

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Obinutuzumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 19. Dezember 2014  
von 10.06 Uhr bis 11.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Ruof

Frau Dr. Roske

Herr Dr. Knoerzer

Frau Dr. Pätzold

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

Frau Schmeding

Herr Krönig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Frau Reim

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Tomeczkowski

Herr Dr. Böhme

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Dr. Goede

Angemeldete Teilnehmerinnen für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben

Frau Broeske

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Gazyvaro. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun. Deshalb liegt dem heutigen mündlichen Anhörungsverfahren eine Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. November 2014 zugrunde. Im Stimmnahmeverfahren sind Stellungnahmen eingegangen von Roche Pharma, dem Hersteller, der DGHO, vom AbbVie, von Gilead Sciences GmbH, von Janssen-Cilag, von Medac und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Herrn Professor Dr. Ruof, Frau Dr. Roske, Herrn Dr. Knoerzer und Frau Dr. Pätzold von Roche, Frau Schmeding und Herrn Krönig von Gilead, Frau Reim und Herrn Dr. Erdmann von Medac, Herrn Dr. Tomeczkowski und Herrn Dr. Böhme von Janssen-Cilag, Herrn Professor Dr. Wörmann und Herrn Dr. Goede von der DGHO sowie Frau Orben und Frau Broeske vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Das Übliche: Wir führen Wortprotokoll. Wenn Sie sich äußern, bitte Namen, Institution, Firma oder sonstigen Status nennen und das Mikrofon benutzen.

Wir sollten uns heute in der mündlichen Anhörung mit einigen Fragestellungen beschäftigen. Zum einen geht es um Probleme im Zusammenhang mit der Studienpopulation vs. zugelassenes Anwendungsgebiet, hier konkret um die Frage: Wann sind Patienten für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet? Waren alle Studienteilnehmer für eine Therapie mit FCR ungeeignet? Dann steht im Raum – das ist die Frage, die alle Stellungnehmer beschäftigt hat –: Was ist hier eine ZVT?, obwohl man bei Orphans gemeinhin keine ZVT zugrunde legen muss. Es wird von dem einen oder anderen Therapiestandard ausgegangen. Ich glaube allerdings, dass es hier relativ klare Positionierungen gibt.

Dann müssen wir uns mit patientenrelevanten Endpunkten mit Blick auf die Problematik chronischer Erkrankungen mit konkurrierenden Todesursachen beschäftigen. Dann würde mich auch noch interessieren – aber das ist eine Frage, die nichts unmittelbar mit der Anhörung zu tun hat –, ob und gegebenenfalls in welcher Zeitschiene mit Zulassungserweiterungen zu rechnen ist, die möglicherweise den Orphan-Status infrage stellen könnten, nicht heute, sondern à la longue, also: Wann werden wir uns wieder mit dem Produkt zu beschäftigen haben?

Das nur als allgemeine Anregungen. Mein Vorschlag wäre, dass wir dem Hersteller als Erstes das Wort geben, um kurz in die wesentlichen Probleme einzuführen. Wir haben heute nur eine Stunde. Wir sollten uns also relativ konzentriert mit den hier in Rede stehenden Sachverhalten beschäftigen. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Ruof, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Herr Hecken, für diese einführenden Worte. Sehr verehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal herzlichen Dank für die Möglichkeit, so kurz vor den Feiertagen zu einem Produkt aus unserem Hause zu sprechen, einem innovativen Produkt mit Namen Obinutuzumab, Handelsname Gazyvaro, welches in Kombination mit Chlorambucil für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie indiziert ist bei Patienten, die für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet sind. Das Team – Sie hatten es schon vorgestellt, Herr Hecken -: Zu meiner Linken Frau Dr. Pätzold, die medizinische Leitung in der Hämatologie im Hause, daneben Frau Dr. Roske, die als Ärztin das Dossierteam verantwortet hat

und tief im Dossier drinsteckt, Dr. Knoerzer als Statistiker kennen Sie bereits aus bisherigen Anhörungen.

Das Krankheitsbild der chronisch lymphatischen Leukämie: B-Zell-Lymphom von niedrigem Malignitätsgrad, chronisch verlaufend, eine sogenannte indolente Erkrankung. Sie gilt bislang nicht als heilbar und tritt gehäuft in hohem Lebensalter, etwa 70 Jahre, auf. Die Prävalenz liegt bei etwa 3 pro 10.000 Patienten. Wir liegen also unter der von der European Medicines Agency genannten Schwelle für seltene Erkrankungen von 5 pro 10.000 Patienten. Entsprechend erfolgte die Zulassung im Sinne einer Orphan Designation.

Die Datengrundlage für diese Zulassung und ebenso für unser Nutzendossier bildet die sogenannte CLL11-Studie. Es ist eine Studie mit circa 800 Patienten, die für eine volle Dosis Fludarabin im Sinne der Indikation nicht geeignet sind. Auf Details Ihrer Frage können wir, Herr Hecken, vielleicht in der Diskussion noch eingehen. Für eine Orphan-Situation ist das ein sehr umfangreicher Datensatz. Zusätzlich zeichnet sich die Studie durch eine weitere Besonderheit aus. Es gibt zwei aktive Kontrollarme, zum einen den Chlorambucilmonotherapiearm, zum anderen eine Kombination aus Rituximab und Chlorambucil. Die Historie dieses Studiendesigns kommt daher, dass man den Wechsel eines Therapiestandards von einer Monotherapie hin zu einer antikörperbasierten Kombinationstherapie bereits antizipiert hat und in das Studiendesign entsprechend eingebaut hat. Die aktuellen Leitlinien der DGHO bestätigen diesen Wechsel des Therapiestandards. Dort wird jetzt generell eine Kombination aus Antikörper plus Chemotherapeutikum empfohlen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zusammengefasst, dass die innovative Kombination aus Obinutuzumab und Chlorambucil im maßgeblichen Vergleich mit Rituximab/Chlorambucil den Progress der Erkrankung um circa ein Jahr verzögern kann, dass circa dreimal so viele Patienten unter Obinutuzumab eine komplette Remission inklusive völliger Symptomfreiheit erreichen und dass das Sterberisiko um ein Drittel gemindert wird. Diese Mortalitätsdaten sind bei dieser Population und bei diesem Krankheitsbild noch nicht reif, aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse. Sie bewegen sich aber an der Signifikanzgrenze.

Aus unserer Sicht sind es neben den von Ihnen, Herr Hecken, bereits genannten Diskussionspunkten drei Themen, die wir in dieser Anhörung gerne adressieren würden, zum einen die Frage der maßgeblichen Vergleichstherapie. Hier sind wir der Meinung, dass eine maßgebliche Vergleichstherapie festgelegt werden sollte. Das ist die aktivere Vergleichstherapie mit Rituximab/Chlorambucil. Wir haben in unserem Dossier alle Daten der Studie aufgenommen, auch im Modul 5. Im entscheidenden Modul 4 haben wir auf den aus unserer Sicht maßgeblichen Vergleich fokussiert und beispielsweise nicht den Mortalitätsgewinn von etwa 60 Prozent signifikant im Vergleich zum Chlorambucilmonotherapiearm vertieft. Wir würden an dieser Stelle den G-BA bitten, dieser Darstellung zu folgen und die Kombination aus Rituximab und Chlorambucil als die maßgebliche Vergleichstherapie anzuerkennen.

Der zweite aus unserer Sicht wesentliche Themenbereich umfasst den Mortalitätsvorteil von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab/Chlorambucil. Die Daten der CLL11-Studie sind, wie gesagt, derzeit noch unreif und lassen eine finale Beurteilung des Endpunkts nicht zu. Allerdings zeigt der eingereichte zweite Datenschnitt, dass eine zunehmende Belastbarkeit dieses Endpunktes vorliegt. Zudem sind wir der Meinung, dass bei einem Krankheitsbild mit chronischem Verlauf mit einer geringen Anzahl an Sterbefällen, an Todesfällen, krankheitsbedingten Todesfällen und variablen Folgetherapien eine Reduktion um ein Drittel einen sehr signifikanten Wert darstellt. Wir würden den G-BA bitten, unserer Darstellung im Sinne eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens – die Datenlage erlaubt es im Moment nicht – zu folgen.

Der dritte Themenbereich bezieht sich auf den Zusatznutzen in der Morbidität. Hier möchten wir auf die Tabelle 5 in der Fachinformation verweisen. Dort werden die klinischen Endpunkte der Morbidität dargestellt. Es sind fünf Morbiditätsendpunkte wie Ansprechrate, molekulare Remission usw. Allesamt zeigen sie einen signifikanten Zusatznutzen für Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab/Chlorambucil. Hier ist uns unverständlich und auch nicht nachvollziehbar, dass der G-BA diese Endpunkte sämtlich nicht anerkennt. Diese Endpunkte bilden die Basis für das Zulassungsverfahren. Sie bilden den Standard der klinischen Forschung ab und sind auch für klinisches Handeln maßgeblich.

Im Rahmen der heutigen Anhörung bitten wir den G-BA, insbesondere neben der B-Symptomatik die Endpunkte progressionsfreies Überleben und die Dauer der kompletten Remission als patientenrelevant anzuerkennen. Beide gehen mit einem Zugewinn an therapiefreier Zeit von circa zehn Monaten für die Patienten einher. Dies bedeutet zusätzliche zehn Monate ohne krankheitsbedingte Symptomatik, ohne therapiebedingte Nebenwirkungen und mit einer entsprechend nicht reduzierten oder eingeschränkten Lebensqualität. Das ist ein Zusatznutzen, der im Kontext des progressionsfreien Überlebens bzw. der kompletten Remission als patientenrelevant anzuerkennen ist. Das Nebenwirkungsprofil von Obinutuzumab ist von reversiblen Ereignissen charakterisiert, die zudem die Lebensqualität nicht negativ beeinflussen. Insgesamt schätzen wir den Zusatznutzen von Obinutuzumab im Vergleich zur maßgeblichen Vergleichstherapie aus Rituximab/Chlorambucil als beträchtlich ein.

Wir freuen uns auf die Diskussion und würden Sie, Herr Hecken, freundlicherweise bitten, diese drei Themenbereiche in der Diskussion zu berücksichtigen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ruof. Natürlich werden wir die berücksichtigen, zumal sie im Wesentlichen deckungsgleich waren mit den Punkten, die ich zu Beginn adressiert hatte. Vor diesem Hintergrund können Sie davon ausgehen, dass wir die gleichen Problemlagen sehen und als diskussionswürdig betrachten, die Sie auch adressiert haben.

Frage an die Bänke, an die Patientenvertretung an dieser Stelle: Gibt es Nachfragen zu dem, was Herr Professor Ruof gesagt hat? – Ja, bitte schön, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Sie haben das Besondere dieser chronisch verlaufenden Erkrankung ausgeführt, auch die Morbiditätsvorteile, und sagten, die Lebensqualität hat sich im Prinzip nicht signifikant unterschieden. Müsste es nicht eigentlich eine Verbesserung gegeben haben?

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Die Frage der Lebensqualität ist von zentraler Bedeutung. Wir sind zunächst einmal sehr froh, dass im Rahmen dieser Studie die Rücklaufquoten und somit die Qualität der Lebensqualitätsuntersuchung von sehr hohem Niveau sind. Von daher ist eine valide Aussage zur Lebensqualität möglich. Die Frage der Hypothesenbildung im Kontext der Lebensqualität ist herausfordernd. Aus unserer Sicht ist eine gleichbleibende Lebensqualität trotz effektiverer Therapie als ein Gewinn und als ein positives Feedback für die Therapie zu werten. Eine zusätzliche Therapie mit zusätzlicher Effektivität wirkt nicht vermindern auf die Lebensqualität trotz positivem Effekt auf progressionsfreies Überleben, auf die Remissionsrate usw. Das wäre im Sinne der Hypothesenbildung aus unserer Sicht ein Erfolg für das Produkt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen das, Frau Teupen, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Teupen:** Ja, das kann ich gut nachvollziehen. Aber logisch wäre es, zu sagen: Die Lebensqualität verbessert sich.

Eine andere Frage: Haben Sie das a priori festgelegt, oder was war Ihre Hypothese vor Beginn der Studie? War das die Nichtüberlegenheit?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Erst einmal muss man sagen: Es war nicht Teil dessen, was man inferentiell durchgetestet hat. Die Hypothese war natürlich Überlegenheit. Die Daten sind so, dass es einen leichten numerischen Vorteil gibt. Aber der ist eben nicht so, dass er statistisch signifikant wird. Deswegen haben wir es nicht belastet. Es ist nicht so, dass wir grosso modo gleich sind, sondern wir haben einen leichten numerischen Vorteil. Insofern passt es im Grunde in das, was Sie erwarten würden. Aber es ist nicht so belastbar, dass wir es hier breit austreten wollten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Den ersten Teil der Frage hat Frau Teupen schon adressiert. Diese Frage hatte ich ebenfalls, weil ich Ihre Argumentation auch so verstanden habe, dass, wenn Symptome später auftreten, sich das als Lebensqualitätsvorteil ausdrücken sollte.

Die zweite Frage. Sie hatten von den unreifen Overall-Survival-Daten in der zweiten Stufe der Zulassungsstudie, also gegen Rituximab und Chlorambucil, gesprochen. Erwarten Sie – es besteht ein Trend, aber es ist kein signifikanter Vorteil – irgendwann reifere Daten, gerade vor dem Hintergrund, dass es noch Folgetherapien gibt? Wir befinden uns hier in der First-Line. Hätten wir gegen diesen Vergleich belastbare Overall-Survival-Daten zu erwarten?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Wir haben versucht, in der Stellungnahme noch einmal deutlich zu machen, dass diese Studie auf PFS angelegt war und die Datenschnitte natürlich auf PFS getrieben waren. Insofern müssen wir auf die späteren Datenschnitte warten, weil wir dann überhaupt erst die Anzahl der – neudeutsch – Events haben, die wir brauchen. Was man in den frühen Stufen der Studie sieht, ist: Die späten Schnitte zeigen einen eindeutigen Vorteil für GClb vs. Clb. Das kann RClb nicht zeigen. Ein Analogieschluss lässt uns jetzt erwarten, dass es genauso ist. Wir haben einen intermediären Datenschnitt. Der Punktschätzer bleibt grosso modo gleich. Das ist das, was man erwarten würde. Das Konfidenzintervall wird schmaler. Um meine Antwort klar zu positionieren. Ja, das würden wir erwarten. Die Frage ist jetzt: Wann? Als Methodiker muss ich dazu sagen: wenn Events da sind. Das ist natürlich ein bisschen unbefriedigend. Aber Sie alle wissen, dass wir im ersten Halbjahr 2016 für die EMA neu einreichen müssen. Es kann aber sein, dass es da noch nicht ist, wenn, was für die Patienten erfreulich wäre, noch nicht genügend Events eingetreten sind.

(Frau Dr. Chr. Müller: In der Größenordnung?)

- Wir erwarten es, ja, und wir erwarten, dass der Punktschätzer gleich bleibt. Das ist das, was die Methodik eigentlich nahelegt.

(Zuruf von Frau Dr. Chr. Müller)

– Das Konfidenzintervall wird schmaler. Dann wird es signifikant. Exakt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, dazu oder anderer Punkt? – Dazu. Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Punkt zum Overall Survival. Ich glaube, ein Problem, das Sie zurzeit haben, ist, was Sie hier in der Nutzenbewertung mitbekommen, dass Sie drei Verfahren hintereinander haben, fast zur selben Entität. Wir müssen davon ausgehen, dass die Patienten auch im Progress die neuen Substanzen, die Sie weiter diskutieren werden – Ibrutinib, Idelalisib –, auch be-

kommen werden. Deswegen bin ich nicht sehr optimistisch, dass Overall Survival auf die Dauer einen großen Unterschied macht, weil das im Kontrollarm vermischt werden wird. Dort werden die neuen Substanzen auch eingesetzt werden. Wenn wir von Wirksamkeit ausgehen, bekommen wir auf die Dauer ein Mischkollektiv von Patienten. Das heißt nicht, dass ich nicht glaube, dass die Substanz wirksam ist. Aber wir müssen davon ausgehen, dass es eine Vermischung gibt, weil gerade diese zwei neuen Substanzen dazukommen, die Sie hier haben. Es gibt insgesamt noch eine vierte, Ofatumumab, die für das Rezidiv auch zugelassen ist. Es gibt vier für dieselbe Indikation derselben Gruppen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, noch eine Nachfrage dazu?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Darf ich vielleicht noch eine Nachfrage an Professor Wörmann richten. Die beiden Substanzen, die Sie eben genannt haben, die möglicherweise im Nachgang im Kontrollarm nach Progress zum Einsatz kommen könnten, sind zumindest nach den Leitlinien der DGHO eher für die Subgruppen mit einer Deletion 17, mit einer schlechten Prognose und schlechtem Therapieansprechen, geeignet, während wir hier für dieses Medikament gerade für diese Subgruppe keinen PFS-Vorteil sehen. Sehen Sie hier eine Überschneidung im Einsatzgebiet?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank, dass Sie unsere Leitlinie so gut kennen. Die neuen Substanzen sind jetzt in der gleichen Indikation, das ist Erstlinientherapie für die mutierten Patienten. Aber in der Zweitlinientherapie können sie auch eingesetzt werden. Wir müssen davon ausgehen, für die progredienten Patienten ist es die Zweitlinientherapie. Da können wir die neuen Substanzen einsetzen.

(Frau Dr. Chr. Müller: Danke!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, dazu.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich wollte noch kurz auf Ihre Frage zu Deletion 17p eingehen. Wir sehen natürlich, dass es eine ganze Menge Biomarker gibt, aber mit verhältnismäßig wenig Evidenz aktuell. In unserer Studie ist es so, dass wir 16 vs. 11 Events vergleichen. Wir monitoren das sehr genau, aber eine abschließende Aussage zu 17p und anderen Biomarkern, basierend auf Evidenz, ist nicht möglich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Goede, auch dazu.

**Herr Dr. Goede (DGHO):** Ich wollte noch einmal auf die Frage der Lebensqualität eingehen. In der Studie ist es tatsächlich so, dass man keinen Unterschied in der Lebensqualität sieht. Ich möchte noch darauf hinweisen, dass in dieser Studie die Lebensqualität nur bis zum Zeitpunkt des Progresses eines Patienten erfasst worden ist und nicht darüber hinaus. Das heißt, es ist nicht gesagt, dass die Lebensqualität sich unterscheidet, wenn die Patienten progredient geworden sind bzw. wenn sie eine Zweitlinientherapie bekommen haben. Das könnte so sein, das kann auch nicht so sein. Diese Daten gibt diese Studie aber nicht her. Es war aus methodischen Gründen nicht möglich, das so zu machen. Somit kann man die Lebensqualitätsdaten nur bis zum Zeitpunkt des Progresses vergleichen und nicht darüber hinaus, wo es eigentlich interessant wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Es geht auch um die Lebensqualität, also eine alte Frage, und bezieht sich auf das Messinstrument selber, den QLQ-C30, den wir herangezogen haben. Es ist sehr bedauerlich, dass es

so ist, dass man die Lebensqualität für die Zeit nach dem Progress nicht messen kann. Für die Zeit bis zum Progress, wo wir auch die B-Symptomatik erfasst haben, sollte man schon eine Änderung in der Lebensqualität sehen, zumindest im Vorher/Nachher-Vergleich. Meine Frage bezieht sich darauf, wie geeignet das Messinstrument gewesen ist. Ich finde die Änderungssensitivität für den QLQ-C30 in dieser Population nicht besonders groß. Wir sehen standardisierte Response Means von 0,25 bis 0,4, was keine besonders große Änderung ist. Somit ist auch der fehlende Gruppenunterschied zum Kontrollarm Rituximab/Chlorambucil meiner Ansicht nach nicht besonders aussagekräftig, weil man gar nicht viel Änderung sieht. Man sieht es an den Baseline-Werten. In fast allen Domänen des Messinstrumentes ist man bei 80 Prozent des Maximalscores. Es ist also nicht besonders stark eingeschränkt. Somit sehe ich die Lebensqualitätsdaten insgesamt ein bisschen fragwürdig und will nachfragen, warum man kein anderes Instrument eingesetzt hat, das eine größere Änderungssensitivität gezeigt hätte, wo man möglicherweise schon Vorteile während der Behandlungsphase hätte zeigen können. Ich finde, das ist eine Frage, die man diskutieren sollte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Der pharmazeutische Unternehmer war an dieser Stelle in einer verwickelten Situation. Sie haben recht: Der EORTC ist nicht so sensitiv. Wir haben einen zweiten Score verwendet, der ist allerdings nicht validiert. Mehr gibt es in dieser Orphan Indication nicht. Deswegen erleben Sie uns in einer Zwickmühle. Wir haben den zweiten Score, weil er eben nicht validiert ist, gar nicht nach vorne gebracht. Wir haben den genommen, der in dieser Indikation zumindest akzeptiert und validiert ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung von Herrn Professor Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Die Lebensqualitätsuntersuchung, wie gesagt, ist metrisch und von der Hypothesenbildung her herausfordernd. Bei kleinen Indikationen, bei Orphan Indications, bei neuen Krankheitsbildern können Sie in der Regel zunächst einmal auf etablierte Questionnaires zurückgreifen, was wir gemacht haben. Neue Fragebögen für ein solches Krankheitsgebiet zu entwickeln, dauert so lange wie ein klinisches Entwicklungsprogramm. Da muss man schlicht realistisch sein, was machbar ist. Wie Herr Goede bereits gesagt hat, liegen praktisch keine Daten post Progress vor. In einer Gruppe liegen einige Daten vor. Das ist die Chlorambucilmonogruppe. Da sieht man, dass post Progress sich eine Schere auftut und post Progress der Obinutuzumabarm dem Chlorambucilmonoarm tendenziell überlegen ist. Das zeigt, wie früh wir eigentlich in der metrischen Beurteilung der Lebensqualität sind. Hier muss man realistisch sein, was an Outcome-Messungen möglich ist. Die Instrumente müssen verbessert werden. Man kann auch nicht von etablierten Instrumenten erwarten, dass sie für Orphan Indications eine metrische Genauigkeit bilden, wie sie anerkannte Morbiditätsendpunkte wie progressionsfreies Überleben oder komplette Remissionsrate oder therapiefreies Intervall anbieten, die wir alle gezeigt haben, die auch in der Tabelle 5 der Fachinformation als maßgeblicher Benefit dieses Produktes dargestellt sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Eine ganz kurze Nachfrage. Der spezifische Fragebogen, der zwar erhoben worden ist, ist nicht berichtet worden; denn diese Daten haben wir nicht. Ist das richtig?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, bitte.



**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Die Daten haben Sie. Wir haben sie nicht im Modul 4 breit ausgetreten, aber Sie haben sie natürlich selbstverständlich vorliegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Lassen Sie mich noch etwas sagen. Im G-BA-Bericht, in dem Gutachten wurde auf den ICF Core Set mit rekurriert, was ein mögliches metrisches Element ist. Wie Sie wissen, gibt es für die CLL kein ICF Core Set. Das heißt, selbst dort, wo methodische Versuche gemacht wurden, sich einer spezifischen – so sage ich einmal – Symptomendarstellung anzunähern, ist man bislang nicht erfolgreich. Das heißt, Sie können von uns als Unternehmer nicht erwarten, dass wir Lebensqualitätsfragebögen darstellen, die es schlicht methodisch noch nicht gibt und die noch nicht entwickelt sind. Von daher bitten wir, sich an den Endpunkten zu orientieren, zum Beispiel Morbidität, therapiefreies Intervall, die für Patienten relevant sind und die in der Fachinformation dargestellt sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ruof. – Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Nur ein Kommentar. Das verstehe ich alles. Dann sind die Daten eben nicht so belastbar, wie man es gerne hätte. Das muss man einfach zur Kenntnis nehmen. Daraus kann man nicht den großen Schluss ziehen, dass man sagt, wir haben gleiche Lebensqualität. Man kann dann eben auch nicht sagen, man habe eine Äquivalenz zum Kontrollarm nachgewiesen. Das ist eben die Konsequenz daraus.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, zu dieser Kommentierung.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Da haben Sie natürlich recht. Es geht auch von der Hypothesenbildung her nicht, dass Sie quasi, wenn Sie kein signifikantes Ergebnis haben, sagen, damit ist es gleich. Weil wir aber einen leichten numerischen Vorteil für uns sehen, gibt es keinen Hinweis darauf, dass sich irgendetwas verschlechtert. Sagen wir es einmal so.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Aus Sicht der Patientenvertretung ist die Lebensqualität ein ganz besonders wichtiger Endpunkt. Vielleicht reiten wir deswegen aus Ihrer Sicht zu sehr darauf herum. Es ist schon mehrfach betont worden, das CLL-spezifische Instrument ist noch nicht validiert. Können Sie ansatzweise einschätzen, wann das das Fall sein wird?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Tut mir leid, dass ich mich melde. – Das obliegt nicht uns. Der CLL16 wird von einem Konsortium entwickelt. Es ist deren ureigenste Aufgabe, das zu tun. Wann das passiert, ist mir schleierhaft.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Herr Hecken, ich darf zunächst einmal betonen, dass wir im Unternehmen intensive Diskussionen über diese Thematik führen, dass aber eine Validierung so einer Fragestellung auch im Kontext, was für eine Änderung man erwarten kann, Sensitivity to Change und die ganzen psychometrischen Eigenschaften, ein umfangreicher Prozess ist. Das könnte einmal ein Projekt sein, das gemeinsam zwischen G-BA und Firmen gestemmt werden kann. Wenn ein solches Instrument entwickelt wird, dann muss man realistische Einschätzungen haben, was damit erreicht werden soll. Bei vielen Krankheitsbildern, wo es das gibt, sieht man im SF-36 jeweils nur sehr geringe Entitäten. Das ist dabei zu betonen. Ich möchte zurückkommen auf die Morbiditätsmessung

in unserem Kontext, wo in der Tabelle 5 der Fachinformation fünf relevante Morbiditätsparameter allesamt hoch signifikant dargestellt sind, das ist zunächst einmal State of the Art und dasjenige, was bei diesem Krankheitsbild üblich ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Diese Anregung nehmen wir zu Protokoll. Sie wissen ja, dass ich schon mehrfach adressiert habe, dass wir uns über Fragestellungen wie, in welchem Umfang, mit welchem Verfahren Lebensqualität in welchen Entitäten gemessen oder erhoben werden kann, im Rahmen des Innovationsfonds befassen. Das hilft uns aber heute nicht. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich wollte jetzt auf einen anderen Punkt kommen. Eine weitere Frage, die im Rahmen der Nutzenbewertung aufkam, ist, inwieweit die Studienpopulation das Anwendungsgebiet wiedergibt. Die CLL ist nicht immer therapiepflichtig. Da gibt es bestimmte Kriterien, insbesondere die B-Symptomatik, aber auch bestimmte Blutwerte, Hepatosplenomegalie usw. Wenn Sie sich dazu vielleicht noch äußern könnten. Ich meine, Baseline-B-Symptomatik war bei keinesfalls allen Patienten gegeben. Inwiefern sehen Sie hier überhaupt eine Therapiepflichtigkeit? Das ist ja Voraussetzung, dass man an diesem Punkt ist. Ich weiß, es sind teilweise harte Parameter, die man messen kann. Andere sind sozusagen etwas weicher. Wenn Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten. Ich weiß nicht, ob sich die DGHO dazu auch noch äußern möchte, wie sie das sieht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Zunächst Frau Dr. Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche Pharma):** Wenn es um die Indikation eines Therapiebeginns geht, hat sich diese Studie ganz klar an den IWCLL-Kriterien zum Therapiestart und der Festlegung: „Ist der Patient genötigt, eine Therapie zu beginnen?“, orientiert. Sie folgt auch den Leitlinien, die klar festlegen: Patienten mit einem Binet C werden per se therapiert, wenn sie geeignet sind, und Patienten mit einem Stadium A oder B werden therapiert, wenn sie diese IWCLL-Kriterien erfüllen, wozu die B-Symptome natürlich gehören, aber auch viele andere. Das ist standardisiert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte auf die besondere Situation dieser Studie hinweisen. Es ist eine Studie, die in Deutschland initiiert wurde mit den Kriterien dessen, was in der deutschen Hämatologie üblich ist. Wir haben aber das ganz Ungewöhnliche hier, dass Herr Goede Erstautor dieser Arbeit im *New England Journal of Medicine* war. Ich glaube, wir haben noch nie gehabt, dass wir eine Studie haben, die multizentrisch einen Standard setzt und die in Deutschland durchgeführt wurde. Ich würde ihn kurz bitten, die Eingangskriterien klarzumachen. Ich glaube, da die Studiengruppe seit 20 Jahren existiert, ist das ein sehr standardisiertes Vorgehen insgesamt an den ganzen beteiligten Zentren. Das war jetzt international. Aber der Core, das Zentrum dieser Studie, ist eine deutsche Studie hier.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann Herr Goede, bitte.

**Herr Dr. Goede (DGHO):** Ich kann nur aus der Studienmethodik berichten, dass zur Festlegung der Therapieindikation bei den Studienpatienten standardisierte Kriterien angelegt wurden, nämlich die genannten IWCLL-Kriterien. Wenn die Patienten zur Studie gemeldet wurden, wurde auch mit einem Screening-Verfahren überprüft, soweit das methodisch möglich ist, ob diese Kriterien erfüllt sind. Das heißt, Prüfarzte mussten darlegen, warum der Patient therapiert werden soll, und konnten damit im Prinzip nur sehr schwer Patienten einschließen, die eigentlich gar nicht therapiepflichtig sind und nicht

in diese Kriterien fallen. Das war methodisch angelehnt an den Standard und an die aktuellen Empfehlungen zur Therapieindikation der CLL.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Sie haben eine Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Vielen Dank. Das ist relativ deutlich gewesen. Das heißt sozusagen, die Patienten, die nicht im Binet-C-Stadium waren, haben eines der anderen Kriterien erfüllt, und die, die keine B-Symptomatik hatten, hatten eines der anderen vorgegebenen Kriterien. Das ist sichergestellt und kann auch so belegt werden? – Gut, vielen Dank.

**Frau Dr. Roske (Roche Pharma):** Das kann ich vollumfänglich bestätigen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe interessehalber eine Nachfrage dazu. Wäre für den Monoarm eine dosisreduzierte Fludarabintherapie – die volle Dosis natürlich nicht – als Vergleichssubstanz angemessen gewesen? Aber wie ist da die Evidenzlage? Wäre das eine Option gewesen, oder ist das keine Option?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Fludarabinmonotherapie würde man heute nicht mehr als akzeptabel annehmen. Es gibt eine ganze Reihe an Autoimmunphänomenen, die bei diesen Patienten unüberschaubar sind. Das würde ich für einen Fehler halten. Wenn, dann wäre die Option gewesen, eine dosisreduzierte FCR-Therapie zu machen, das, was wir bei den anderen machen, also die Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab. Ja, grundsätzlich wäre das möglich. Es gab auf dem ASH vor anderthalb Wochen eine Studie, wo das anzugehen versucht wird. Das Problem ist, dass dabei eine relativ schlecht standardisierbare Vergleichsgruppe herauskommt, weil individuell angepasst wird, wie die Dosisreduktion da ist. Das macht es mühsam, und dazu gibt es bisher keinen Standard.

Vielleicht kann ich kurz ergänzen, warum das in diesem Zusammenhang wichtig ist. Herr Hecken, Sie haben es am Anfang angesprochen. Es gibt bei Orphan Drugs keine Verpflichtung, einen Standard festzusetzen, also keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Da aber jetzt hier drei Verfahren hintereinander kommen, deren zwei einen Orphan-Drug-Status und eines keinen Orphan-Drug-Status für dieselbe Entität hat, haben wir uns lange damit beschäftigt, doch anhand der Leitlinien eine Vergleichstherapie so zu definieren, damit auch für uns eine Vergleichbarkeit der Analyse herauskommt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ohne dem Ergebnis der Anhörung vorgegreifen zu wollen, glaube ich, dass wir da relativ nahe beieinander sind, was den als Standard zu definierenden Therapiestandard betrifft – um das Wort „zweckmäßige Vergleichstherapie“ an dieser Stelle nicht zu verwenden. – Herr Eyding, Sie haben eine Nachfrage.

**Herr Dr. Eyding:** Vielleicht zu dem Thema Therapie. Ich habe eine Frage zur Dosis von Chlorambucil. Das ist mit 0,5 mg dosiert worden. Wenn ich die Fachinformation richtig verstanden habe, wird mit 0,4 mg eingestiegen, und dann wird es in 0,1-mg-Schritten hochtitriert, bis Toxizitäten auftreten oder die Wirkung eintritt. Ich weiß nicht genau, was üblich ist, wann das der Fall ist. Ist man mit den 0,5 mg weit weg davon, oder ist das etwas, was relativ nahe dran ist, wo man sowieso endet? Vielleicht könnte dazu noch ein Kommentar erfolgen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Goede.

**Herr Dr. Goede (DGHO):** Es ist hinsichtlich der Dosis so: Die Dosis ist mit Bedacht gewählt worden, diese 0,5 mg/kg zweimal monatlich. Grundlage war letztendlich eine vorausgegangene Phase-III-Studie in einem relativ ähnlichen Patientenkollektiv, also auch ältere Patienten, wo es um den Vergleich einer Therapie mit Chlorambucilmonotherapie ging. Dort wurde dieses Eskalationsschema, wie es Standard ist, verwendet. In dieser Studie zeigte sich, dass bei diesen älteren Patienten oftmals keine Steigerung im Prinzip bis 0,8 mg durchgeführt wurde oder möglich war und die mediane Dosis in dieser Studie eben diese 0,5 mg gewesen sind. Die Studie zeigte ein sehr gutes Outcome, und sie zeigte auch, dass bei der Mehrzahl der Patienten eben nur sechs Monate lang therapiert wurde, was auch noch ein Punkt ist. Das war letztendlich die Rationale dafür, diese Studiendosis zu verwenden.

Wenn man das mit anderen chlorambucilhaltigen Studien vergleicht, dann sieht man, dass es Dosisunterschiede zwischen den Studien gibt, was die Vergleichbarkeit schwer macht. Dennoch, wenn man das alles in einen Topf wirft und sich anschaut, muss man sagen, dass man eine ganz strenge Assoziation zwischen Dosis und progressionsfreiem Überleben, also dem primären Endpunkt dieser Studie, aus der Literatur heraus nicht finden kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich hätte eine Frage zu den B-Symptomen. Es wurde schon mehrfach die deutsche Federführung dieser Studie betont und dass die Qualität der Standards als sehr hoch anzusehen sind. Meine Frage ist: Die B-Symptome sind eine nicht unwichtige Symptomatik bei diesem Krankheitsbild. Warum wurde nach der Nutzenbewertung relativ schlampig oder schlecht erhoben, sodass zur B-Symptomatik letztendlich eine relativ unklare Aussagekraft in der Nutzenbewertung herauskommt, sprich: Doppelnennung von B-Symptomen, dass es auch eine Post-hoc-Analyse ist? Da stellt sich mir einfach die Frage: Warum wird dem B-Symptom-Komplex so wenig Bedeutung beigemessen, zu sehen an der Ergebnislage?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Roske, bitte.

**Frau Dr. Roske (Roche Pharma):** Die B-Symptome wurden standardgemäß im Rahmen der Erhebung sämtlicher Symptomatik unter IWCLL-Kriterien zu jedem Visitenzeitpunkt erhoben. Somit liegen zu allen Visiten von allen Patienten B-Symptom-Fragen vor. Hinsichtlich Ihres Vorwurfes Schlampigkeit, den ich nicht nachvollziehen kann: B-Symptomatik sind patientenberichtete Endpunkte, das heißt, ein Patient wurde gefragt hinsichtlich seiner B-Symptome. B-Symptome bestehen aus nicht punktuellen Angaben, sondern über eine bestimmte Dauer definierter Einschränkung, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust. Diese Symptome kann man nicht punktuell erheben. Somit sind es patientenberichtete Endpunkte ähnlich patientenberichteter Fragebögen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Dazu hätte ich eine kurze Nachfrage. Einmal abgesehen von der Frage, ob das eine schlampige Erhebung war, ist eine essentielle Frage, die Sie in der Stellungnahme auch adressiert haben: Wir haben hier eine offene Studie. Sie haben entsprechend berichtet. Für Sie ist PFS primärer Endpunkt. Der Progress ist nicht offen erhoben worden. Insofern ist es aus Ihrer Sicht belastbar. Aber warum eigentlich? Die B-Symptomatik betrachten wir als sehr relevant. Da ist eine mögliche Verzerrung durch die Führung als offene Studie zu erwarten. Es betrifft auch viele andere Endpunkte. Warum haben Sie diese Studie nicht verblindet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, dazu.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Es sind jetzt drei Fragen im Raum. Ich fange einmal hinten an. Warum hat man die Studie nicht verblindet? Nach der ersten Gabe wäre es im Grunde schon möglich gewesen, anhand des Blutbilds und des Nebenwirkungsprofils zu erkennen, was der Patient bekommen hat. Eine doppelt verblindete Geschichte hat man nicht gemacht, es hätte den Patienten nur belastet. Auf Dauer hätte dies nicht für Verblindung gesorgt.

Zweiter Punkt: Quality of Life. Ja, natürlich, das wissen wir, in einem offenen Studiendesign hat Quality of Life ein hohes Verzerrungspotenzial. Das heißt nicht, dass es verzerrt ist, aber wir müssen es mit mehr Vorsicht betrachten.

Der dritte Punkt: die B-Symptome. Mir ist schleierhaft, wo das „schlampig“ herkommt. Ich finde, das ist eine ausgesprochen gute Studie. Wann hat man schon einmal eine dreiarmlige Studie, in der man Acid Sensitivity in einer Orphan Indication zeigen kann? Wir haben es patientenindividuell abgefragt, die Patienten berichten, was ist. Darauf haben wir keinen bzw. wenig Einfluss. Mein Verständnis ist, dass die B-Symptome so gravierend sind, dass es da eine Verzerrung im Grunde nicht gibt. Entweder wache ich nachts auf und muss die Wäsche wechseln – dies jetzt als Beispiel –, oder ich tue es eben nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Goede.

**Herr Dr. Goede (DGHO):** Es gab auch noch einen medizinisch-methodischen Grund, warum man die Verblindung nicht gemacht hat. Die Verblindung hätte bedeutet, dass in allen drei Armen Infusionen gegeben worden wären, und auch alle prophylaktischen Maßnahmen hätten gemacht werden müssen, also Steroidgabe und auch eine Vorwässerung. Wir reden hier doch von einem deutlich gealterten Patientenkollektiv. Es wäre fraglich gewesen, ob man ein solches Prozedere überhaupt durch die Ethikkommission hätte bringen können, denn es ist nicht gerade leicht, solche Patienten, die zum Beispiel eine Herzinsuffizienz haben, mit Wasser zu füttern. Da können im Prinzip sehr viele Komplikationen auftreten. Es wäre medizinisch-ethisch schwierig geworden, diese Studie komplett zu verblinden.

Ein Punkt noch aus der Studienmethodik. Sie merken schon, ich verteidige hier die Studie, nicht ein Produkt. Was das progressionsfreie Überleben und das Verzerrungspotenzial angeht, möchte ich darauf hinweisen, dass in dieser Studie eine Progression, wenn sie nicht auf objektivierbare Blutbildveränderungen zurückzuführen war, sondern auf zum Beispiel tastbare Lymphknotenbefunde, immer per Bildgebung abgesichert werden musste. Das heißt, es gab die Bildgebung als objektivierende Maßnahme für die Progression, wenn sie nur auf Lymphadenopathie bzw. Organomegalie beruhte. Es kommt, glaube ich, in dem Dossier nicht so zur Geltung, und ich wollte noch einmal betonen, dass jedenfalls aus meiner Sicht eine hohe Objektivität, was das progressionsfreie Überleben und die Erfassung angeht, vorlag.

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

**Frau Conrad:** Es ist so, dass wir nicht die Erhebung der B-Symptome als schlecht empfunden haben – das war standardisiert gemacht und auch von vornherein so geplant, das haben wir auch so gesehen –, es geht um den Bericht zu den Ergebnissen der B-Symptome. Es bleibt eine Post-hoc-Fragestellung, die war nicht primär geplant. Es ist schwer nachvollziehbar, welche Patienten – auch das ist schon angeklungen – zu Beginn gar keine B-Symptome hatten. Das ist durch die Mehrfachnennung einfach nicht klar zu sehen. Dieses Problem hatte die KBV schon in einem anderen Zu-

sammenhang adressiert, was die Therapiebedürftigkeit anging. Daraufhin ist es schwierig, in den Berichten, die uns aus den Stellungnahmen zur Verfügung stehen, nachzuvollziehen, wer keine hatte, wer mindestens eines hatte, wer davon frei geworden ist und wie lange er davon frei war. Das ist anhand der vorliegenden Daten schwer nachvollziehbar. Es ging in die Richtung, dass die Berichterstattung zu den Ergebnissen schwer nachvollziehbar war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchte jemand darauf replizieren? – Sonst würde Herr Eyding fragen, und man kann es nachher mit beantworten. Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Meine Frage schließt an das gleiche Thema an. Die Zahl der Patienten, die von einem B-Symptom frei geworden sind – von irgendeinem B-Symptom –, ist berichtet worden. Das sind 107 im Obinutuzumabarm und 124 im Rituximabarm. Wir haben den Nenner aber nicht. Wir wissen nicht, wie viele Patienten bei Baseline mindestens ein Symptom hatten, und können es deswegen nicht beurteilen. Deswegen kann man in diesem Zusammenhang auch die B-symptom-freie Zeit nicht richtig einordnen. Das heißt, wir haben die Frage: Wie groß ist die Rate der Patienten, die die B-Symptome verloren haben? Die zweite Frage, zu der Sie berichtet haben, kann man erst dann richtig einordnen, nämlich die Zeit, in der die Patienten keine B-Symptome bekommen haben. Diese Klärung müsste man an dieser Stelle vornehmen. Im Dossier sind jeweils nur die einzelnen Patienten mit den einzelnen Symptomen berichtet, aber nicht die Gesamtzahl der Patienten. Das sind die Mehrfachnennungen, die bei Baseline eben fehlen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich liefere jetzt gleich die Daten. Ich wollte sagen, dass auch uns das aufgefallen ist. Wir haben nach der Stellungnahme nachgeliefert. Es tut uns sehr leid, dass uns das beim ersten Mal durchgerutscht ist, aber die Zeit, die wir für die Stellungnahme haben, ist ausgesprochen kurz. Ich liefere jetzt ganz kurz die Daten nach. Ich fange mit dem GClb-Arm an, und als Zweites kommt immer der RClb-Arm. Sie haben 333 vs. 330 Patienten. Davon haben Symptome an Baseline 126 vs. 134. Das ist der Nenner, den Sie gesucht haben. Bei knapp über 80 Prozent in beiden Fällen sind die B-Symptome zurück, nämlich bei 107 bzw. 124. Aufgetreten – das ist das, auf das wir hinauswollen – ist es im GClb-Arm bei 25 und im RClb-Arm bei 41. Das heißt, 23 Prozent vs. 33 Prozent. – Hilft das zur Klärung, oder waren es zu viele Zahlen pro Zeiteinheit?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein, wir haben das jetzt zur Kenntnis genommen. Sie schicken uns das noch als Mail, damit wir es auch lochen und abheften können, oder lassen es gleich hier. Zum Thema Schlampigkeit will ich mich in diesem Zusammenhang dann nicht mehr äußern. – Weitere Nachfrage? – Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Das Delta bis zum Wiederauftreten der Symptome war bei sechs Monaten. Sie haben also ein Delta von sechs Monaten zwischen den beiden Armen bis zum Wiederauftreten der B-Symptomatik. Das ist der relevante Wert. Gleichzeitig ist uns wichtig, zu sagen, dass von dem Produkt natürlich alle Patienten profitieren, diejenigen, die am Anfang B-Symptome hatten, und natürlich auch diejenigen, die aufgrund der Therapie potenziell keine B-Symptomatik entwickelt haben. Das ist ein potenzieller Benefit, der mit zu berücksichtigen ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Nell, bitte.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe eine Frage zu einem anderen Thema, den Patientenzahlen. Im Rahmen der Herleitung haben Sie den Versorgungsanteil für Obinutuzumab von 38 Prozent innerhalb der C-

Populationen angegeben. Da frage ich mich, woher dieser Wert kommt. Das habe ich nicht ganz verstanden. An anderer Stelle wird für das Jahr 2015 angenommen, dass 42 Prozent der Patienten mit Gazyvaro behandelt werden. Könnten Sie mir da noch kurz den Hintergrund erläutern?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte das machen? – Frau Dr. Roske, bitte.

**Frau Dr. Roske (Roche Pharma):** Die Herleitung dieser epidemiologischen Zahlen stammt zum einen aus den Verteilungen der Altersspezifität, zum anderen der Zahl der Komorbiditäten. Das sind Annahmen, die aus epidemiologischen Zahlen, Marktforschungsdaten und im Dossier belegten Daten hergeleitet sind. Deshalb haben wir auch Variablen und Abweichungen angegeben, die nach oben oder unten korrigiert werden können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend, Herr Professor Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Die Zahlen wurden im Wesentlichen vom IQWiG so bestätigt. Gibt es da irgendwelche Fragen von Ihnen im Hintergrund, wo das nicht adressiert ist?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich hatte beim Lesen eine Diskrepanz. Einmal habe ich 38 Prozent und 42 Prozent gelesen, und ich habe gelesen, dass das IQWiG dem im Großen und Ganzen zustimmt. Ich wollte nur kurz den Hintergrund wissen, woher das kommt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Gerber-Grote, dazu.

**Herr Dr. Gerber-Grote:** Ganz kurz: Zu den Annahmen, wie sich das in Zukunft verhält, äußern wir uns im Allgemeinen nicht, denn es sind, wie ich jetzt von der Kollegin von Roche gehört habe, Berechnungen, die wir nicht im Einzelnen nachvollziehen können; sie sind letztendlich spekulativ.

Ganz kurz in diesem Zusammenhang: Ja, wir sehen das Markov-Modell, die Herleitung, als durchaus sinnvoll, aber Sie haben natürlich, wie Sie aus unserer Dossierbewertung wahrscheinlich gelesen haben, ein paar Fragen. Da würden wir uns wünschen, in Zukunft bestimmte Punkte genauer darzustellen, damit wir im Rahmen eines Markov-Modells genau nachvollziehen können, wie Sie von A nach B kommen. Mehr möchte ich dazu heute nicht sagen. Es gab noch eine Stellungnahme eines anderen Herstellers zu den Patientenzahlen. Ich kann dazu gerne Stellung nehmen, würde es aber angesichts der Zeit heute dabei belassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Vielleicht versuche ich es ganz kurz. Wir sind uns einig, dass die Datenlage, die man aus Publikationen hat, weit streut. Das haben Sie und wir aufgegriffen. Daran kann man nicht viel machen. Das Markov-Modell ist tatsächlich so, dass wir es in universitärer Zusammenarbeit verwenden. Auch wir sehen nicht in die letzten Details. Wir können jetzt nur anbieten, dass Sie sich direkt mit der jeweiligen Institution in Verbindung setzen. Das ist das Einzige, was ich anbieten kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die GEKID, das ist die Gemeinschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland – das sind die, die diesen Bericht jedes Jahr herausgeben –, hat eine

Schätzung gemacht – Herr Professor Katalinic in Lübeck ist der Sprecher dieser Gruppe und ist auch Autor der Arbeit, die jetzt gerade zur Publikation eingereicht wurde –, hat genau diese Frage versucht anzugehen und kommt auf 1.200 Patienten pro Jahr und sieht eine Steigerung auf 1.450 pro Jahr für 2020 aufgrund der sich jetzt in Deutschland abzeichnenden Inzidenz der CLL. Sie steigt vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Diese Zahlen liegen ziemlich genau mitten in dem, was auch Sie hier an Zahlen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Eine kurze Nachfrage zur Doppelverblindung. Ich habe es nicht verstanden. Dass man es bei dem Chlorambucilarm, dem Monoarm, nicht machen kann, leuchtet unmittelbar ein. Bei dem Vergleich der beiden anderen Arme hat es mir nicht so richtig eingeleuchtet. Da ist doch ein ganz ähnliches Design, und da sind auch – darauf heben Sie selber ab – ähnliche Wirkmechanismen, die zum Einsatz kommen. Es ist doch nicht direkt entblindend, wenn man das machen würde. Das müssten Sie mir vielleicht noch kurz erläutern. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Sie hatten initial die Frage gestellt, Herr Hecken, bezüglich Identifikation einer entsprechenden Therapie. Da sehen Sie – auch deswegen haben wir die Dosis von Obinutuzumab auf die 900 mg und 100 mg adaptiert –, dass es wohl so stark wirkt, dass das am Anfang sehr gut sichtbar ist. Das sind Elemente, die gegen eine Verblindung sprechen. Lassen Sie mich aus dem IQWiG-Methodenpapier zitieren. Da wird auf die Frage der Verblindung spezifisch eingegangen. Das IQWiG sagt, es sind Situationen denkbar, in denen eine Verblindung nicht möglich ist, und in solchen Situationen sind natürlich Anstrengungen zur Verzerrungsminimierung durchzuführen. Ich denke, wir sind methodisch sauber vorgegangen. Bei der Hochwirksamkeit dieser neuen Substanz war eine Verblindungssituation problematisch. Deswegen hat sich die Studiengruppe letztendlich für das offene Design entschieden.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich hätte dazu eine ganz kurze Nachfrage. Sie haben gesagt, aufgrund der hohen Wirksamkeit und wegen der Nebenwirkungen wäre de facto entblindet worden. Meine Frage bezieht sich auf den Rituximabarm. Wussten Sie das denn schon vorher? Wenn Sie es im Studiendesign so geplant haben, dass Sie sagen, okay, das ist so wirksam, die Prüfarzte wären auf jeden Fall entblindet, bei den Patienten weiß ich nicht, ob man es so sagen kann, aber dies konnten Sie vorher nicht wissen, sonst wäre die Studie nicht ethisch gewesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Goede, bitte.

**Herr Dr. Goede (DGHO):** Was wir zu Beginn der Studie wussten, als wir die Studie entwickelt haben, war, dass die Patienten wahrscheinlich Unterschiede in den Blutbildveränderungen zu Beginn der Therapie zeigen. Wir wussten überhaupt nicht, ob es irgendeinen Unterschied im weiteren Outcome gibt, was Nebenwirkungen angeht, was Ansprechraten angeht, was progressionsfreie Überlebenszeit und Überleben angeht. Sonst hätte man die Studie nicht machen müssen und hätten wir sie von der deutschen CLL-Studiengruppe auch sicher nicht gemacht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Der pU dazu? Herr Ruof, Blutbildveränderungen vs. überragende Wirksamkeit.



**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ich will einfach noch einmal darauf hinweisen, dass unsere die erste Substanz ist, die in diesem Setting bei diesen Patienten einen Mortalitätsvorteil im Vergleich zur Chlorambucilmonotherapie gezeigt hat. Bisher hat keine Studie – das kann man auch den gegenwärtigen Leitlinien der DGHO entnehmen – einen Mortalitätsvorteil bei dieser Patientenpopulation gezeigt. Wir haben auf diesen Vorteil nicht rekurriert, weil wir denken, der maßgebliche Vergleich ist derjenige zu Rituximab. Trotzdem waren natürlich die Annahmen der starken Wirksamkeit schon vorhanden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde gerne Ihren Punkt, den Sie eben in einem Nebensatz angesprochen haben, Herr Hecken, aufgreifen: Brauchen wir einen neuen CD20-Antikörper? Das ist das, worum es hier ging. Das ist eine Frage für die Fachgesellschaft: Müssen wir das empfehlen oder nicht? Wir denken inzwischen, der Standard auch für die älteren Patienten ist, Anti-CD20-Antikörper dazuzutun, weil es dafür Daten gibt, dass die Lebenszeit verlängert ist. Die Frage ist: Brauchen wir noch einen neuen? Oder ganz flapsig gesagt: Weil Rituximab jetzt aus dem Patent läuft, kommen immer mehr neue Antikörper auf den Markt, um den Preis hochzuhalten. Das ist nicht unser Hauptpunkt als Fachgesellschaft. Aber wir sind schon auch der Wirtschaftlichkeit verpflichtet. Also haben wir uns auch schon damals festgelegt: Overall Survival wäre wichtig. Das werden wir bei CLL nicht mehr hinbekommen. Ich bin nicht so optimistisch wie Roche, dass ein großer Survival-Unterschied herauskommt, vor allem wegen der neuen Substanzen, aber auch bei den älteren Patienten, wegen der konkurrierenden Komortalität. Die sterben an anderen Dingen. Wir reden über alte, kranke Patienten. Da wird es schwierig sein, das Overall Survival zu nehmen. Es wäre schön, wenn es einen Unterschied macht, aber selbst wenn ein großer Unterschied herauskommen würde, würden wir ihn vielleicht erst einmal nicht glauben, weil uns das so unplausibel erscheint.

Es tut mir leid, wenn ich das so direkt sage. Es ist ein wichtiger Endpunkt, aber er wird alleine nicht funktionieren. Also ist für uns die Frage: Geht es hier um Laborkosmetik? Bekommen wir bessere Remissionen, und haben diese besseren Remissionen einen Einfluss auf das Gesamtbefinden der Patienten? Hier wurde mehrfach diskutiert, die B-Symptomatik müsse doch besser sein. Nein, Minimal Residual Disease merkt der Patient nicht. Wenn die Tiefe der Remission besser ist, sind nicht automatisch weniger Symptome. Die Symptome bekommt man auch mit Kortison weg.

Hier geht es darum, ob die Patienten dauerhaft besser drauf sind. Da sehen wir nach unserer Meinung doch einen Vorteil für dieses Präparat, auch einen messbaren Vorteil, weil die progressionsfreie Überlebenszeit ein Jahr länger ist. Was in der Studie nicht drin ist: Wenn dann nach einem halben Jahr eine neue Therapie bei alten Leuten gemacht wird, macht die das krank. Das haben wir hier schon öfter diskutiert. Bei diesen Patienten wäre es wünschenswert, dass eine lebenslange Verfolgung erfolgt, sodass man auch mitbekommt, was in der Progression passiert und wie krank sie werden. Das haben wir nicht, ist nicht vorgesehen, wird nicht bezahlt. Das ist ein Defizit. Das heißt, wir stehen jetzt hier, zu sagen: Wir müssen versuchen, aus dem, was an Lebensqualitätsparametern da ist, Evidenz herauszuziehen. Lebensqualität bei CLL-Patienten ist schwierig. Es gibt fast keine CLL-Studie der Welt, die Unterschiede in der Lebensqualität zeigt. Das ist mühsam. Die Instrumente, die die haben, sind nicht gut genug, und B-Symptomatik ist nicht sehr gut standardisiert. Wenn der Patient nachts seinen Schlafanzug dreimal wechselt, dann kreuzt er an: Das ist so. – Wenn er nur noch schwitzt und ihn nicht mehr wechselt, dann kreuzt er es nicht mehr an. Ist er deswegen schon viel gesünder oder viel kränker? B-Symptomatik als Kriterium ist 50 Jahre alt und ist kein Schalter, der bei einem Patienten umgelegt wird. Da gibt es ein Kontinuum. Nimmt er 3 Kilo zu, fühlt er sich deutlich

besser, weil die Ehefrau sagt: Du siehst besser aus. – Aber das heißt doch nicht automatisch, dass das B-Symptom dadurch messbar geworden ist, oder umgekehrt.

Worauf ich hinaus will: Die kritische Frage, die Sie haben, ist: Reicht uns PFS? In diesem Fall glauben wir, dass wir mehr Anhaltspunkte dafür haben, zu sagen, es ist nicht einfach nur ein gemessener Laborparameter, sondern es macht einen großen Unterschied für die Patienten, ein Jahr länger keine CLL zu haben oder sogar länger, unabhängig davon, ob später vielleicht doch ein Overall Survival herauskommt oder nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Ich musste nur grinsen, nicht wegen Ihrer wissenschaftlichen Ausführungen, sondern wegen des Schlusses, 3 Kilogramm, und die Ehefrau sagt: Du siehst besser aus. – Bei mir sagt sie immer: Der Bauch wird dicker, du musst abnehmen. – Aber gut, das war eine nicht ernsthafte Bemerkung an dieser Stelle.

(Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir betrachten Sie nicht als Patient! – Heiterkeit)

– Ich sagte deshalb auch, es war nicht ernsthaft. – Was Sie gesagt haben, war, glaube ich, richtig. Wir haben hier eine Reihe von Indikatoren, wir wissen aber am Ende aufgrund der Komplexität und der ineinander spielenden Ursachen und Faktoren relativ wenig belastbar über die einzelnen Kausalitäten. Das ist der entscheidende Punkt, der hier im Raume steht. – Ich schaue einmal: Gibt es weitere Fragen? – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Nachfrage zu Herrn Wörmanns Argument, dass man kein OS erwarten kann. Ich verstehe das nicht. Wir zielen doch darauf ab, dass wir mit einer frühen Intervention am Ende einen Überlebensvorteil erzielen. Auch wenn wir natürlich noch viele intervenierende Interventionen zwischendurch haben, bis der Patient möglicherweise stirbt, sollte es doch am Ende irgendwas gebracht haben, dass ich früher mit einer wirksameren Substanz angefangen habe als mit einer weniger wirksamen Substanz. Das muss sich im Overall Survival irgendwann niederschlagen. Ich muss die Patienten halt entsprechend lange verfolgen und die Ereignisraten hinkriegen. Für mich stellt sich sonst der Sinn infrage, wenn ich das nicht erwarten darf. Dieses Argument verstehe ich nicht.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz grundsätzlich haben Sie recht. Deswegen sagen wir auch immer, Overall Survival muss immer erhoben werden, auch wenn der Endpunkt von Pharmaseite jetzt PFS gewesen wäre. Trotzdem, wir haben hier kein definierbares Studiensetting gehabt, bei dem wir die Postprogressionstherapie für die Patienten definieren können. Also, wenn jetzt eine Substanz wie ein Kinaseinhibitor, hochwirksam, eingesetzt wird und wir nicht sicher sind, dass die Verteilung in beiden Armen gleich sein wird, unter anderem weil die einen länger in Remission bleiben, dann haben wir ein sehr unüberschaubares Bild bezüglich der Postprogressionstherapie. Der Ansatzpunkt wäre natürlich gut, wenn wir einen Overall-Survival-Vorteil haben könnten. Aber in diesem Fall, speziell mit den drei neuen zugelassenen Substanzen, bekommen wir ein unüberschaubares Bild. Wir können nicht sicher sein, dass wir, wenn es nicht sauber dokumentiert ist, hinterher eine Imbalance in den Armen haben, die dafür verantwortlich ist. Dann weisen wir dem Erstereignis irgendwelche Enddaten zu, wissen aber, dass da mindestens zwei Variablen drin sind, die dasselbe hätten machen können. Das ist methodisch nicht sauber.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich stimme Ihnen zu. Aber das ist in dieser Situation unvermeidlich. Wir vergleichen am Ende Therapiestrategien. Die fangen mit einem randomisierten Vergleich an, und das hat Konsequenz bis hinten hin. Wenn unsere Substanz verhindert, dass wir hinterher eine wirksame Therapie einsetzen, bringt das den Patienten möglicherweise überhaupt nichts. Ich finde, diese Frage bleibt als wichtige Frage im Raum stehen. Ich muss sie auch messen können, um eine valide Beurteilung dieser Substanz vorzunehmen. Daran führt kein Weg vorbei.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, replizieren Sie bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie haben natürlich völlig recht. Es geht auch darum, Strategien zu vergleichen. Aber dann heißt das, dass in beiden Armen das Gleiche gemacht wird. Das haben wir beim Rektumkarzinom gemacht. Wir haben erst Bevacizumab und dann Cetuximab eingesetzt, dann haben wir es gegeneinander gewechselt, und dann kann man Strategien vergleichen. Das war nicht das Ziel, als diese Studie anfang.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage zu dem Punkt, der eben diskutiert wurde. Es stimmt im Prinzip, bei onkologischen Erkrankungen sehen wir Overall Survival als einen sehr harten Endpunkt, den wir auch gerne hätten. Aber man kann nachvollziehen, was eben dargestellt wurde, dass in dieser Konstellation, das heißt Patienten in sehr hohem Erkrankungsalter, über 70 plus, wenn zumindest nicht eine Thrombopenie oder Anämie vorliegt, mit einer relativ hohen Lebenserwartung, die durchaus über zehn Jahren liegen kann, man möglicherweise keinen Unterschied sieht wegen konkurrierender Todesursachen. Es ist einfach ein Punkt, dass Patienten in einem Alter sind, in dem sie ohnehin versterben. Dann müsste man aber mit irgendeinem anderen Instrument etwas nachweisen, was für den Patienten relevant ist. Das muss man klar sagen. So objektiv die Bildgebung auch immer erhoben ist, beispielsweise Lymphadenopathie, der Patient muss positiv etwas merken, und das müssen wir belegen können. Die Zeit bis zum Wiederauftreten der Symptomatik könnte so etwas sein. Wenn Sie dazu noch etwas sagen würden. Sie sehen es mit dem Overall Survival anders. Wenn man es nachweisen könnte, wäre es schön. Aber, wie gesagt, es bestehen berechnete Zweifel, die nachvollziehbar sind. Aber irgendetwas muss der Patient ja merken.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir müssen uns mit der normativen Kraft des Faktischen begnügen, und ich habe keine Lust, hier ein Proseminar der Max-Planck-Gesellschaft über die Frage abzuhalten: Was wäre, wenn? Wir haben jetzt die Daten nicht. Ich würde gerne diese Runde noch machen, aber dann diesen Punkt zum Abschluss bringen. – Herr Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielleicht nur ganz kurz. Aus unserer Sicht: Sie haben die Daten, und das ist das therapiefreie Intervall im Bereich der Morbidität, wodurch, wie wir immer sagen, PFS eine besondere Bedeutung bekommt, ich sage einmal, PFS plus, genauso die Remissionsrate CR plus. Durch das therapiefreie Intervall – die Zeit, in der der Patient nicht durch die Krankheits-symptomatik, nicht durch eine Therapie mit potenziellen Nebenwirkungen beeinträchtigt ist und einer entsprechend nicht geminderten Lebensqualität – gibt es einen positiven Outcome. Das haben Sie in dieser Studie. Deswegen war uns so wichtig, dass Sie das bitte mit berücksichtigen. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Goede.

**Herr Dr. Goede (DGHO):** Noch einmal aus der Praxis: Der Punkt des therapiefreien Überlebens ist, denke ich, bisher relativ unterbewertet. Es macht für einen Patienten in der Regel schon einen Unter-

schied, ob man ihm sagt, wir können jetzt fünf verschiedene Therapien hintereinander machen, und du bist in der Praxis oder im Krankenhaus, oder wir machen eine einzige, an deinem Überleben ändert es überhaupt nichts. Ich denke, dass jeder Patient hier eine ganz klare Präferenz hat, wenn er vor diese Entscheidung gestellt wird. In dieser Studie gab es einen sehr großen Unterschied im therapiefreien Überleben, der sich aus den Unterschieden im progressionsfreien Überleben ergeben hat. Das progressionsfreie Überleben ist in dieser Studie ganz klar definiert. Insofern kann man aus meiner Sicht daraus schon Patientenvorteile sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Möchte von den anderen Stellungnehmern noch jemand etwas anmerken? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Herrn Ruof die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die Ergebnisse zusammenzufassen. Die einleitend nur als Annex gestellte Frage, ob es hier möglicherweise noch eine Anwendungsgebietsausweitung gibt, hatten Sie sicher nicht gehört oder nicht hören wollen. Aber, wie gesagt, das war einfach so am Rande. Bitte schön, Herr Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Herr Hecken, um diese Frage gleich zu beantworten. Das Nächste wäre das DLBCL, das wir für 2017 planen. Das ist im Grunde der nächste Entwicklungsschritt.

Vielen Dank, verehrter Bundesausschuss, für diese Diskussion. Aus unserer Sicht vielleicht noch kurz zusammengefasst: Wir hatten intensiv Mortalität diskutiert. Wir haben festgestellt, dass bei diesem chronischen Krankheitsbild mit vielen möglichen Folgetherapien ein Mortalitätsvorteil technisch schwer abzubilden ist. Umso mehr bitte ich Sie zu berücksichtigen, dass wir die erste Substanz haben, die im Vergleich zu Clb einen Mortalitätsvorteil nachgewiesen hat, der ist hoch signifikant. Der Mortalitätsvorteil, den wir im Vergleich zur maßgeblichen Vergleichstherapie Rituximab/Chlorambucil haben, ist gerade an der Signifikanzgrenze mit etwa einem Drittel Mortalitätsvorteil. Wir denken, deswegen trifft die Definition zu, dass der Vorteil derzeit nicht ausreichend belastbar ist, weil es die Datenlage nicht zulässt. Deshalb die Bitte, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hierfür anzuerkennen.

Im Bereich der Morbidität hatten wir die intensive Diskussion um die B-Symptomatik, die aus unserer Sicht wichtig und patientenrelevant ist. Wir hatten auch die Diskussion über progressionsfreies Überleben und die Remissionsrate jeweils im Kontext der therapiefreien Zeit. Auch hier bitten wir, die therapiefreie Zeit ganz speziell im Kontext progressionsfreies Überleben und Remission als patientenrelevant anzuerkennen und den beträchtlichen Zusatznutzen hier auszusprechen.

Zum Dritten noch einmal die Lebensqualität. Ich will klar signalisieren, unsere Firma hört die Signale dieses Hauses. Deswegen haben wir in der Entwicklung dieser hochqualitativen Studie bereits eine Rücklaufquote von 88 Prozent der Questionnaires. Wie Sie wissen, war die in früheren Verfahren zum Teil 60 Prozent, 50 Prozent usw., deshalb nicht anwendbar. Jetzt haben wir erste Daten. Wir haben auch Anhaltspunkte, wie etwas post Progress aussehen könnte. Aber die Lebensqualitätsmethodologie steckt in den Kinderschuhen, das darf man so sagen. Sie wissen vielleicht auch, dass wir selbst dazu publiziert haben und uns die Analysen des G-BA hierzu vollumfänglich angeschaut haben. Da reicht die Datenlage nicht aus, da müssen Instrumente erarbeitet werden. Das ist nicht trivial.

Von daher – das ist der letzte Kommentar – bitten wir Sie, die Qualität der Studie explizit anzuerkennen. Es ist eine Studie in einer Orphan-Indikation mit 800 Patienten, es ist eine Studie mit zwei Vergleichsarmen, wo der aktive Vergleichsarm, obwohl er damals noch nicht Therapiestandard war, proaktiv aufgenommen wurde und so ein – wie soll ich sagen – Vergleich mit dem starken Pferd ermöglicht wurde. Denn sonst macht man uns immer den Vorwurf: Ihr vergleicht euch nur gegen die

schwächsten Vergleichstherapien. Von daher denken wir, dass die Studie ganz klare Qualitätsmarker hat, und würden uns freuen, wenn Sie das entsprechend in Ihrer Beurteilung berücksichtigen können. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ruof. Wir machen nicht immer Vorwürfe, sondern nur manchmal, weil Sie sagten, wir machen ansonsten immer den Vorwurf, ihr vergleicht euch nur mit dem schwächsten Pferd. Ich glaube, es ist auch vernünftig, den Vergleich mit dem stärkeren Pferd zu fahren, weil es aus unserer Sicht auch der Therapiestandard ist.

Herzlichen Dank für diese Anhörung, für diese Erläuterungen, die Sie uns gegeben haben, die wir jetzt natürlich zu wägen haben. Danke, dass Sie kurz vor Weihnachten noch da waren. Wir wünschen Ihnen hoffentlich ein bisschen Ruhe. Wir bekommen am 23. noch zwei große Dossiers zur Vorprüfung und haben deshalb entsprechende Weihnachtsruhe und Weihnachtsfreude, denn auch Sie kennen da die Fristen. Damit Sie sich nicht allein gelassen fühlen, wenn Sie über Dossiererstellung und sonstige Dinge sprechen. Danke, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen schöne Weihnachtstage. Wir sehen uns im nächsten Jahr wieder.

Schluss der Anhörung: 11.17 Uhr