass sich insbesondere die erhaltene MRD-Negativität in ein deutlich verbessertes Progressions-, aber auch Gesamtüberleben umsetzt, VCd diese MRD-Negativitätsraten nicht erreichen kann.

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

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Es gibt keinen Zweifel daran, dass das Thalidomid im Vergleich zum Lenalidomid hochtoxisch ist. Deshalb ist es relativ schnell aus der täglichen Praxis verschwunden, jedenfalls bei mir. Was ist ein wichtiger Punkt für die Versorgungssituation in Deutschland? Als die Preise für das Lenalidomid noch zu hoch waren, gab es mit den Krankenkassen Auseinandersetzungen. Nachdem der Standardpreis sehr gefallen ist, habe ich nicht einen einzigen Patienten mehr auf Thalidomid geführt, sondern bin auf Lenalidomid gegangen. Auch die Auseinandersetzungen mit den Krankenkassen sind nicht bis zu mir durchgedrungen. Ich muss sagen, für mich ist es ein

neuer Standard gewesen, den Patienten das Thalidomid rauszukicken. Wie gesagt, der Preis für das Lenalidomid hat es mir relativ leicht gemacht, – in Anführungsstrichen – „einen Standard zu setzen“, der nicht auf reinen Studiendaten basiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Zurück an Frau Pitura. Frau Pitura, so richtig, jedenfalls was die Evidenz angeht – Frau Weisel hat die französische Arbeit erwähnt. Reicht das, oder?

**Frau Pitura:** Ich wollte nach den negativen Outcome-Daten für Hochrisikopatienten genauer nachfragen, die Frau Weisel zu Beginn angesprochen hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Da gibt es letztlich noch aus der Gruppe von Arkansaw, die Thalidomid initial in die Behandlung des Erstbehandlungsmyeloms in der Regel unter diesem sogenannten PTT Pace Regime, wo die Chemotherapie auch inkludierend signifikant negative Outcomes für Hochrisikopatientinnen und -patienten – Man muss aber auch sagen, wenn man in die CASSIOPEIA-Studie geht, die Hochrisikopatienten gehen in der Gesamtkurve manchmal ein wenig unter. Das waren letztlich nur 80 bzw. 82 in beiden Armen. Wenn Sie sich das PFS der Hochrisikopatienten in CASSIOPEIA ansehen, dann sind wir bei einem PFS von 43 Monaten im Dara-VTd-Arm, im experimentellen Arm, was deutlich unter dem Outcome der Standardrisikopatienten liegt. Wir haben selbst in der eigenen Hochrisikostudie gezeigt, dass wir im medianen PFS inzwischen für Hochrisikopatienten mit Quadruplett Lenalidomid inkludiert über 70 Monate liegen. Das ist auch publiziert. Natürlich kann man das nicht direkt vergleichen, das sind keine randomisierten Vergleiche. Aber hier gibt es eine Datengrundlage, die sagt, dass dieser negative Impact des Thalidomids auch mit der Einbeziehung der monoklonalen Antikörper sichtbar und spürbar ist.

Ich darf noch ergänzen: Es gibt noch eine Studie VTd überlegen zu VCd, auch die aus der französischen Studiengruppe, das ist die IFM 2013-04-Studie, und die ist 2016 in „Blood“ veröffentlicht worden.

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

**Frau Pitura:** Ich habe eine weitere Nachfrage. Es leuchtet ein, dass Lenalidomid günstiger verfügbar ist, dass es noch breiter eingesetzt wird, als es aufgrund der Wirksamkeitsdaten sowieso schon eingesetzt wurde. Gibt es Patienten, für die Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason die zu bevorzugende Option wäre? Oder würden Sie sagen, nun, da Lenalidomid generisch verfügbar ist, wird das nicht mehr eingesetzt? Kann man das abgrenzen? Gibt es Patienten, für die man VCd bevorzugt einsetzen würde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Als erstes hat sich Herr Scheid gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO):** Das sind sicherlich Sonderfälle, so haben wir es in „Onkopedia“ aufgeführt. Wenn ein Patient ein akutes Nierenversagen hat, müssen wir die Dosis für Lenalidomid sehr massiv nach unten setzen. Dann weiß man nicht genau, in welchem Dosiswirkungsbereich man dort ist, gerade wenn sich die Nierenfunktion entweder drastisch bessert oder nicht. Das sind Patienten, bei denen es möglicherweise sinnvoll ist, Dara-VCd einzusetzen, bis man weiß, wo die Nierenfunktion landet. Ansonsten haben wir im Non-Transplant-Setting eine Studie laufen, die DADA-Studie, wo wir Dara-VCd bei älteren Patienten testen. Wir haben mit Amyloidose-Patienten eine Zulassung für Dara-VCd. Das ist ein Regime, das wir durchaus nutzen, auch im zugelassenen Bereich, aber für andere Indikationen als das Myelom oder für Sonderfälle des multiplen Myeloms, meinetwegen Patienten mit akutem Nierenversagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es dazu Ergänzungen von den anderen Klinikern? – Herr Professor Einsele, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** ich möchte das von Herrn Scheid Ausgeführte bestätigen. Es gibt einen kleinen Teil von Patienten, ich würde sagen, die sind deutlich unter 5 Prozent, die

unter Lenalidomid eine erhebliche Hauttoxizität, Lebertoxizität oder gastrointestinale Toxizität entwickeln. Für die Patienten ist sicher eine Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason und Daratumumab eine Alternative. Ich würde aber für alle anderen, und das ist mit Abstand die Mehrzahl aller Patienten, wie es von Herrn Scheid ausgeführt worden ist, Dara-VRd als den Therapiestandard bezeichnen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Weisel, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Ich muss zugeben, ich habe außerhalb der Amyloidose Cyclophosphamid in den letzten Jahren nicht mehr eingesetzt. Auch bei Niereninsuffizienz, das hat man selbst wissenschaftlich zusammengestellt, setzen wir sogar bei Dialysepflicht Lenalidomid ein. Die Hauttoxizität bestätige ich absolut. Aber das sind, ich würde sagen, weniger als ein Prozent, bei denen man switchen muss.

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

**Frau Pitura:** Vielen Dank. Ich habe verstanden, dass diese Therapien nur für verschwindend wenige oder für einen sehr kleinen Teil der Patienten der geeignete Komparator sein könnten.

Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Thema. Das betrifft die MRD-Negativität. In der Studie wurde abhängig von der MRD-Negativität Daratumumab in der Erhaltungstherapie zu Lenalidomid dazugegeben. Deshalb ist meine Frage: Wie bewerten Sie aktuell die MRD mit Negativität? Ist das bei der Therapiesteuerung für Sie entscheidend?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Ich sehe Herrn Professor Knop.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Wir sehen seit verschiedenen Jahren vornehmlich im Erstlinienbereich, aber auch bei etlichen der hochwirksamen Rezidiv- meistens Triplet-Kombinationen, dass es einen Unterschied macht, ob nur die Immunfixation negativ ist, die Leichtkettenkonzentration bereits negativ ist oder ob man mit feinen, hochsensitiven Methoden im Knochenmark keine Plasmazellen, also keine Krankheitssurrogatmarker, mehr nachweisen kann.

Bisher war die Konsequenz noch relativ gering, außer dass man es wusste. Die Umsetzbarkeit, glaube ich, beginnt jetzt. Das zeigen unterschiedliche Initiativen an den einzelnen Zentren, aber auch der Studiengruppen oder der übergreifenden Organisationen, dass man eine Prozessqualität für MRD-Messung schafft und es in die entsprechenden Leitlinien, wie es uns jetzt die Studien zeigen, implementiert und wirklich eine Therapiesteuerung von der Tiefenremission abhängig macht. Das wäre bis vor einigen Jahren noch etwas gewesen, was man ins Fabelreich abgeschoben hätte. Aber es zeigt, dass wir mit diesen hocheffektiven Methoden, die wir in der Therapie haben, wirklich bedeutende Schritte für die Patientinnen und Patienten erreichen können und die ersten Konsequenzen beginnen. Aber das ist ein Prozess, der unter anderem auch durch dieses Protokoll angestoßen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Goldschmidt, Frau Weisel und Herrn Scheid.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich wollte für die deutschen Studiengruppen sagen, dass wir Daten in Konsortien gegeben haben, die international aktiv waren. Das iSquare-Konsortium hat erfolgreich mit der FDA Vorgespräche durchgeführt, und es gibt eine Empfehlung, dass MRD für die Studien anerkannt werden soll. Das Gleiche ist uns mit dem Konsortium von Ulla Landgren passiert, in dem auch deutsche Daten sind. Für die Studien werden meiner Ansicht nach in den nächsten Monaten die MRD-Tiefe und die bestehende MRD-Situation für einen Zulassungsfaktor sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Weisel und Herrn Scheid. Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Die PERSEUS-Studie hat etwas ganz Wichtiges gemacht, dass man gesagt hat, die Patienten dürfen aufhören, wenn sie ein Jahr MRD –– Daratumumab hat jeder im experimentellen Arm in der Erhaltung dazubekommen, unabhängig von MRD, Dara/Len. Es durften die nach zwei Jahren mit Dara aufhören, die mehr als ein Jahr die MRD-Negativität erhalten haben. Da haben erst einmal alle auf die Absolutzahl geschaut. Das waren über 200 Patientinnen und Patienten in dem Arm, also für uns Kliniker hochrelevant, zwei Drittel ungefähr. Das ist eine Botschaft, dass man einmal dahin kommt, dass man sagt, man muss auch mal aufhören können. Wenn man eine solide Grundlage hatte, also ein Jahr MRD-Negativität erhalten, dann durfte Daratumumab abgesetzt werden. Bislang sieht es so aus, dass relativ wenige wieder MRD-positiv geworden sind. Das ist eine gute Botschaft.

Ich komme auf mein Anfangsstatement zurück: Wenn wir irgendwie darüber sprechen, dass wir vielleicht mit so einem Regime eine relevante Anzahl der Patientinnen und Patienten in eine Langzeitremission bekommen, werden wir irgendwann tatsächlich das Wort – Herr Wörmann, Sie verzeihen – „Heilung“ in den Mund nehmen. Aber wenn man es nicht ausspricht, macht man es auch nicht. Dann müssen wir aber auch einmal aufhören. Das ist gegensätzlich. Man kann nicht immer behandeln und gleichzeitig heilen. Wir müssen uns diesen Fragen stellen. Das ist eine Studie, die das gemacht hat. Das wird jetzt im Versorgungsalltag eine relevante Rolle spielen, weil es auch eine therapeutische Konsequenz hat.

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

**Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO):** Ich möchte darauf hinweisen, dass wir einen Paradigmenwechsel erleben. Bisher haben wir die Patienten therapiert und einen Teil der Patienten wegen Nichtansprechens einer anderen Therapie zuführen müssen. Mit Dara-VRd haben wir jetzt fast 97 Prozent Ansprechrate. Das heißt, die Patienten sprechen fast alle an. Wir haben kaum noch diese gefürchteten, primär fortschreitenden Patienten und haben diese ganz hohe Rate an sehr tiefem Ansprechen. Erstmals erlauben wir uns eine Deeskalationsstrategie, dass wir die Patienten, die anhaltend sehr tief angesprochen haben, sprich: MRD-negativ sind, von der Therapie auf eine einfache Erhaltungstherapie heruntersetzen. Das dreht das bisherige Prinzip um, dass wir nicht ein wenig behandeln und dann ein wenig mehr behandeln, sondern dass wir sagen, wir können eine extrem gute Gesamtansprechrate erreichen und dann die besten Ansprecher von der Therapie deeskalieren. Das ist für mich der besondere Wert dieser Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Scheid. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja. Ich wollte noch fragen: Gibt es Studiendaten, die belegen, dass sich die MRD-Negativität in ein verlängertes Gesamtüberleben übersetzt? Frau Weisel, Sie haben kurz etwas dazu erwähnt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Ja, es gibt eine Metaanalyse von Nikhil Munshi, die schon vor einigen Jahren publiziert worden ist. Sie war auch die erste Grundlage dieser FDA ODAC-Entscheidung, MRD-Negativität als Surrogatparameter auch für Gesamtüberleben anzuerkennen. Es gibt noch supportive Daten zu dieser Metaanalyse, die in internationalen Anstrengungen zusammengetragen wurden. Da gibt es eine substanzielle Evidenz, die generiert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Weisel. – Frau Pitura, fertig?

**Frau Pitura:** Ja, herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Liberman vom IQWiG und Frau Holtkamp von der Patientenvertretung.

**Frau Dr. Liberman:** Wir haben gehört, dass VRd vorzugsweise von Klinikern in der Versorgung eingesetzt wird. Meine Frage an die Kliniker: Können Sie bitte beschreiben, wie genau Sie diese Kombi einsetzen, inklusive der Konsolidierung und der Erhaltungstherapie? Konkret: Wie wird diese Therapie im gesamten Verlauf durchgeführt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer kann und möchte dazu etwas sagen? – Frau Weisel, bitte.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Wenn, dann machen wir es auch so: VRd, vier Zyklen vorne, dann Hochdosis Melphalan, wann immer wir können, konsolidieren wir auch. Ich muss sagen, dass die Konsolidierung lange nicht zugelassen war. Da muss man wieder ein wenig in der klinischen Praxis jonglieren. Dann kommt die Lenalidomid-Erhaltung bis zur Progression oder Unverträglichkeit. Also vier Zyklen Induktion, Hochdosis, wenn es geht, zwei konsolidieren, dann erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Goldschmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Meiner Ansicht nach ist das eine super Therapie. Andersherum: Man kann auch die Induktionstherapie auf sechs Zyklen verlängern und auf die Konsolidierung verzichten. Letztendlich ist das nicht randomisiert eindeutig geklärt, und Meinungen sind hier und da anders. Aber lange Rede, kurzer Sinn: Eine lange Induktion oder eine Induktion plus Konsolidierung ist der Standard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Frau Liberman, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Liberman:** Ich habe eine kurze Nachfrage: Die Konsolidierung erfolgt mit derselben Kombi?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, so habe ich es verstanden.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Das, was Sie vorher machen, machen Sie auch nach der Hochdosis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entweder vier und dann plus zwei, aber identisch oder die sechs vornherein. – Frau Liberman.

**Frau Dr. Liberman:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Frage zu den Nebenwirkungen. Die schweren unerwünschten Ereignisse waren im Daratumumab-Arm etwas häufiger. Die Rate an Therapieabbrüchen war aber im Kontrollarm deutlich höher. Wie erklären Sie sich das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Weisel.

**Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG):** Von klinischer Seite ist das so: Wenn man Anti-CD38-Antikörper in der Therapie hat, weiß man, dass es immer etwas mehr Infektionen gibt. Das ist einfach so. Das können wir aber auch modifizieren. Das kann man durch entsprechende Maßnahmen abfangen. Aber was wir auch wissen, und das wird im Alltag gemacht, ist: Man hat mit der Lenalidomid-Dosis mehr Spiel. Wir haben einen anderen effektiven Player drin. Das ist auch ganz evident in der MAIA-Studie gewesen. Da kann man das Lenalidomid, weil man dieses rasche, tiefe Ansprechen hat, ein wenig patientenindividueller von der Dosis zurücknehmen. Dann wird die Gesamttherapie besser verträglich. Deshalb gibt es weniger Abbrüche. Sie bekommen mit einer Vierfachkombination eine Möglichkeit, den Patienten das Ganze ohne Effektivitätsverlust verträglicher zu gestalten. Das ist die klinische Warte. Die Detailauswertung aus der Studie müsste der Sponsor erklären.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich glaube, Herr Einsele hat sich noch gemeldet. Die Sichtweise des pU würde mich auch interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Einsele, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (DSMM):** Das wollte ich bestätigen. Die Viererkombination ermöglicht es, die Substanzen, die bei den Patienten die meisten Nebenwirkungen induzieren, zumindest außerhalb einer klinischen Studie zu adaptieren. Dazu gehört sicher das Lenalidomid, das die Zytopenien induziert, zum Teil die Infektanfälligkeit ausmacht. Auf der anderen Seite ist es aber vor allem das Dexamethason, das viele Patienten als sehr unangenehm empfinden. Bei einem Patienten, der auf eine Induktionstherapie sehr gut anspricht, ist man viel eher bereit und in der Lage, das Dexamethason, das für die Patienten häufig die belastendste Substanz darstellt, in der Dosis etwas zurückzunehmen und damit die Induktionstherapie etwas tolerabler zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Der pU war auch angesprochen. Können oder möchten Sie dazu etwas sagen? – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Ich fange einmal an, und wenn es in Ordnung ist, übernimmt meine Kollegin von der Medizin. Wir haben in vielen Daratumumab-Studien gesehen, dass wir bei der Vierfachkombination weniger Therapieabbrüche haben. Bei den Infektionen oder blutbildenden Parametern haben wir vielleicht mehr Ereignisse. Die laienhafte Erklärung ist, dass das die Patienten durch die Wirksamkeit besser vertragen. Das ist unsere Annahme dazu.

**Frau Baumgartner (Johnson & Johnson):** Gerne möchte ich ergänzen, was Frau Professor Weisel gesagt hat, dass, wenn man zwei effektive Therapien miteinander kombiniert, es leichter ist, eine zu reduzieren und die andere weiterzugeben. Das zeigt sich auch in den Therapieabbruchraten.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. Darf ich noch eine Frage stellen?

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Die Anzahl der Stammzellen, die nach der Induktion gesammelt werden konnten, war im Daratumumab-Arm niedriger als im Kontrollarm. Mich interessiert, ob die Experten ein Problem darin sehen oder ob das so noch händelbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Knop, bitte.

**Herr Prof. Dr. Knop (DSMM):** Das sind numerische Werte, die wir schon aus CASSIOPEIA, also dem Vergleich VTd versus Dara-VTd, kennen. Das ist aber nicht praxisrelevant, weil es darauf ankommt, eine ausreichende Stammzellmenge zu apherisieren und man dann entsprechend für die Hochdosis-Therapie ausgerüstet ist. Das klappt, und wir haben auch in den letzten Jahren gelernt, seit sich das abgezeichnet hat, dass unter den Anti-CD38-Antikörpern der Gehalt der Stammzellen nominell etwas geringer ist, mit zusätzlichen Maßnahmen, insbesondere dem Einsatz von Plerixafor als zweiten Wachstumsfaktor oder Mobilisierungsfaktor, erfolgreich gegenzusteuern. Wenn man es plastisch herunterbricht, schwarz auf weiß, also Sammelbarkeit versus Nichtsammelbarkeit, dann ist es kein Problem, vor dem wir klinisch stehen.

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

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ich kann das nur unterstreichen, numerisch ist es eine Differenz, die signifikant ist, klinisch ist es aber nicht relevant. Wir haben vor vielen Jahren drei Transplantate gesammelt, in der Regel sind es heute zwei Transplantate. Wenn wir unsere eigenen Studienergebnisse ansehen, sind 85 Prozent der Patienten gut sammelbar, mit zwei Transplantaten für die Praxis ausreichend. Klinisch ist das für mich kein Punkt, der lange diskutiert werden muss; numerisch ja, mathematisch signifikant, für die klinische Relevanz geringstgradig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Für das Protokoll: Herr Professor Scheid hat um 13.56 Uhr in den Chat geschrieben: Kein Problem. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Herr Sindern, ich übergebe Ihnen das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Vielen Dank. – Ich glaube, es ist deutlich geworden, dass VRd als die Standardtherapie für den Vergleich im Indikationsgebiet angesehen werden kann. VRd war Teil der zVT und kann jetzt unter Berücksichtigung der Arzneimittelnutzenverordnung anerkannt werden. Dafür sprechen eine höhere Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu anderen Therapien innerhalb der zVT.

Im Anwendungsgebiet ist eine Langzeitremission für viele Patienten ein realistisches Therapieziel. Voraussetzung dafür sind zunächst das Erreichen und Aufrechterhalten eines mindestens vollständigen Ansprechens. Das kann erreicht werden, das hat die Studie gezeigt. Deshalb sind die Induktion und Konsolidierung mit D-VRd jetzt auch Mittel der ersten Wahl.

Insbesondere in der Teilsequenz ist daher das vollständige Ansprechen aus unserer Sicht bewertungsrelevant. Die Daratumumab-Kombination führt bei signifikant mehr Patienten zu einem mindestens vollständigen Ansprechen und zu einer höheren Rate an MRD-Negativität sowie anhaltender MRD-Negativität.

Das tiefere Ansprechen, das bis zum Ende der Konsolidierungstherapie erreicht wird, und das nachhaltige tiefe Ansprechen im weiteren Therapieverlauf mit der Kombination aus Daratumumab und Lenalidomid schlagen in einer signifikant höheren Rate an anhaltender MRD-Negativität im Interventionsarm durch. Das führt zu einer bisher nie dagewesenen Krankheitskontrolle bei diesen Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Das geht in der Studie nach rund vier Jahren Nachbeobachtungszeit mit einer signifikanten Reduktion der Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie einher, und 84 Prozent der Patienten im D-VRd-Arm haben nach vier Jahren keinen Progress. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Expertinnen und Experten für die letzten zweieinhalb gemeinsamen Stunden. Wir werden das selbstverständlich mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie diskutieren. An dieser Stelle können wir die Anhörung schließen. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:02 Uhr