

Mündliche Anhörung

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

hier: Pirtobrutinib (D-1181)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. August 2025
von 11:00 Uhr bis 12:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Dr. Sattler
Frau Dr. Henkel
Herr Dr. Masoudi

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Wendtner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Groten
Frau Dr. Pfitzer

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

Herr Dr. Sindern
Herr Brand-Weiner

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

Frau Pedretti
Frau Dr. Kracher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeOne Medicines Germany GmbH:**

Frau Müller
Frau Dr. Pägelow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau von Salisch
Herr Dr. Heisser

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet rezidierte oder refraktäre chronische lymphatische Leukämie. Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die darauf beruhende Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Juli dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland, als Fachgesellschaft von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern: MSD Sharp & Dohme, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb, BeOne Medicines Germany und AstraZeneca GmbH sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Sattler, Frau Dr. Henkel und Herr Dr. Masoudi, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Wendtner, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Groten und Frau Dr. Pfitzer, für Johnson & Johnson Herr Dr. Sindern und Herr Brand-Weiner

(Herr Dr. Sindern, Johnson & Johnson: Herr Brand-Weiner ist krank, er wird sich nicht einwählen.)

– Danke. –, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Kracher, für BeOne Medicines Germany Frau Müller und Herr Dr. Pägelow, für AstraZeneca Frau von Salisch

(Herr Dr. Heisser, AstraZeneca: Sie ist leider auch krank.)

und Herr Dr. Heisser sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Frau Kretschmer, ich gehe mit absoluter Sicherheit davon aus, dass Sie das machen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren, guten Morgen! Wir sind in Bad Homburg und sitzen alle an einem Tisch. Damit Sie Gesicht, Funktion und Namen wieder zusammenbringen, stellen sich meine Kollegen selber vor. Dafür übergebe ich zuerst an Frau Henkel.

Frau Dr. Henkel (Lilly): Guten Morgen! Mein Name ist Vanessa Henkel. Ich bin strategische Market Access Managerin hier bei Lilly. Im Zuge dessen bin ich bei uns im Market Access Team die Produktverantwortliche für den Wirkstoff Pirtobrutinib. Damit reiche ich weiter an meinen Kollegen, Herrn Sattler.

Herr Dr. Sattler (Lilly): Guten Morgen. Simon Sattler ist mein Name. Ich bin hier bei Lilly Deutschland Senior Medical Advisor und als solcher verantwortlich für die medizinische Strategie für Pirtobrutinib. Damit übergebe ich gerne an meinen Kollegen, Herrn Masoudi.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Guten Morgen! Mein Name ist Ehsan Masoudi. Ich bin der verantwortliche Statistiker für das Dossier. Damit gebe ich weiter an Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Beate Kretschmer ist mein Name. Ich leite die Abteilung Market Access. – Bereits vor acht Wochen waren wir mit Pirtobrutinib bei Ihnen,

damals für das Mantelzell-Lymphom, heute, wie Sie gesagt haben, Herr Hecken, Pirtobrutinib für die Behandlung von Patienten mit rezidivierter refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, der CLL, und zwar bei Patienten, die schon eine BTKI-Vorbehandlung hatten. Für diese Indikation ist Pirtobrutinib in der Monotherapie zugelassen. Es wird oral angewendet und ist deshalb einfach in der Anwendung.

Auch bei CLL kommt es zu malignen Veränderungen von B-Zellen, allerdings dieses Mal nicht in den Mantelzellen, sondern sehr wahrscheinlich in der Milz oder in den Lymphknoten. Klar ist das noch nicht. Die Patienten zeigen allerdings ebenfalls ein typisches B-Zell-Symptombild, wie Lymphknoten, Schwellungen, Müdigkeit, Leistungsminderung, Anämien, Infektanfälligkeit, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust. Die Patienten sind häufiger Männer, und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit hängt stark von dem genetischen Risikoprofil ab, das heißt, dem Vorliegen von genetischen Mutationen, Alterationen und dem Vorliegen von Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen oder sowieso erhöhte Infektanfälligkeit. Ohne weitere Behandlung versterben die Patienten, die unserer Zulassung entsprechen, nach wenigen Monaten.

Die Behandlungsalternativen in der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation, eben nach BTKI-Vorbehandlung, sind limitiert. Patienten haben zumeist schon zahlreiche Therapien hinter sich. Sie sind häufig in einem schlechten allgemeinen Gesundheitszustand, wodurch sich toxischere Folgetherapien mit einem hohen Risiko für die Patienten nahezu ausschließen. Grundsätzlich ist die Behandlung dieser Patientenpopulation sehr patientenindividuell. Es gibt keinen einheitlichen Behandlungsmaßstab. Neben Pirtobrutinib werden folgende Therapien auch heute noch regelmäßig angewendet: Venetoclax, Idelalisib und Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, die irreversibel bindenden BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib. Auch die allogene Stammzelltransplantation wird für Patienten mit der ungünstigen Prognose eingesetzt.

Mit Pirtobrutinib haben wir eine neue, wichtige Therapieoption für die Patienten entwickelt. Es handelt sich bei Pirtobrutinib um einen BTK-Inhibitor, der allerdings im Vergleich zu den bisher zugelassenen BTK-Inhibitoren reversibel und spezifischer am Zielmolekül bindet. Daraus resultieren eine bessere Verträglichkeit und die Fähigkeit, das Zielmolekül zu inhibieren, selbst wenn schon Resistenzen aufgrund von Mutationen vorliegen – ein wichtiger Vorteil, denn unter den irreversibel bindenden BTK-Inhibitoren entwickeln sich früher oder später Resistenzen, die zu einem Progress führen. Dadurch ergibt sich durch Pirtobrutinib auch in der CLL ein Paradigmenwechsel, weil die gut wirksame BTK-Inhibition weiter fortgeführt werden kann, also auch hier BTKI nach BTKI gegeben werden kann.

Für die Nutzenbewertung haben wir Ihnen die internationale multizentrische Phase-III-Studie BRUIN vorgelegt. In der wurde Pirtobrutinib im Vergleich zu einer Therapie nach Ermessen des Prüfarztes untersucht. Es handelt sich um eine Studie, die entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörden durchgeführt wurde, die die besonderen Herausforderungen in den vielfach vortherafierten Patienten mit schlechter Prognose berücksichtigt, einen Kontrollarm vorweist, der dem behandelnden Arzt die Auswahl zwischen zwei Therapiealternativen erlaubte und dazu qualitativ hochwertig durchgeführt wurde. Deshalb sind wir irritiert, dass die vorliegende Bewertung, die die erheblichen und ausschließlich positiven Vorteile aufgreift, diese jedoch am Ende auf null saldiert.

Wir stellen hierzu klar, dass die Studie dem klinischen Vorgehen in der Behandlungssituation entspricht, mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war, methodisch als Phase-III-Studie durchgeführt wurde und die angewendeten Dosierungen, Behandlungen und die Verfolgung der Sicherheitssignale entsprechend des Studienprotokolls und des üblichen Vorgehens verwendet wurden. Die EMA bestätigt dies in der Bewertung zur Wirksamkeit und Sicherheit durch das positive Votum. Bereits im Dossier hatten wir spezifische Punkte aufgegriffen und

jetzt zusätzlich im Zuge der Stellungnahme diskrete Punkte durch zusätzliche Information adressiert.

Die im Zuge der Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen belegen die sehr überzeugenden Ergebnisse und zeigen für Pirtobrutinib statistisch signifikante Vorteile von erheblichem Ausmaß in zahlreichen Endpunkten bei Lebensqualität und Sicherheit. Im Einzelnen zeichnen sich die Patienten mit Pirtobrutinib dadurch aus, dass sie einen verbesserten Gesundheitszustand haben, sehr viel weniger Patienten als im Vergleichsarm die Therapie abbrechen müssen und so von der Antitumorthherapie länger profitieren können, die Zeit bis zur Folgetherapie verlängert ist, und zwar um fast ein Jahr. Das heißt, dass Therapien, die auf jeden Fall der toxischer sind, weiter nach hinten hinausgeschoben werden können und dass Pirtobrutinib deutlich weniger unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades, aber insbesondere weniger schwerwiegende Ereignisse größer Grad 3 aufweist. Es liegen insgesamt 34 positive signifikante Sicherheitsendpunkte mit einem Vorteil für Pirtobrutinib vor.

Mit Pirtobrutinib steht den Patienten damit in einer schwierigen Therapiesituation eine hochwirksame, gut verträgliche Therapiealternative zur Verfügung. Pirtobrutinib ist der Vergleichstherapie in einer Vielzahl von Endpunkten bei der Lebensqualität und Sicherheit überlegen. Die Effekte sind überzeugend. Das bessere Sicherheitsprofil ist bei Patienten, die durch zahlreiche Therapien hoch vorbelastet sind, im Zusammenspiel mit einem besseren Gesundheitszustand ein großer Vorteil. Der durch den Wirkmechanismus ermöglichte Paradigmenwechsel BTKI nach BTKI ist ein zusätzlicher Gewinn. Die überzeugenden Daten und die sehr begrenzte Anzahl von Therapiealternativen in der von der Zulassung umfassten Therapiesituation rechtfertigen den von uns beanspruchten erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Dr. Kretschmer, für diese Einführung. Dann wollen wir einmal schauen, ob wir in der nächsten Stunde die bei Ihnen eingetretenen Irritationen ein wenig lindern oder vielleicht verstärken können. Das kommt darauf an. Die ersten beiden Fragen gehen an die Kliniker, zum einen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie schreiben, Herr Wörmann und Herr Wendtner, dass die Auswahl der Rezidivtherapie von mehreren Faktoren abhängt – das ist klar – und die festgelegte zVT aufgrund des raschen Wissenszuwachses eigentlich nicht mehr umfassend ist. Deshalb die wichtige Frage, ob Sie unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet vielleicht darstellen könnten, welchen Stellenwert Pirtobrutinib hier hat und wie das möglicherweise auf empfohlene Therapieabfolgen Auswirkungen haben kann. Das ist der erste Teil.

Der zweite Teil adressiert einen der Punkte, die zur Irritation von Frau Kretschmer beigetragen haben. Das IQWiG sagt in seiner Dossierbewertung, dass unklar sei, ob alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine adäquate Prämedikation für Rituximab erhalten haben. Deshalb würde uns interessieren, welche Relevanz der fehlende Einsatz von Analgetika oder Antihistaminika vor einer Rituximab-Gabe auf die unter der Ritux-Therapie auftretenden Nebenwirkungen hat. Das ist eine inhaltliche Frage. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal vielen Dank dafür, dass wir das jetzt etwas ausführlicher darstellen können. Ich gehe davon aus, dass Herr Wendtner den Hintergrund nicht zufällig gewählt hat, sondern damit den Algorithmus für die aktuelle CLL darstellen wollte. Die große Herausforderung hier ist, dass das Bessere der Feind des Guten ist. Das heißt, die Studie hat relativ frühzeitig zu einem Zeitpunkt begonnen, als wir Idelalisib und Bendamustin in der sogenannten Zweitlinientherapie eingesetzt haben. Unser Problem heute ist, genau wie beim Myelom auch, dass diese Formulierung „Zweitlinientherapie“ nicht mehr wirklich geeignet ist, sondern wir müssen heute definieren, was wir in der ersten Therapie gegeben haben. Es kann sein, dass ich ein Präparat eingesetzt habe, es kann aber auch sein,

dass ich bereits eine Kombination eingesetzt habe, zum Beispiel BTK- und BCL-Inhibitor. Dann ist das zwar formal eine Zweitlinientherapie, aber eigentlich haben wir schon zwei Präparate sozusagen in der Art verbraucht, bevor wir in die nächste Therapielinie hineingehen.

Das ist durchaus ein Problem in der Beurteilung, weil die Vergleichstherapie von Pirtobrutinib gewählt wurde, wie wir es früher gemacht hätten. Aber heute haben wir zwischenzeitlich eine Vielzahl von anderen Möglichkeiten, sodass konkret Idelalisib mit dem relativ hohen Nebenwirkungsspektrum für Infektionen und Bendamustin als Chemotherapie deutlich weiter nach hinten gerutscht sind. Das heißt, in unserer Diskussion, die wir vor der Stellungnahme lebhaft geführt haben, war vor allem die Frage, wie wir es rüberbringen, dass wir zwar sehen, dass Pirtobrutinib hochwirksam ist, gut verträglich ist, in der Tat ein neuer, hochwirksamer Therapiemechanismus ist, wir uns aber trotzdem heute direkt an der Entscheidung für dieses Präparat und nicht mehr allein an Idelalisib und Bendamustin orientieren. Das ist, glaube ich, die größere Herausforderung. – Ich weiß nicht, Clemens, ob du direkt übernehmen möchtest, dann können wir vielleicht die Rituximab-Frage hinterher aufnehmen.

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

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Man muss sagen, dass eine Chemoimmuntherapie heutzutage kein richtig valider Standard mehr im Rezidiv ist. Idela, fairerweise Idelalisib plus Rituximab, ist in der Onkopedia-Leitlinie Stand 2024 noch als Drittlinientherapieoption geführt. Man kann streiten, ob es in Ordnung ist, dass man Patienten, bevor man sie auf Pirtobrutinib setzt – und 100 Prozent sind mit einem klassischen BTK-Inhibitor vorbehandelt, in der Regel war das Ibrutinib –, nicht zunächst mit Venetoclax behandeln sollte und dann mit Idela oder Pirtobrutinib. So haben wir es in der Onkopedia-Leitlinie auch 2024 dargestellt. Also, für die Drittlinie hätte ich wenige Probleme, das mit Pirtobrutinib zu begründen. Fairerweise muss man hier betonen, dass 50 Prozent der Patienten, die Pirtobrutinib haben, mit Venetoclax, mit einem BCL-2-Inhibitor vorbehandelt waren, also diese Bedingungen erfüllen.

Die Frage ist, was die Alternativen für eine Zweitlinientherapie nach heutigen Standards sind. Natürlich könnte man überlegen, dass man Venetoclax-Rituximab, also das sogenannte Murano-Label, hier vorher einsetzt. Aber wir wissen alle, dass Venetoclax in der praktischen Anwendung zum Teil schwierig ist. Es gibt Patienten, die eine rein orale Therapie ambulant wünschen, und da schließt Pirtobrutinib eine gewisse Lücke, sodass ich das auch im Einzelfall für sinnvoll erachte. Das wäre es zu Ihrer ersten Frage, Herr Professor Hecken.

Zu Ihrer zweiten Frage, wenn ich da gleich übernehmen kann: Umgekehrt, Bernhard, kannst Du dann ergänzen. Ich glaube, bei der Vormedikation, was Rituximab angeht, sprich: H1-, H2-Blocker, ist insbesondere das Thema, ein Steroid kann im Nebenwirkungsprofil gewisse Auswirkungen induzieren. Das heißt, wir sehen dann mehr Blutdruckschwankungen, Tachykardien etc. Soweit ich jetzt die BRUIN-321-Daten kenne, ist es so, dass die Hauptnebenwirkungen schwere Diarrhoen waren. Das war der große Unterschied zwischen Pirtobrutinib und dem Vergleichsarm. Da muss man sagen, wir wissen, dass gerade Idelalisib und nicht Rituximab diese Diarrhoen induziert. Das ist eine Art Autoimmunkolitis, die nach sechs bis sieben Monaten auftritt. Da würde ich sagen, ist der Effekt der Prämedikation, um auf Ihre Frage zu antworten, Herr Professor Hecken, nicht entscheidend gewesen. Von daher glaube ich, dass hier kein großer Bias durch vielleicht nicht hundertprozentig korrekte Prämedikation für Rituximab ins Spiel gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wendtner. – Herr Wörmann, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kaum. Ich glaube, wichtig ist noch, dass Rituximab heute nicht mehr i.v. gegeben wird, sondern häufig subkutan, und wir dadurch deutlich weniger Nebenwirkungen sehen. Das heißt, das ungeliebte Steroid wird ohnehin nicht mehr häufig

eingesetzt, weil es nicht mehr eingesetzt werden muss. Das macht einen großen Unterschied in der Führung der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Sattler vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich gemeldet. Herr Dr. Sattler, bitte.

Herr Dr. Sattler (Lilly): Eine kurze Anmerkung oder Ergänzung zu dem Thema Prämedikation mit Rituximab: Hier war die Vorgabe im Studienprotokoll, dass die Prüfarzte eine Prämedikation einsetzen konnten, in Abhängigkeit von den lokalen Anforderungen und in Kenntnis der Historie des Patienten, eventuelle Unverträglichkeiten etc. oder auch ein früheres Ansprechen auf Rituximab. Hier können wir bestätigen, dass die meisten Patienten im Rahmen dieser Studie eine Prämedikation erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sattler, für diesen ergänzenden Hinweis. – Herr Vervölgyi vom IQWiG hat sich gemeldet. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte kurz auf diesen Rituximab-Punkt eingehen. Tatsächlich ist es so, Sie haben es gerade gesagt, Herr Wörmann, dass es mittlerweile maßgeblich subkutan eingesetzt wird. In der Studie ist es aber ausschließlich i.v. eingesetzt worden. Das heißt, die Nebenwirkungen spielen dann wiederum eine andere Rolle. Was wir gesehen haben, ist, dass immer noch 18 Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleich infusionsbedingte Reaktionen hatten. Worauf die zurückzuführen sind, weiß man im Einzelnen nicht, wenn verschiedene Sachen infundiert werden, aber natürlich kann das auch an der fehlenden Prämedikation liegen, und das hat nicht unbedingt Auswirkungen auf die Diarrhoen, kann aber Auswirkungen auf die Gesamtrate haben. Nicht alle, die Diarrhoen haben, haben auch ein anderes unerwünschtes Ereignis. Deshalb kann man die Auswirkungen darauf nicht ausschließen. Weil Sie es gerade gesagt haben, nach lokalen Standards ist es gegebenenfalls genau das Problem, dass sich die lokalen Standards von denen in Deutschland unterscheiden. Von daher weiß man nicht, wie das gewesen wäre, wenn die Studie vollumfänglich in Deutschland standgefunden hätte. Das erst einmal zu diesem Rituximab-Punkt.

Ich würde gerne auf die Irritation eingehen, die Frau Kretschmer in ihrem Eingangsstatement gesagt hat. Wir haben hier verschiedene Vorteile gesehen, das ist richtig. Die Frage ist trotzdem, wie viel diese Vorteile wert sind, wenn man auf der Nutzenseite Schwierigkeiten hat, die Ergebnisse zu interpretieren, einerseits die Ergebnisse zu PROs, die Sie eben angeführt hatten, dass es da Vorteile gegeben hätte. Wir sehen hier ganz extrem frühe und differenzielle Abbrüche in den Rücklaufquoten bei den PROs. Das macht es sehr schwierig, die zu interpretieren. Das ist der Hauptgrund, warum wir die nicht dargestellt haben. Tatsächlich sind diese Ergebnisse nicht zu interpretieren.

Hinzu kommt, dass wir hier in einer Situation sind, was wir in den letzten Jahren nur noch selten sehen. Das ist ein Treatment-Switching vom Kontrollarm auf die Intervention. Das macht die Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben sehr schwierig. Wir haben hier eine kleine Teilpopulation von jeweils ungefähr 60 Patienten und sehen mehr als 13 Prozentpunkte Unterschied in den Todesfällen. Das heißt, mehr Todesfälle im Pirtobrutinib-Arm. Da ist die Frage: Was bedeutet das? Wie lässt sich das interpretieren? Sie haben in Ihrer Stellungnahme verschiedene Sensitivitätsanalysen nachgereicht. Wir kennen diese Sensitivitätsanalysen. Wir wissen, welche Schwächen die haben, mit welchen sehr starken Annahmen die verbunden sind. Zum Beispiel im IPCW, was Sie vorgelegt haben, ist die Annahme, dass es keine Confounder gibt. Das ist in so einer Situation eine Annahme, die sich erstens überprüfen lässt und zweitens sehr stark ist. Wenn man die anwenden würde, um zu zeigen, die ITT-Analyse ist verzerrt und zu Ungunsten von Pirtobrutinib verzerrt, dann müsste man eigentlich sehen, dass das normalerweise so ist, dass die in Richtung Null-Effekt verzerrt ist. Hier ist es aber so, dass die Anteile der Todesfälle auf die andere Seite gehen. Das heißt, da ist ein deutlich komplexerer Mechanismus dahinter als einfach nur: Wir haben eine verzerrte ITT-Analyse. Also so einfach ist das alles nicht. In dieser Gesamtgemengelage sind wir zu dem Schluss gekommen, dass die Vorteile, die man bei den Nebenwirkungen sieht –

auch die sind mit Unsicherheiten verhaftet, habe ich gerade gesagt, zum Beispiel was die Prämedikation angeht – nicht ausreichend sind, um einen Vorteil abzuleiten, einfach weil wir diese Unsicherheiten auf Nutzenseite haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Professor Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Es ist einiges an Punkten, Herr Vervölgyi, die Sie erwähnt haben. Ich verteile es gleich ein wenig im Team, weil die Antworten oder die Repliken darauf anders verteilt sind. Sie haben Rituximab angesprochen, darauf gehen wir noch einmal ein, die Rücklaufquoten, die Herausforderungen des Cross-overs. Es ist eine Cross-over-Studie, mit der die bestimmten Randbedingungen einhergehen. Auch auf die Todesfälle werden wir eingehen. Wenn es für Sie okay ist, Herr Hecken, übergebe ich jetzt an Frau Henkel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, verteilen Sie es bitte.

Frau Dr. Henkel (Lilly): Um noch einmal auf das Thema der Rituximab-Prämedikation einzugehen: Wie mein Kollege sagte, der Großteil der Patienten hat diese Prämedikation erhalten. Wir haben uns das im Nachgang im Detail angeschaut und eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dort zeigt sich gerade bei den übergeordneten unerwünschten Ereignissen, jeglichen unerwünschten Ereignissen oder den schweren unerwünschten Ereignissen und auch Therapieabbrüchen weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil für Pirtobrutinib, teilweise in den Nachkommastellen auch ein wenig vorteilhafter. Aber insgesamt gehen alle Analysen in die gleiche Richtung. Es zeigt sich weiterhin der statistisch signifikante Vorteil für Pirtobrutinib in den Sicherheitsendpunkten. Damit würde ich an meinen Kollegen, Herrn Masoudi, weitergeben.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Sie haben unterschiedliche Punkte angesprochen, Herr Vervölgyi, zum Beispiel die Teilpopulation. Ich meine, wir haben eine kleine Population und das ist, um die zVT zu erfüllen, aber in dieser kleinen Teilpopulation sehen wir so viele signifikante Ergebnisse zugunsten von Pirtobrutinib. Ich meine, wir haben noch ... (akustisch unverständlich) sehen wir auch viele signifikante Endpunkte von Pirtobrutinib. Das bekräftigt die Ergebnisse von Pirtobrutinib.

Bezüglich der PROs: Ich meine, diese unterschiedlichen Beobachtungszeiten sind therapiebedingt. Wir haben im Kontrollarm ein ... (akustisch unverständlich) und eine Zeit bis zur Progression. Natürlich sehen wir diese Unterschiede und auch das, wie Sie wissen, in Onko-Studien. Es ist üblich, dass die PRO-Daten bis zur Progression erhoben werden. Ja, wir sehen die Kritik des IQWiG, aber trotzdem haben wir in der Realität nach der Progression, nach Therapieende mehr Ausfälle. Es ist sehr schwierig, PRO nach der Progression zu erheben. Ich meine, wir sehen diese unterschiedlichen Beobachtungszeiten. Aber wir sehen schon Ergebnisse nach Time-to-Event-Analyse, Zeit-bis-Ereignis-Analyse. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Beobachtungszeiten für PROs und gleichzeitig die gleiche Argumentation für Safety Endpunkte, dass wir auch unterschiedliche Beobachtungszeiten haben. Aber wir haben eine Time-to-Event-Analyse gemacht, und die ist nur für Deutschland. Wir machen das nur für Deutschland. Das wurde schon oft in Studien berichtet. Aber um Ihren Empfehlungen zu folgen, machen wir Time-to-Event-Analyse Zeit bis Ereignis für Deutschland.

Bezüglich Cross-over Adjustment: Ich meine, wie Sie wissen, war es eigentlich geboten, den Patienten in der Studie ... (akustisch unverständlich) zu gewähren. Wir müssen beides betrachten, Zeit und Ereignis. Deshalb machen wir hier Zeit-bis-Ereignis-Analyse. Ja, wir haben unterschiedliche Sensitivitätsanalysen gemacht, und wir haben das auch im CSR gesehen. Das zeigt, dass die Analysen zu Ungunsten von Pirtobrutinib verzerrt sind. Das heißt, es ist eine konservative Verzerrung. Das bestätigt auch die Sensitivitätsanalyse. Wir haben die Annahme nicht eingereicht, weil Sie in der Nutzungsbewertung geschrieben haben, dass nur das ITT-Prinzip vom IQWiG akzeptiert wird. Das ist bedauerlich für uns. Aber wenn Sie möchten, können wir auch die Annahme einreichen, wenn Sie wirklich darauf schauen möchten.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wenn wir uns das in der Gesamtschau ansehen, wenn ich das noch einmal zusammenfasse, was wir gerade gehört haben, sind wir auf die technischen Herausforderungen einer Cross-Over-Studie eingegangen, haben das bereits im Dossier adressiert und jetzt durch die Stellungnahme noch einmal nachgereicht. Denn was ist wichtig? Wir haben hier Patienten, die hoch vorbelastet sind. Es kam jetzt in den ersten Sätzen, dass wir die Studie schon vor ein paar Jahren gestartet haben. Das war vor Covid, also 2019, glaube ich, war es. Zu dem Zeitpunkt war die Landschaft natürlich anders. Auch das kam heraus. Insgesamt zeigen die Patienten, die wir hier sehen, deutliche Vorteile, wenn sie mit Pirtobrutinib behandelt wurden. Die deutlich besseren Sicherheitssignale zusammen mit dem Gesamtüberleben sind für diese Patienten schon ein deutlicher Gewinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Herr Vervölgyi, möchten Sie replizieren oder nehmen wir das zur Kenntnis?

Herr Dr. Vervölgyi: Ich würde auf zwei, drei Punkte eingehen, wenn das in Ordnung ist. Vielleicht erst einmal als grundlegender Punkt: Das ist keine Cross-over-Studie, sondern eine Studie, in der Treatment Switching stattgefunden hat. Cross-over-Studie ist ein anderes Studiendesign. Das ist genau das Problem. Wenn man das im Studiendesign verankert, muss man sich darüber im Klaren sein, dass man damit methodische Schwächen in Kauf nimmt und auch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse infrage steht. Genau das passiert hier. Wir haben hier eine unsichere Situation, das sehe ich auch so, und die Sensitivitätsanalysen helfen uns eigentlich auch nicht weiter. Wir müssen jetzt mit dem Ergebnis leben, das wir haben, auch für die kleine Teilpopulation. Wie gesagt, wenn man das im Design in Kauf nimmt, dann muss man am Ende mit der Interpretation der Ergebnisse umgehen.

Was die Nebenwirkungen angeht: Sie haben gerade von Sensitivitätsanalysen zu den Nebenwirkungen geredet, unabhängig davon, welche das sind. Das ist auch nicht der Punkt. Ich glaube schon, dass man an der Studie sehen kann, dass Pirtobrutinib bezogen auf die unerwünschten Ereignisse, die bis Behandlungsende erhoben sind, Vorteile sieht. Das würde ich nicht infrage stellen. Die Frage ist nur, ob es ausreichend ist, vor dem Hintergrund der Unsicherheit, die wir auf der anderen Seite sehen, hier insgesamt von einem Zusatznutzen auszugehen.

Vielleicht noch ein Punkt zu den PROs: Sie haben eben gesagt, das wäre hier behandlungsbedingt gewesen. Ja, das kann man so sehen. Die Frage ist aber: Muss man in so einer Studie tatsächlich die PROs nur bis Behandlungsende erheben oder 28 Tage darüber hinaus? Das ist nicht notwendig. Wir sehen in den letzten Jahren sehr viele Beispiele, wo PROs unabhängig vom Progress erhoben worden sind und auch darüber hinaus. Natürlich sind dadurch die Ergebnisse besser und man kann sie besser interpretieren. Hier ist es so, dass ich unterschiedliche Beobachtungszeiten genau aufgrund dieser Designentscheidung habe, die Sie damals getroffen haben. Das hätte man anders lösen können. Dann wären wir jetzt vielleicht nicht in der Situation, dass man sagen muss, diese PRO-Daten sind tatsächlich nicht mehr zu interpretieren. Wie gesagt, das hätte man anders machen können. Aber jetzt stehen wir vor der Situation und müssen die Daten nehmen, wie sie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Kretschmer noch einmal, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich kann dazu nur sagen, wir haben dazu eine unterschiedliche Auffassung, dass die Studie sauber durchgeführt wurde. Sie war auch mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Sie entsprach zu dem Zeitpunkt dem Standard, der durchgeführt wurde – und auch heute noch. Es ist viel Bewegung drin, das wissen wir auch. Das sagen meine Kollegen, die hier in dem Raum sitzen, auch, oder in der Vorbereitung habe ich das gehört. Aber die Studie ist sauber durchgeführt. Wir haben alles getan, um die Herausforderungen zu mildern und das, was vonseiten der Bewertung kam, mit zusätzlichen Analysen zu untermauern. Für uns stellt sich das immer noch so dar, dass ein erheblicher Zusatznutzen gerechtfertigt ist, so wie wir die Studie durchgeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Bänke, Patientenvertretung, wer möchte Fragen stellen? – Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zu der Rituximab-Prämedikation. Ist das, was die Verhinderung infusionsbedingter Reaktionen angeht, linienabhängig? Das heißt, ist es ein Unterschied, ob ein therapienaiver Patient das erste Mal Rituximab bekommt oder ob sich der Patient möglicherweise intensiv vorbehandelt in der Drittlinie befindet? Laut Fachinformation ist hinsichtlich der Prämedikation empfohlen, Paracetamol und einen H1-Blocker zu geben. Da hat sich mir die Frage gestellt, geht es dabei um die Verhinderung von eher Grad 1-, -2-Ereignissen oder tatsächlich um die Verhinderung von höhergradigen Ereignissen, also Grad 3, schwere Ereignisse?

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

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich muss sagen, dass die Erstexposition gegenüber einem Anti-CD20-Antikörper wie Rituximab quasi das Risiko für entsprechende infusionsassoziierte Reaktionen darstellt. Man kann, glaube ich, allgemein schwer den Punkt machen, dass es in der Erstlinie mehr Reaktionen gibt als in der Zweit- oder Drittlinie. Wenn ein Patient mit Rituximab nicht vorexponiert war, wird er auch in der Zweit- und Drittlinie immer das Risiko einer Reaktion haben. Das ist sozusagen die erste Frage, die Sie gestellt hatten, Herr Jantschak.

Die zweite Frage war, ob es eher Grad-1/2-Nebenwirkungen sind, die durch eine Prämedikation wie Paracetamol aufgefangen werden können, oder schwerwiegende Grad-3/4-Ereignisse. Ich sage einmal so, Rituximab ist inzwischen ein sehr sicheres Medikament. Selbst wenn die Prämedikation nicht in allen Fällen vielleicht lückenlos appliziert wurde, sind die meisten Ereignisse Grad 1/2, also leichte Ereignisse, die wir als Nebenwirkungen protokollieren. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage, Herr Jantschak.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Ergänzend Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich kaum noch etwas, nur wegen der Einordnung, weil wir über unterschiedliche Ursachen reden. Bei Rituximab geht es um ein Zytokin-Freisetzungssyndrom durch die initiale, massive Induktion von Zellerfall durch den Antikörper und die Immunreaktion. Es handelt sich nicht um eine allergische Reaktion, wie wir es bei anderen Medikamenten sehen, wo es jedes Mal schlechter wird und wir jedes Mal mehr Steroide einsetzen. Hier ist es umgekehrt. Die Patienten reagieren massiv beim ersten und zweiten Mal. Wir klären sie auf, dass sie keine Sorge haben müssen, dass es jedes Mal wieder so wird, sondern nach dem dritten, vierten Mal, gerade wenn wir es subkutan geben, tritt es überhaupt nicht mehr auf. Es geht hier um eine andere Art von Reaktion, nämlich das Management des initial sehr hohen Zellerfalls, den wir haben, und das ist völlig abhängig von der Masse an Leukämie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, Sie haben dazu noch eine Frage.

Herr Dr. Jantschak: Ja. Die Frage reiche ich jetzt an Frau Kretschmer weiter. Wie viele Patienten waren Anti-CD20 vorbehandelt? Wir wissen, die Population, die wir diskutieren war mit einem BTK-Inhibitor und BCL2 behandelt. Aber die werden auch gern mit Anti-CD20 kombiniert. Gibt es Informationen darüber, wie viele Patienten schon Anti-CD20 vorbehandelt waren?

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Mir wird gerade die Zahl 70 Prozent zugeworfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wilden vom GKV-SV, bitte

Frau Wilden: Wir haben eine Rückfrage zu den Therapieoptionen. Die Kliniker haben ausgeführt, dass Idelalisib aufgrund der erhöhten Infektionsraten und Bendamustin aufgrund des Chemotherapie-Charakters nicht mehr als die adäquatesten eingestuft werden. Es gibt die Option, dass man eine Venetoclax-Therapie erneut durchführt. Wir würden gern wissen, für welche und gegebenenfalls für wie viele Patientinnen und Patienten in der Versorgung tatsächlich diese BCL2-Retherapie angeboten wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wilden. – Wer kann dazu etwas sagen? Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Es ist so, Frau Wilden, dass eine Reexposition gegenüber Venetoclax im Rezidiv nur im Label mit Venetoclax-Rituximab möglich ist, also das sogenannte VR-Regime, das Murano-Protokoll. Wir empfehlen das bei den Patienten, die in der Erstlinie Venetoclax-Obinutuzumab erhalten haben, das ist Ihre Frage, wenn die Remissionsdauer mindestens zwei, wenn nicht sogar drei Jahre beträgt. Das heißt, das sind die Patienten, die eher ein spätes Rezidiv entwickeln. Dann kann man eine Reexposition durchführen. Es gibt, muss man ehrlicherweise sagen, aus dem sogenannten Murano-Protokoll der ursprünglichen Studie wenige Daten genau zu diesem Kollektiv, weil die meisten Patienten eine Chemoimmuntherapie als Erstlinie erhalten hatten. Das heißt, es sind genau fünf Patienten, die im Murano-Protokoll mit modernen Substanzen vortherapiert waren. Das heißt, wir bewegen uns hier etwas im evidenzunsicheren Bereich. Um auf Ihre Frage zurückzukommen, für wie viele Personen es ungefähr prozentual gelten würde, dass eine Reexposition mit Venetoclax-Rituximab Sinn machen würde: Ich würde sagen, das würde maximal die Hälfte der Patienten betreffen, die ein Spätrezidiv entwickeln, aber nicht die Patienten, die innerhalb von zwei bis drei Jahren ein Rezidiv haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Frau Wilden, bitte.

Frau Wilden: Vielen Dank für die Rückmeldung. Das hat tatsächlich weitergeholfen. Wir hätten dann eine Folgefrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wurden vor allem Patientinnen und Patienten ab der vierten Therapielinie eingeschlossen. Wir hätten gerne eine Auskunft, welche Vortherapien die Patienten in der ersten, zweiten usw. Linie erhalten haben, ob Sie uns da weiterhelfen könnten.

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Kollege Sattler hat die Informationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Dr. Sattler.

Herr Dr. Sattler (Lilly): Wir haben tatsächlich, wie Sie gesagt haben, hier ein Patientenkollektiv, das sehr stark vorbehandelt ist und bereits mehrere Therapielinien erhalten hat. 80 Prozent der Patienten hatten bereits eine Chemotherapie erhalten. Es ist eine Besonderheit dieser Studie, dass wir nur Patienten eingeschlossen haben, die alle eine BTK-Inhibitor-Vortherapie hatten. Eine vergleichbare Phase-III-Studie gibt es aktuell nicht. Das ist tatsächlich ein Alleinstellungsmerkmal hierfür. Dann ist es so, dass Venetoclax ein Stratifizierungsfaktor in der Studie war. Das heißt, 50 Prozent der Patienten in der Studie haben außerdem noch eine Venetoclax-Vortherapie erhalten; also insgesamt ein Kollektiv stark vorbehandelt, auch mit zielgerichteten modernen Therapien. Das unterstreicht noch einmal ganz besonders die Wirkeffektivität von Pirtobrutinib hier in dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wilden, gestatten Sie, dass Herr Jantschak eine Zwischenfrage dazu stellen darf?

Frau Wilden: Ja, sehr gerne. Ich hätte dann auch noch etwas.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, Zwischenfrage dazu, dann wieder Frau Wilden.

Herr Dr. Jantschak: Die Zwischenfrage wurde schon beantwortet. Das ist quasi eine Altmeldung. Ich melde mich noch einmal regulär.

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

Frau Wilden: Sie meinten gerade, dass die Hälfte mit einem BCL2-Inhibitor vortherapiert war. Könnten Sie das vielleicht einordnen, ob wir hier vom Früh- bzw. Spätrezidiv sprechen? Denn der Kollege aus München meinte eben, dass es vor allem für die Spätrezidivpatienten infrage kommt.

Herr Dr. Sattler (Lilly): Wir haben in der Studie gesehen, dass die Patienten, die mit Venetoclax vortherapiert waren, die eine oder die letzte Venetoclax-Therapie bereits aufgrund von Progress und/oder Toxizitäten oder anderen Gründen vorzeitig beendet haben, dass die Venetoclax-Therapie nicht zu Ende geführt werden konnte. Das bedeutet, dass wir hier tatsächlich von einem Patientenkollektiv sprechen, dass weder für ein Retreat mit einem BTK-Inhibitor noch mit Venetoclax wirklich geeignet war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Entschuldigung, ich habe gerade gesehen, als ich Frau Wilden auf eine Auslegung oder Deutung der Aussage von Herrn Professor Wendtner bezog, da haben Sie, Herr Professor Wörmann, eine Gemütsregung gezeigt, die für mich so zu deuten war, als sei das nicht so korrekt wiedergegeben worden. War das so oder war das nur ein Irrtum?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Gemütsregung bezog sich eher darauf, dass nach meinem Gefühl sehr positiv die Vortherapien sehr intensiv im Dossier dargestellt worden waren. Das war aber nur eine Gemütsregung, es gibt keine inhaltliche Diskrepanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Wilden, bitte.

Frau Wilden: Ich habe immer noch nicht verstanden, ob die Patientinnen und Patienten, die diese Venetoclax-Vortherapie erhalten haben, im Spät- oder im Frührezidiv waren. Darum geht es uns, weil die Retherapie mit Venetoclax plus Rituximab laut dem Kollegen aus München vor allem im Spätrezidiv wichtig ist. Deshalb hätten wir da gerne Klarheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sattler.

Herr Dr. Sattler (Lilly): Das habe ich gerade versucht, deutlich zu machen. In den allermeisten Fällen fallen diese Patienten gar nicht in die Kategorie, dass man sie in Richtung Früh- oder Spätrezidiv einsortieren kann, weil sie bereits unter der Therapie und Venetoclax einen Progress hatten oder aufgrund von Toxizitäten abbrechen mussten.

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

Frau Wilden: Okay, vielen Dank. Dann hat das jetzt Klarheit geschafft. Noch eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmen, wenn ich darf. Es geht jetzt um ein anderes Thema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Wilden: Um noch einmal auf das Treatment-Switchen einzugehen: Laut der Studie konnte nach einer Krankheitsprogression gewechselt werden. Da hätten wir gerne, wenn Sie die Daten haben, eine Auskunft zu welchem Zeitpunkt genau, also zu welcher Woche oder Monat, das stattgefunden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? Herr Sattler wieder?

Herr Dr. Sattler (Lilly): Nein, das übernimmt mein Kollege, Herr Masoudi.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Ist es richtig, dass Sie pro Patient genau das Datum zum Wechseln haben wollen, ein Patient Listing? Es ist eine Analyse auf Patient-Level-Data. Das ist schwierig und das dürfen wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wilden.

Frau Wilden: Vielleicht können Sie uns trotzdem eine Annäherung sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Oder einen Durchschnittswert.

Frau Wilden: Genau, einen Durchschnittswert, prozentual, eher zu dem und dem Zeitpunkt. Das würde uns schon mal helfen, einfach eine Einordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ein grober Anhaltspunkt.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Wir können das nachprüfen, ob wir das nachreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wilden.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Sattler hebt gerade den Finger.

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

Herr Dr. Sattler (Lilly): Was wir hier sagen können, was Ihnen vielleicht bei der Beantwortung dieser Frage weiterhilft, ist, dass die Patienten nach einem Progress auf eine nachfolgende Therapie oder im Falle eines Switches auf Pirtobrutinib umgestellt werden konnten, wenn sie für ihre CLL-Erkrankung wieder behandlungsbedürftig waren. Da kann man sich anschauen, wie die Time-to-Next-Treatment-Kurven für die Therapie aussehen. Da sehen wir im Kontrollarm, dass die im Median bei circa 11 Monaten liegen. Das ist ungefähr wahrscheinlich die Zahl, die Sie suchen, nach der die Patienten dann auf Pirtobrutinib switchen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wilden, ist das okay

Frau Wilden: Ja, vielen Dank. Das hilft uns weiter.

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

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar hinsichtlich der OS-Daten. Die Vortherapie mit Venetoclax, also dem BCL2-Inhibitor, war ein Stratifikationsfaktor der Studie. So ein PFS war zwar der primäre Endpunkt, aber die Frage ist: Wurde diese Subgruppenanalyse hinsichtlich der Vortherapie mit Venetoclax bezogen auf den Endpunkt OS auch der EMA vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Masoudi, bitte.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Können Sie die Frage bitte wiederholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Die Studie wurde aufgeteilt nach Vorbehandlung mit zusätzlich BCL2, ja oder nein. Das konnten Sie gut machen, weil es ein Stratifikationsfaktor der Studie war. Kann man davon ausgehen oder gehe ich richtig in der Annahme, dass diese Daten auch der Zulassungsbehörde vorgelegt worden sind? Im EPAR finde ich die Analyse zum PFS hinsichtlich Venetoclax-Vortherapie, ja oder nein. Wurde das auch für den OS-Endpunkt vorgelegt? Die Frage zielt darauf ab, ob sich die EMA auch mit dem numerischen Unterschied auseinandergesetzt hat. Sie kommen auch zu dem Schluss, ein unterschiedlicher Effekt sei jetzt nicht abzuleiten.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Die Daten zur Subgruppenanalyse für die Endpunkte OS und PFS sind auch in klinischen Studien zur Verfügung gestellt. Das heißt, dieser Studienbericht wird normalerweise auch bei der EMA eingereicht, und wir haben das auch angeschaut. Allerdings haben wir für die EMA die ...(akustisch unverständlich) Population, das heißt die ganze ITT-Population in der Studie. Da wurden auch von der EMA die Unterschiede im OS genau angeschaut und diskutiert.

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

Herr Dr. Jantschak: Danke. Also daraus hat die EMA keine Schlüsse gezogen.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zum Treatment-Switching. Herr Vervölgyi hat dazu ausgeführt. Ich nehme an, er bezieht sich auf die numerischen Anteile. Sie hatten, glaube ich, nicht noch einmal erwähnt, dass es hier mehr, also rein deskriptiv, mehr Todesfälle im Verum-Arm gab, also im Komparator-Arm. Herr Vervölgyi hat nebenbei noch gesagt, die Todesfälle haben die Seiten gewechselt. Ich habe noch zwei Fragen, sowohl an den pU als auch an die Fachgesellschaften. Ich gehe davon aus, aber bitte bestätigen Sie das noch einmal, dass Sie hier eine Intention-to-Treat-Analyse gemacht haben. Das heißt, die Patienten, die nach Progress auf eine Behandlung mit Pirtobrutinib wechseln konnten, dass die im Komparator-Arm ausgewertet wurden, also dass praktisch die möglichen Todesfälle, die da gefolgt sind, im Komparator-Arm aufgetreten sind. Dazu bitte ich noch einmal um eine Bestätigung.

Die Frage an die Kliniker: Wir haben hier, ich weiß, es ist eine lange Diskussion, PFS, OS in einer fortgeschrittenen Situation, dass der Vorteil von PFS tatsächlich nicht durch Treatment-Switching kontaminiert ist. Das ist auch das, was die EMA hervorgehoben hat, der PFS-Vorteil. Das ist natürlich rein klinisch. Ich weiß, das kann man nicht direkt mit Zahlen belegen. Jetzt ist meine Frage: Wie ist Ihre Erfahrung? Die Patienten, die gewechselt sind, mussten vorher einen Progress haben, sonst war Switching nicht möglich, wenn ich es richtig verstanden habe. Wenn in dieser Linie ein Progress ist, wie ist Ihre klinische Erfahrung? Würden Sie dann eher mehr oder weniger Todesfälle sozusagen nach einem Progress erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der erste Teil ging an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer macht das? Herr – Masoudi, bitte.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Bezüglich der Analyse: Ja, wir haben eine Analyse nach ITT-Prinzip gemacht, und ich muss etwas richtigstellen. Ich meine, wenn ich das Wort „Cross-over“ oder „Treatment-Switching“ benutze, sind die für mich synonym. Cross-over wurde auch im CSR mehrmals verwendet. Deshalb beziehe mich nicht auf Cross-over-Design, sondern wirklich das Term Cross-over. Aber es ist ... (akustisch unverständlich) in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Kliniker bitte zum zweiten Teil der Frage. Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Frau Müller, Sie haben die Frage gestellt, ob sozusagen das OS gegebenenfalls verkürzt sein kann, wenn Patienten aus dem Vergleichsarm, also mit B/R oder Idela/R, sekundär das Pirtobrutinib erhielten. Die Annahme ist, dass je mehr Vortherapien, je mehr Linien ein Patient erfahren hat, dass dann leider die Überlebenswahrscheinlichkeit reduziert ist. Das heißt, ich gehe davon aus, kenne aber die Feinanalytik nicht, dass auch in dieser Subpopulation sehr wahrscheinlich die OS-Daten minimiert sein dürften. Pirtobrutinib ist für uns in der Tat nach der Zulassung eine Option auch in hinteren Linien, wissend, dass es ein Bridging darstellt, bis dann eine weitere Therapie zum Einsatz kommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Herr Professor Wörmann, danach frage ich Frau Müller, und Herr Vervölgyi hat sich dazu auch gemeldet.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich tue mich im Moment sehr schwer mit Überlebensdaten bei diesen chronischen Erkrankungen. Wenn Sie gesehen haben, wer rekrutiert hat, also ich glaube in der Reihenfolge sind es unter anderem Kroatien, Polen, Russland, aber auch Tschechien, Türkei, Ungarn. Das ist eine andere Versorgung, als sie die Teilnehmer zum Beispiel in den USA, in Japan oder bei uns hatten. Ich finde es im Moment schwierig, bei diesen Erkrankungen zu sehr auf OS zu gehen, weil die Heterogenität der Folgetherapien sehr davon abhängt, wo der Patient behandelt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Jetzt noch einmal zurück an Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist gut beantwortet, aber Herr Vervölgyi wollte, glaube ich, etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte nur auf den kurzen Nebensatz eingehen, den Frau Müller gerade erwähnt hat. Das muss ein Missverständnis sein. Tatsächlich bezog ich mich auf die ITT-Analyse. Natürlich sind dann auch alle Patienten entsprechend ihrer Zuteilung ausgewertet worden, und kein Todesfall hat den Arm gewechselt. Das, glaube ich, kann man so zusammenfassen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage zu den Optionen, die im Vergleichsarm eingesetzt wurden. Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass diese Optionen, also Idelalisib-Rituximab und Bendamustin-Rituximab, in den fortgeschrittenen Therapielinien eingesetzt werden. Die Nachfrage ist: Können Sie das quantifizieren? Wie oft werden diese Kombinationen in der heutigen Versorgungssituation tatsächlich eingesetzt? Konkret zu dem Bendamustin-Rituximab: Das ist Chemoimmuntherapie. Davon ist man bei der CLL eigentlich ziemlich weggekommen. Ist es so, dass die Chemoimmuntherapie in den späten Linien heutzutage wieder einen umso höheren Stellenwert hat? Gibt es da so eine Art Renaissance der Chemoimmuntherapie?

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

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank für die sehr gute Nachfrage, Frau Holtkamp. Ich muss dazu sagen, B/R ist nur im Rahmen des CLL2M-Protokolls seinerzeit systematisch getestet worden. Das war 2011/2012. Damals war das Event-Free-Survival über 15,3 Monate. Ich war Studienleiter, von daher kenne ich die Daten relativ gut. Alle Patienten hatten eine Chemoimmuntherapie als Vortherapie. Es ist heute eine Verzweiflungstat, eine Chemoimmuntherapie im Rezidiv nach Targeted Drugs einzusetzen. Wir haben keine große Evidenzlage. Ich würde davon ausgehen, dass das EF oder auch das PFS deutlich unter diesen 15 Monaten läge. Wir sprechen vielleicht über wenige Monate.

Was Idelalisib plus Rituximab in der Anwendung angeht: Jetzt sage ich einmal etwas salopp, Idela wird von den Fachkollegen eigentlich größtenteils gemieden. Man meidet es wie der Teufel das Weihwasser, weil es von den Nebenwirkungen her doch gravierend ist. Wir sprechen nicht nur über Diarrhoen, und ich meine Diarrhoen Grad 3, 4, also sechs und mehr Stühle pro Tag, Pneumonitis, CMV-Reaktivierung etc. Idela ist bestimmt eine Option, die im Praxisalltag maximal deutlich unter 10 Prozent gezogen wird. Ich würde im Gesamtkontext noch einmal betonen wollen, dass wir uns aus klinischer Sicht, sagen wir einmal so, über weitere Therapieoptionen im Sinne unserer Patienten freuen, die wir einsetzen können, wenn es nicht Idelalisib ist. Das heißt, im Vorgriff die neue Onkopedia-Leitlinie, die noch nicht publiziert ist, die wir zusammen mit Herrn Professor Wörmann herausgeben, sie wird Idelalisib weiter in den Hintergrund schieben. – Das nur zur Bewertung dieser anderen möglichen Therapieoptionen.

Die Chemoimmuntherapie wird auch in der neuen Leitlinie nicht in tabellarischer oder diagrammmäßiger Form erscheinen, sozusagen im Kleingedruckten im Text. Das heißt, Frau Holtkamp, Sie sehen, Idelalisib plus Rituximab, also eine Chemoimmuntherapie, sind eigentlich keine sehr validen und weit verbreiteten Optionen im Rezidiv, insbesondere in späteren Linien der Therapien für einen CLL-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wendtner. – Frau Holtkamp, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. Herr Sattler hat sich auch gemeldet.

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

Herr Dr. Sattler (Lilly): Nur noch als Ergänzung zu dem, was Herr Professor Wendtner ausgeführt hat: Wir haben zum Beispiel auch im Rahmen des Härtefallprogramms, das wir mit Pirtobrutinib in der CLL durchgeführt haben, gesehen, dass viele Patienten mit sehr vielen Kombinationen und Therapiemöglichkeiten in den letzten Linien behandelt wurden, auch mit Dingen, die im Versorgungsalltag nicht mehr häufig auftreten. Aber nach hinten heraus ist es oft so, dass wenig Optionen bleiben. Wir hatten diese schwer vorbehandelten Patienten in unsere Studie eingeschlossen, was zeigt, dass es auch in diesen späten Linien durchaus Bedarf für eine gut verträgliche und sichere Therapie gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sattler. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Ich habe noch eine weitere Frage.

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

Frau Dr. Holtkamp: Es wurde betont, dass jetzt BTK nach BTK eine Option ist. Ein grundsätzliches Problem ist die kardiale Toxizität, insbesondere Vorhofflimmern. Deshalb würde mich interessieren: Sehen Sie keine Probleme oder Bedenken, wenn zum Beispiel Ibrutinib wegen Vorhofflimmern abgesetzt werden musste, dann Pirtobrutinib einzusetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das können wir kurz beantworten: Ja, wir machen das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Eine kurze Ergänzung: Die Rate an schweren kardialen Ereignissen, sprich: Arrhythmie, liegt im Bereich von 0,3 bis 0,7 Prozent, also absolut vergleichbar mit der Rate im Vergleichsarm, bezogen auf die BRUIN-321-Studie. Wie Herr Professor Wörmann sagte, ja, es ist Praxis, dass man auch auf den Zweitgenerations-BTK-Inhibitor switcht, wenn unter Ibrutinib, dem sogenannten Erstgenerations-BTK-Inhibitor, kardiale Ereignisse auftreten. Das nennen wir Klinikerswitching im Sinne von Toxizitätsreduktion

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Frau Professor Kretschmer, Sie haben noch einmal das Wort. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Herr Hecken. Vielen Dank für die Diskussion, die wir intensiv geführt haben. Wir haben die Herausforderung bei dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pirtobrutinib, dass es sich um eine schnell entwickelnde, für die Patienten gute Entwicklung handelt, indem viele neue Therapien zur Verfügung stehen und sich die Therapielandschaft sukzessive ändert. Wir sind noch nicht da, das haben wir gehört. Es gibt sicherlich noch viele Patienten, die im alten Standard behandelt werden. Es ist wünschenswert, dass Patienten so schnell wie möglich immer den neuesten Standard erhalten. Wir wissen, in der Versorgungsrealität ist das nicht immer so ganz der Fall. Wir wissen auch, Patienten in dem von der Zulassung umfassten Therapiegebiet sterben relativ schnell, haben leider nur noch wenige Monate zu leben. Deshalb ist das, was wir mit Pirtobrutinib auf den Markt gebracht haben, der Paradigmenwechsel, ein Gewinn für die Patienten. Die Patienten können die BTK-Inhibition nach der BTK-Inhibition erhalten. Wie von

den Experten gehört, ist die BTK-Inhibition schon der Standard, auf den es in Zukunft zulaufen wird. Das heißt, wenn ein Progress entsteht, und der passiert leider aufgrund der Mutation am Bindungsmolekül, kann hier Pirtobrutinib erneut eingesetzt werden, weil es eine reversible Bindung hat und auch an einer anderen Stelle an dem Zielmolekül bindet. Das heißt, es ist weiterhin einsetzbar und damit für die Therapieverfolgung der Patienten ein guter Einsatzort.

Die methodischen Herausforderungen haben wir intensiv diskutiert. Ausgeräumt ist sicherlich die Sache zu den Todesfällen. Die Vorbehandlung mit Rituximab kam aus der Diskussion auch hervor. Unsere Patienten wurden entsprechend des Protokolls vorbehandelt. Die heutige Anwendung hat sich schon wieder geändert, das ist auch etwas, was wir beachten müssen. Das heißt, die methodischen Gegebenheiten der Studie entsprechen dem, was wir mit der Zulassungsbehörde verabredet haben. So haben wir die Studie sauber durchgeführt. Dass sich Dinge ändern, ist immer eine Herausforderung. Das haben wir auch hier in der Nutzenbewertung häufiger als Herausforderung.

Es kommt dazu, was Pirtobrutinib gegenüber den Vergleichstherapien mitbringt. Ich wiederhole noch einmal die Zahl 34. Wir haben 34 Sicherheitsendpunkte, in denen wir signifikante Vorteile haben, erheblich im Ausmaß. Das ist schon eine große Zahl, eine bedeutsame Zahl. Zusätzlich haben die Patienten einen verbesserten Gesundheitszustand, und, was auch in der Diskussion kam, sie können länger auf der Therapie verbleiben. Es gibt weniger Therapieabbrüche, sodass eine Folgetherapie bis zu einem Jahr hinausgezögert werden kann. In dem Zustand, in dem die Patienten sind, ist das ein deutlicher Gewinn. Deshalb sind wir trotz der Herausforderungen in der sich schnell veränderten Therapielandschaft weiterhin der Meinung, dass die Studie, die wir durchgeführt haben, die wir sauber durchgeführt haben, Pirtobrutinib für einen erheblichen Zusatznutzen qualifiziert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, an Sie und Ihr Team. Danke an Herrn Wörmann und Herrn Wendtner, für Ihre sehr hilfreichen Ausführungen. Wir werden das zu diskutieren haben und auf der Basis des heute Gehörten eine Entscheidung treffen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:09 Uhr