

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Idelalisib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2015
von 10.02 Uhr bis 11.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch
Frau Schmeding
Herr Dr. Krönig

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Frau Dr. Hübner

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Nitz
Herr Dr. Wilken

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Fleischmann
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldeter persönlicher Teilnehmer:

Herr Prof. Dr. Dreyling, Klinikum der Universität München

Angemeldete Teilnehmer für die **German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)**:

Herr Prof. Dr. Buske
Herr Prof. Dr. Hiddemann

Angemeldeter persönlicher Teilnehmer:

Herr Prof. Dr. Rummel, Universitätsklinik Gießen

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

Herr Dr. Flückiger
Herr Staab

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen beim G-BA zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung. Wir diskutieren heute auf der Basis einer Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2014. Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Ergebnis, dass in allen Subgruppen der Zusatznutzen nicht belegt sei. Das werden wir heute, bezogen auf die unterschiedlichen Anwendungsgebiete, zu diskutieren haben.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben: Gilead Sciences GmbH als Hersteller, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, DGHO, die GLSG, Professor Dr. Rummel, Professor Dr. Dreyling, Janssen-Cilag, Roche Pharma, Bayer Vital, Medac GmbH, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich begrüße heute hier – für das Protokoll muss ich Sie aufrufen – Herrn Kandlbinder – herzlichen Dank für die Mail heute Morgen, in anderer Sache, damit hier keine Irritationen aufkommen; die Nachricht, die Sie übermittelt haben, hat mich sehr gefreut –, Herrn Nowotsch, Frau Schmeding und Herrn Dr. Krönig von Gilead Sciences, Herrn Professor Ludwig und Frau Dr. Hübner von der AkdÄ, Herrn Nitz und Herrn Dr. Wilken vom BPI, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Erdmann von Medac, Herrn Dr. Fleischmann und Herrn Dr. Tomeczkowski von Janssen-Cilag – Herr Professor Dr. Dreyling ist nicht da –, Herrn Professor Dr. Buske und Herrn Professor Dr. Hiddemann von German Low Grade Lymphoma Study Group, Herrn Professor Dr. Rummel, Herrn Dr. Flückiger und Herrn Staab von Roche Pharma sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein. Dann haben wir Sie alle erfasst. Ich begrüße Sie ganz herzlich.

Der übliche verfahrenstechnische Hinweis: Wenn Sie sich zu Wort melden, bitte jeweils Namen, Unternehmen oder entsendende Institution nennen, damit wir das entsprechend protokollieren können, weil wir heute wie üblich Wortprotokoll führen.

Ich würde vorschlagen, dass wir versuchen, die Fragen bezogen auf die einzelnen Anwendungsgebiete ein Stück weit strukturiert zu diskutieren, weil es teilweise Überschneidungen gibt. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat gesagt, die differenzierte Betrachtung wäre jetzt weniger zielführend. Ich glaube aber schon, dass es ganz gut wäre, ein bisschen abgestuft zu diskutieren. Wir werden uns im Anwendungsgebiet 1 aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Frage zu beschäftigen haben: Wie ist hier die richtige ZVT zu definieren? Es sind im Stellungnahmeverfahren durchaus unterschiedliche Ansichten zutage getreten. AkdÄ, DGHO und GLSG haben da etwas differenzierte Betrachtungen angestellt. Dann müssen wir uns über die Sinnhaftigkeit von Rituximab mono als Komparator und Kombinationspartner unterhalten. Dann sollten wir uns über die Teilpopulation 1b unterhalten, für die Gilead eine neue, separate Analyse für Patienten vorgelegt hat. Dann sind noch kurz die Patientenzahlen anzusprechen. Im Anwendungsgebiet 2 interessiert mich besonders die Frage, was hier eigentlich in der klinischen Praxis als Best Supportive Care angezeigt ist. Dann sollten wir uns über die Fragestellung unterhalten, ob es möglich ist, von vorbehandelten auf nicht vorbehandelte Patienten zu extrapolieren. Auch hier sind wieder Patientenzahlen zu diskutieren. Im Anwendungsgebiet 3 ist die Frage zu stellen: Was könnten möglicherweise wirksame Therapieoptionen sein, was ist im Prinzip in diesem Bereich BSC? Dann haben wir uns mit der Frage zu beschäftigen,

ob ein Vergleich mit der letzten Vortherapie möglich ist. Dann will Gilead neue Analysen eines aktuellen Datenschnitts diskutieren. Auch hier stehen die Patientenzahlen am Rande wieder zur Diskussion.

Das sind die Punkte, die aus meiner Sicht unbedingt erörtert werden sollten. Das sollte jedoch keine abschließende Aufzählung sein. Vorschlag jetzt an Gilead, eine kurze Einführung zu dem zu machen, was Sie zur Dossierbewertung des IQWiG zu sagen haben. Auf dieser Basis würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte beginnen? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! In der heutigen mündlichen Anhörung geht es um den innovativen Wirkstoff Idelalisib und insbesondere um die Darstellung des Zusatznutzens, den dieser Wirkstoff mit sich bringt. Wir möchten natürlich sehr gerne auf alle Ihre Punkte eingehen, haben selbst auch eine Agenda gemacht, wo sich aber vermutlich alles subsumieren wird. Ich würde aber zu Beginn gerne einmal den Bogen spannen wollen, bis wir zur Beantwortung der Fragen kommen.

Idelalisib ist zugelassen für zwei Populationen, einmal für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie und einmal für die Population des follikulären Lymphoms. In beiden Indikationen ist es eine neue, innovative und hochwirksame Behandlungsoption. Man muss sich vorstellen, dass diese beiden Populationen schwerkranke Patienten darstellen, die praktisch keine Behandlungsoptionen mehr haben, die quasi austherapiert sind. Genau deshalb ergibt sich in beiden Populationen ein sehr hoher medizinischer Bedarf, den Idelalisib decken kann. Es durchbricht die altbekannten Gesetzmäßigkeiten im therapeutischen Gebiet, und zwar dadurch, dass Patienten in extrem hohem Maße auf diese Therapie ansprechen, sozusagen auf dieser Therapie funktionieren und nach der heutigen Datenlage das progressionsfreie Überleben auf einen Zeitraum bis zu 20 Monate ausgedehnt werden kann. Weitere Daten werden aufzeigen, dass es noch weitergehen wird. Zusätzlich steigt auch das Gesamtüberleben an.

Vor diesem Hintergrund, vor diesen Ergebnissen wurde zum Beispiel die Zulassungsstudie 116 vorzeitig beendet. Sie konnte aus ethischen Gründen nicht fortgeführt werden, weil die Effekte so dramatisch waren. Man hatte mit solchen Effekten in dieser Population überhaupt nicht gerechnet. Denn Gilead hatte für diese Studie Patienten akquiriert, die sich wirklich in der Praxis wiederfinden, und hat keine große Selektion vorgenommen, also wirklich die austherapierten Patienten genommen. Trotz dieser dramatischen Effekte, die sogar zum Studienabbruch geführt haben, die klinisch hochrelevant und für die Versorgung wichtig sind, hat das IQWiG leider auch hier keinen Zusatznutzen für Idelalisib bewerten können, und zwar vor dem Hintergrund, dass nach Angabe des IQWiG die Studien für die Nutzenbewertung nicht relevant gewesen seien. Insofern sind wir wieder konfrontiert mit formalen Anforderungen, die sich am System der Nutzenbewertung orientieren, die sehr hoch sind und uns vor die Herausforderung stellen, wie man bei einem solchen innovativen Wirkstoff den Zusatznutzen darstellen kann.

Was wir erleben, ist, dass Innovationen in der Größenordnung wie bei Idelalisib grundsätzlich eher unkonventionell zugelassen werden, und zwar deshalb, weil sie eben so dramatische Effekte aufzeigen und einen solchen Vorsprung in der Behandlung bestimmter Patientenpopulationen darstellen, dass beispielsweise die Zulassung schon auf Basis frühzeitig beendeter Studien erfolgt – wie unsere Zulassungsstudie; dramatische Effekte, die man da gesehen hat, haben zum Abbruch geführt –, zweitens auf Basis einarmiger Phase-II-Studien; ohne dass Vergleichsarme vorlagen, wird die Zulassung erteilt. Dann wird die Beendigung von Phase-III-Studien nicht abgewartet, weil die Effekte schon so deutlich sind, dass die Zulassungsbehörde zulassen kann. Es gibt auch noch beschleunigte Zulassungsverfahren. Dann werden auch noch Daten in weitere Populationen hineinextrapoliert, um noch einem größeren Anteil der betroffenen Patienten die Therapieoption anbieten zu können.

Daraus ergibt sich aus unserer Sicht per se die Innovation eines Wirkstoffs, wenn er auf Basis dieser Kriterien frühzeitig zugelassen wird.

Warum ist das alles so? Die Zulassungsbehörde agiert hier nicht fahrlässig, sondern die Zulassungsbehörde wägt deutlich zwischen Nutzen und Sicherheit für die Betroffenen ab, erkennt aber aufgrund der deutlichen Datenlage, dass man den Patienten eine solche Option nicht vorenthalten darf.

Genau vor diesem Punkt stehen wir hier mit Idelalisib: dramatische Effekte einerseits, formale Vorgaben andererseits. Das IQWiG kann einfach das nicht so bewerten. Deshalb liegt es hier an diesem Gremium, am G-BA, eine optimale Bewertung für Idelalisib sicherzustellen.

Wir haben deshalb aus unserer Sicht folgende Agendapunkte vorbereitet und werden die von Ihnen, Herr Hecken, mit aufnehmen. Ich nenne kurz unsere drei Punkte. Wir möchten Ihnen heute aufzeigen, dass die Zulassungsstudie 116 in der chronischen lymphatischen Leukämie sehr deutlich dazu geeignet ist, für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden, und sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care auch ableiten lässt. Zweitens. Die Bewertung der einarmigen Zulassungsstudie beim follikulären Lymphom ist ebenfalls geeignet, Zusatznutzen abzuleiten. Drittens. Es ist auch gerechtfertigt, bei CLL-Hochrisikopatienten alle verfügbaren Daten, auch wenn diese aus anderen Therapielinien heranzuziehen sind, zu nutzen, um den Zusatznutzen zu erkennen und zu bewerten.

Bevor wir nun aber in die Bewertung und in die Darstellung des Produktes gehen und auf die Fragen konkret eingehen, möchten wir ganz kurz einen Überblick über den Bewertungsstand geben, wie dieser Wirkstoff derzeit von anderen Institutionen gesehen wird. Diese Bewertungen sind auf der vorliegenden Evidenz entstanden.

Fangen wir mit den USA an. In den USA ist die hochangesehene American Society of Oncology 2014 zu einer Bewertung gekommen und hat den Fortschritt in ihrem Jahresreport zu Idelalisib und dem Wettbewerberwirkstoff Ibrutinib gleichermaßen so bezeichnet, dass diese beiden Wirkstoffe das Potenzial haben, langfristige Chemotherapien zu eliminieren. Hier sieht die Society einen ganz großen Fortschritt. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA und die europäische, EMA, sehen bei Idelalisib einen therapeutischen Durchbruch in der CLL, die zu erheblichen Verbesserungen der Patienten führt. Die amerikanische Behörde spricht bei Idelalisib sogar von einer Breakthrough-Therapie. Das vergibt die Behörde nur dann, wenn sich mit dem Wirkstoff die Denkweise über die Erkrankung und die Prognose fundamental verändert. Das hat Idelalisib dort erreicht. So kommt es, dass Idelalisib sofort nach Markteinführung im September letzten Jahres von der DGHO, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, in die Behandlungsleitlinie aufgenommen wurde, sofort nach Zulassung. Selbst die AkdÄ hat in ihrem Newsletter am 23. Dezember, den sie veröffentlicht hat, eine gute Wirksamkeit und bemerkenswerte Ergebnisse attestiert.

Zu Erstattungsbehörden noch einen Satz. Es gibt zwei Erstattungsbehörden, die nach der Zulassung sofort aktiv geworden sind. Das ist das französische HAS und das englische NICE, oder besser gesagt der englische NHS, National Health Service. Beide Institutionen haben das Produkt unabhängig von der derzeit noch laufenden Nutzenbewertung in den dortigen Ländern sofort in die Erstattung gegeben, in UK in den Cancer Drugs Fund und in Frankreich in das sogenannte ATU-Programm. Beide Präparate sind dort in der Bewertung und aufgrund des erheblichen Zusatznutzens, der hier gesehen wird, schon jetzt erstattungsfähig.

Das wollte ich als Bogen gespannt haben. Jetzt würde ich gerne an meinen Kollegen Dr. Holger Krönig weitergeben, der neben mir sitzt, der bei uns die Onkologie medizinisch verantwortet und zusätz-

lich Hämatologe und Onkologe ist. Er wird uns jetzt in die Besonderheiten des Wirkstoffs und die Fragen führen.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Was unterscheidet Idelalisib von den bisher verfügbaren Chemotherapien und CD20-Antikörpern, und was rechtfertigt letztendlich den Zusatznutzen für diese Substanz? Idelalisib weist einen völlig unterschiedlichen Wirkmechanismus auf, und zwar hemmt Idelalisib hochselektiv die PI3-Kinase im B-Zell-Signalweg. Das ist ein Schlüsselenzym im B-Zell-Signalweg bei hämatologischen B-Zell-Erkrankungen. Das ist von entscheidender Bedeutung, weil es sich bei der CLL und beim folliculären Lymphom um chronische Erkrankungen handelt, die immer wieder rezidivieren. Bis auf wenige Ausnahmen im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation kommt es dort nicht zu Heilungen, sondern diese Erkrankungen treten immer wieder auf. Das heißt, das Rezidiv ist vorgezeichnet. Es gibt eine Gesetzmäßigkeit unter den bisher vorhandenen Therapien. Es ist so, dass das Ansprechen mit der Therapielinie immer geringer wird. Das heißt, immer weniger Patienten sprechen auf die nächste Therapielinie an, und die Remission wird immer kürzer. Das heißt, die Gesetzmäßigkeit bei den bisherigen vorherigen Therapien heißt: immer weniger Ansprechen bei immer kürzerem Ansprechen pro Therapielinie. Diese Gesetzmäßigkeit wird durch Idelalisib bei Patienten durchbrochen, bei denen es bisher quasi keine Therapieoption mehr gab. Es konnten höhere Ansprechraten bei sehr langen Remissionsdauern gezeigt werden, die im Vergleich zu den Vortherapien besser waren und auch zu den Vergleichen, die sozusagen noch im experimentellen Setting übrig waren. Das resultiert in einem verlängerten Gesamtüberleben.

In der Zulassungsstudie, die Herr Kandlbinder eben schon genannt hat, die 312-0116, bei vorbehandelten CLL-Patienten, sind Patienten eingeschlossen worden, die als austherapiert galten. Warum? Erst einmal waren das sehr alte Patienten. Sie waren im Durchschnitt 72 Jahre alt. Die klassischen CLL-Studien, die großen Studien CLL8, CLL10, ja, auch die deutsche Studiengruppe, haben Patienten eingeschlossen, die im Durchschnitt 64, 65 Jahre alt sind. Das sind nicht die typischen CLL-Patienten. Die Erstdiagnose liegt bei ungefähr 71 Jahren. Was ist mit 71 Jahren? Da liegen zum Teil sehr große Komorbiditäten vor. Die kann man ebenfalls in einem Tool, der von der deutschen Studiengruppe entwickelt worden ist, mittels eines sogenannten CIRS-Score messen. Dieser CIRS-Score gibt Punkte für unterschiedliche Organsysteme. Je mehr Organsysteme und je deutlicher Organsysteme betroffen sind, desto mehr Punkte resultieren in diesem CIRS-Score. Man hat definiert, dass ein CIRS über 6 bedeutet, dass der Patient viele Komorbiditäten hat, es sozusagen ein fragiler Patient ist. Über 6 ist sozusagen die Grenze. In der Studie von Idelalisib, bei diesen 71 Jahre alten Patienten, hatten die Patienten durchschnittlich einen CIRS-Score von 8. Zusätzlich hatten 83 Prozent dieser Patienten noch eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion und die meisten auch noch eine eingeschränkte Knochenmarksreserve. Das heißt, die hatten alle im Durchschnitt drei Vortherapien bekommen, hatten also viel Chemotherapie und Antikörper gesehen, die wiederum zu einer Verschlechterung von Knochenmarksreserve und Nierenfunktion geführt haben. Zusätzlich hatte ungefähr die Hälfte der Patienten, 42 Prozent, ein sogenanntes Hochrisikoprofil, das heißt eine genetische Veränderung, Deletion 17p oder TP53-Mutation, die per se ein Ansprechen auf eine Therapie gerade in einer solchen Linie stark limitieren.

Diese Patienten mussten in eine klinisch randomisierte Studie gebracht werden, die auch ethisch vertretbar ist. Es ist schwer, einen Partner zu finden, einen Komparator zu finden. Chemotherapie kommt für diese Patienten aufgrund der eben genannten Begleitumstände nicht mehr infrage. Das heißt, es muss sich trotzdem um eine antineoplastische Therapie handeln, wo nur noch Antikörper zur Verfügung stehen, das Rituximab oder das Ofatumumab. Da hat man sich mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA zusammengesetzt und hat das beraten. Da ist ganz klar herausgekommen, dass Ritu-

ximab ein geeigneter Komparator und letztendlich Partner für Idelalisib darstellt, da es sowohl von den NCCN-Guidelines, inzwischen auch von den DGHO-Guidelines für diese Patienten empfohlen wird. Zum Zweiten ist es auch relevant, weil es keine Alternativen gibt. Der Behandlungsalltag sagt, Marktforschungsstudien, dass ungefähr 20 Prozent der Patienten mit Rituximab mono auf der dritten Linie behandelt werden, und es gibt keinen Standard mehr.

Wie wird das empfohlen? Es wird in einer intensivierten Dosierung empfohlen. Das heißt, dass man möglichst hoch hineingeht, um PFS und Ansprechen zu optimieren und das zusammen mit einer weiteren Supportivtherapie zu geben. Insofern stellt das Best Supportive Care im Sinne einer patientenindividuell optimierten Therapie dar.

Aufgrund der überragenden Wirksamkeitsergebnisse – Herr Kandlbinder hat es eben schon gesagt – und hochsignifikantem progressionsfreiem Überleben und guten Ansprechraten wurde diese Studie vorzeitig abgebrochen. Diese Effekte waren so nicht zu erwarten gewesen. Die europäische Zulassungsbehörde wertet diese Studienergebnisse deswegen als höchst relevant, vor allem weil sie konsistent über all diese Subgruppen hinweg gezeigt werden konnten, also genauso für die Patienten mit dieser Hochrisikokonstellation, 17p-deletierte Patienten, TP53-mutierte Patienten. Das macht es wirklich besonders. Noch einmal: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schreibt, dass für Idelalisib die Subgruppenanalysen des PFS bemerkenswert sind.

Genau diese bemerkenswerten Daten, wohlgemerkt: bei vorbehandelten Patienten, haben die Zulassungsbehörde dazu bewogen, das zusammen mit limitierten Daten aus einer einarmigen Phase-II-Studie bei nicht vortherapierten Patienten, auch wieder in Kombination mit Rituximab, heranzuziehen, um eine Zulassung für Hochrisikopatienten in der ersten Linie zu ermöglichen. Das war von uns so gar nicht beantragt worden.

Was man dazu vielleicht auch noch sagen sollte, ist, dass sowohl das Ansprechen als auch die progressionsfreie Zeit bei den vorbehandelten Patienten länger waren als in den publizierten Studien in der ersten Linie, zum Beispiel beim Rituximab-sc, die große CLL8-Studie von Herrn Hallek – dort sind auch Hochrisikopatienten in der ersten Linie eingeschlossen worden – oder in der Bendamustin-Rituximab-Erstlinien-Studie, auch von der deutschen Studiengruppe, diese CLL10; auch dort waren Patienten der ersten Linie eingeschlossen. Die hatten ein kürzeres und schlechteres Ansprechen als die Patienten in der vierten Linie in der Idelalisib-Studie.

Kommen wir noch zum follikulären Lymphom. Im Prinzip haben wir dort eine sehr ähnliche Situation, auch eine rezidivierende Erkrankung, wo es in der ersten und zweiten Linie Standards gibt. Ab der dritten Linie gibt es keine Therapiestandards mehr. Auch hier haben wir die Gesetzmäßigkeit der abnehmenden Remission, abnehmendes Ansprechen. Es gibt im Prinzip ab einem bestimmten Zeitpunkt keine Behandlungsoption mehr. Die beiden Klassiker in dieser Therapie sind Antikörper und alkylierende Substanzen. Hier hat Gilead eine Studie für Patienten aufgesetzt, die refraktär sind, die kein Ansprechen oder Ansprechen unter einem halben Jahr auf CD20-Antikörper und auf eine alkylierende Substanz haben, das heißt zum Beispiel auf Bendamustin oder Cyclophosphamid; das sind beides alkylierende Substanzen, das sind die beiden Hauptbestandteile in den unterschiedlichen Kombinationen, die bei dieser Erkrankung eingesetzt werden. Das heißt diese Patienten haben faktisch auf keine Therapie mehr angesprochen. Dieses Dilemma zeigt sich auch in der Studie selber. Wenn Sie sich nämlich die 125 Patienten ansehen, die in dieser einarmigen Studie eingeschlossen worden sind, sehen Sie, dass es 47 unterschiedliche Vortherapien in der letzten Linie vor Studieneinschluss gegeben hat. Das zeigt die Ausweglosigkeit in dieser Situation für die Patienten.

Dieses heterogene Vorgehen und die wahrscheinlich ungenügende oder fehlende Wirksamkeit der bisher eingesetzten Therapien verdeutlichen den dringenden Bedarf an neuen Behandlungsoptionen

für diese schwerkranken Patienten. Das ist auch der Grund, warum die Zulassungsbehörde explizit diese einarmige Studie genehmigt hat und auch die Zulassung bereits auf der einarmigen Studie basiert hat, ohne auf die Ergebnisse der bereits laufenden Phase-III-Studien zu warten.

Unter anderem stützt sich die Zulassung auf den Vergleich des progressionsfreien Überlebens unter Idelalisib gegenüber der Vortherapie. Das ist ein Vergleich, der gemäß der Anti-Cancer-Guideline der europäischen Zulassungsbehörde nur dann vom Hersteller gefordert wird, wenn dramatische Effekte vorliegen. Die will ich Ihnen kurz aufzeigen. Im Median betrug das progressionsfreie Überleben unter Idelalisib nach vier Vortherapien 11 Monate gegenüber 5,1 Monaten mit der Vortherapie. Die Ansprechrate lag mit 54 Prozent gegenüber 36 Prozent unter der Vortherapie ebenfalls deutlich höher. Wenn man jetzt wieder berücksichtigt, dass die progressionsfreie Zeit und auch das Ansprechen von jeder Linie immer geringer wird, sieht man auch hier wieder den Durchbruch dieser Therapie, dass sozusagen die Gesetzmäßigkeit – Abnahme der Remission, Abnahme des Ansprechens – durchbrochen wird, in diesem Fall PFS verdoppelt wird. Das heißt, diese Kurve nach unten geht wieder hinauf.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass mit Idelalisib sowohl nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte CLL-Patienten und auch intensiv vorbehandelte Follikuläre-Lymphom-Patienten eingeschlossen worden sind, für die es im Grunde keine Behandlungsoption mehr gab und für die dramatische Effekte gezeigt werden konnten. Vor dem Hintergrund, dass es sich hierbei um ein seltenes Leiden handelt mit einem hohen ungedeckten Bedarf, wurde die Zulassung für Idelalisib auf der Basis der bestmöglichen vorliegenden Evidenz erteilt. Das heißt, es wurde keine Notwendigkeit gesehen, auf die Ergebnisse weiterer Daten aus laufenden Phase-III-Studien zu warten.

Nach Ansicht von Gilead ist die vorgelegte Evidenz ausreichend und geeignet, um den Nutzen und insbesondere den Zusatznutzen von Idelalisib zu belegen. Denn Idelalisib durchbricht die Gesetzmäßigkeit, dass Patienten mit jeder weiteren Therapie schlechter und kürzer auf die Therapie ansprechen.

Im Weiteren würde ich gerne die drei Themen adressieren, die Herr Kandlbinder eben schon genannt hat, und auch auf die Punkte, die Sie, Herr Hecken, eingangs genannt haben, eingehen.

Erstens. Die Zulassungsstudie 116 zur vorbehandelten CLL ist geeignet, den Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care zu belegen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 24 Monaten einen Progress hatten, das heißt refraktäre Patienten und früh rezidivierende Patienten. Mit dem Einschluss der Patienten in die Studie wurde sichergestellt, dass Rituximab mono für diese Patienten eine geeignete Therapie darstellt. Zusammen mit der Gabe weiterer Begleittherapien, die in dieser Studie explizit erlaubt und erwünscht waren, wurde insofern Best Supportive Care im Sinne einer patientenindividuell optimierten Therapie in der Studie adäquat umgesetzt.

Zweitens. Im Anwendungsgebiet des doppelrefraktären follikulären Lymphoms ist es richtig und die einzige Möglichkeit, vergleichende Daten zur Vortherapie darzustellen und auch deskriptive Daten von anderen experimentellen Therapien in dieser Situation heranzuziehen. Es handelt sich hier um ein sehr kleines Anwendungsgebiet mit sehr kleinen Patientenzahlen ohne Behandlungsempfehlungen und ohne Therapiestandards. In der Zulassungsstudie wurde ein solch schwer erkranktes doppelrefraktäres Patientenkollektiv erstmals systematisch in einer klinischen Studie untersucht.

Drittens. CLL-Hochrisikopatienten, also die Patienten mit den genetischen Risikofaktoren, sprechen nicht oder nur sehr schlecht auf bisher verfügbare Therapien an. Die Überlebenszeit ist kurz, und der medizinische Bedarf ist groß. Deshalb rechtfertigt es das Heranziehen aller verfügbaren Daten zu den Hochrisikopatienten unabhängig von der Therapielinie zur Ableitung des Zusatznutzens. Auch ein de-

skriptiver Vergleich mit anderen Wirkstoffen liefert hier weitere Erkenntnisse zur Aktivität von Idelalisib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Krönig und Herr Kandlbinder. Sie hatten mehrere Referenzadressen zu Beginn Ihrer Ausführungen genannt, die hochangesehene US-Krebsgesellschaft, die FDA, die EMA, dann den National Health Service. Sie hatten unter anderem auch die DGHO und die AkdÄ genannt. Die DGHO hat, unmittelbar nachdem Ihr Produkt auf den Markt kam, die Leitlinien angepasst. Die AkdÄ soll in einem eilig publizierten Newsletter eine positive Einschätzung abgegeben haben. Nun haben wir DGHO und AkdÄ hier. Insofern wäre mein Anliegen, dass zunächst, bevor wir in die Fragerunde gehen, die AkdÄ, Herr Ludwig oder Frau Hübner, und dann die DGHO, Herr Wörmann, ihre Einschätzungen abgeben. Wenn ich das richtig sehe, hat die AkdÄ zum einen im Anwendungsgebiet 1 die Unterteilung in vier Teilpopulationen als nicht adäquat angesehen. Sie kommen in ihrer Bewertung dazu, dass sie nur für das Anwendungsgebiet 2 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sehen. Im Anwendungsgebiet 3 sehen sie aufgrund der fehlenden Evidenz keinen Zusatznutzen, was erstaunlich ist, weil es einen Widerspruch gibt zwischen der Stellungnahme der AkdÄ und der der DGHO. Die AkdÄ weist darauf hin, dass die FDA auf schwerwiegende, teilweise sogar tödlich verlaufende Nebenwirkungen unter der Therapie hingewiesen habe, während die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sagt, die Nebenwirkungen seien gut überwachbar und beherrschbar. Die DGHO kommt im Prinzip beim Anwendungsgebiet 1 und 2 zu dem Ergebnis, dass eine zuverlässige Quantifizierung des Zusatznutzens zum jetzigen Zeitpunkt vor allem aufgrund von Diskrepanzen zwischen den vorliegenden Studiendaten, der Zulassung und den Vergleichskriterien des G-BA nicht möglich wäre, und sieht im Anwendungsgebiet 3 bei mehr als 50 Prozent der Patienten eine Remission, sagt aber gleichwohl, dass der Zusatznutzen auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht zuverlässig quantifiziert werden kann. – Das ist ein bisschen weniger als das, was eben vom pharmazeutischen Unternehmer vorgetragen worden ist. Deshalb wäre mein Anliegen, damit wir das zusammen diskutieren können, wenn vielleicht Herr Ludwig oder Frau Hübner und dann Herr Wörmann etwas sagen könnten. – Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich würde ganz gerne zwei Vorbemerkungen machen. Die erste Vorbemerkung betrifft einen peinlichen Fehler, der uns unterlaufen ist, Gott sei Dank das erste Mal. Im Fazit sollte „1b“ anstelle von „2“ stehen. Es steht „2“ da, und es sollte „1b“ stehen. Das ist ein Fehler, der ein bisschen dem Zeitdruck geschuldet ist, unter dem diese Stellungnahmen von uns erstellt werden. Ich muss mich ausdrücklich dafür entschuldigen. Das heißt, wir sehen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Subgruppe 1b und nicht für 2. Das macht auch Sinn, weil die Gruppe 2 in der klinischen Studie gar nicht untersucht wurde und wir keine Aussage dazu treffen können.

Die zweite Vorbemerkung. Ich freue mich natürlich immer, wenn für unser Produkt Werbung gemacht wird, Herr Krönig, in diesem Fall *Neue Arzneimittel*. Das ist für mich Premiere gewesen. Trotzdem war die Darstellung ein bisschen selektiv – wenn ich das anmerken darf. Wir haben gesagt, wir sehen es als eine gut wirksame Therapieoption für eine Untergruppe, nämlich die mit ungünstigen zytogenetischen Merkmalen und Vorbehandlung, und haben ansonsten auch in unserem Produkt *Neue Arzneimittel* auf die Probleme hingewiesen, die wir ausführlicher in unserer Stellungnahme dargestellt haben. Das würde ich gerne kurz beginnen, und Frau Dr. Hübner wird etwas zu Nebenwirkungen und Lebensqualität sagen.

Ich glaube, jeder Hämatologe freut sich, wenn er eine neue Wirkstoffklasse bekommt. In diesem Fall ist es sicherlich eine sehr interessante Wirkstoffklasse. Das ist vom Hersteller ausführlich dargestellt

worden. Das sehe ich ganz genauso. Aber gleichzeitig sind wir natürlich für die Verordnung im Alltag auf einigermaßen fundierte Daten angewiesen. Gerade das kritisieren wir in unserer Stellungnahme.

Ich fange an mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir glauben, dass die Subgruppen 1a bis 1c extrem heterogen sind. Ich werde hierauf nicht eingehen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie – ich darf sagen, wir haben fünf Experten einbezogen, die alle über eine mehr als 20-jährige Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung verfügen; die sehen es genauso – ist aus unserer Sicht für die Untergruppen 1b und 1d nicht die Best Supportive Care, sondern die patientenindividuell optimierte Therapie. Es tauchten viel die Begriffe „austherapiert“ und „ausweglose Patienten“ auf. Ich darf nur daran erinnern, dass in der Zulassungsstudie ein Drittel einen Karnofsky-Index von über 90 Prozent hatten und 76 Prozent über 80 Prozent. Das sind also keineswegs Patienten, die man nicht mit anderen Therapieoptionen behandeln kann.

Unsere konkreten Kritikpunkte beziehen sich einmal auf die Einschlusskriterien. Wir glauben, dass der CIRS – das haben wir sehr ausführlich dargestellt – wenig geeignet ist, diese Population zu identifizieren. Der Wert ≥ 6 wird von wenigen Krankheitsbildern erreicht. Patienten, die diesen CIRS von ≥ 6 haben, sind durchaus geeignet für andere Therapien, die laut Leitlinien reichlich zur Verfügung stehen. – Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt. Das Design der Studie – da gebe ich Ihnen natürlich recht, und da liegt die Schuld wahrscheinlich weniger beim Hersteller als bei der europäischen Zulassungsbehörde, der EMA, und bei der FDA – halten wir für nicht akzeptabel. Wir glauben nicht, dass eine Rituximab-Monotherapie in dieser Studie ein geeigneter Vergleichsarm ist. Ich glaube allerdings auch nicht, dass Marktforschungsanalysen für die Auswahl eines Vergleichsarms richtungsweisend sein sollten. Ich glaube, wir sollten uns da auf die vorhandene Evidenz aus anderen Studien stützen. Das – das wissen alle hier im Raum – hat dazu geführt, dass Rituximab in Europa bisher keine Zulassung als Monotherapie hat. Ein Patientenkollektiv, das zu weit über 90 Prozent mit Rituximab vorbehandelt ist und darunter refraktär war oder rezidierte, ist mit einer Monotherapie mit Rituximab nicht gut behandelt. Das haben wir aber ausführlich dargestellt.

Wir glauben auch, dass es eine Vielzahl offener Fragen gibt. Deswegen sind wir besorgt über die Zunahme der beschleunigten Zulassung gerade für onkologische Wirkstoffe oder der Breakthrough Designation in den USA, weil keineswegs garantiert ist, dass diese offenen Fragen in einem vernünftigen Zeitraum durch weitere Studien so schnell beantwortet werden, dass wir für unsere tägliche Praxis daraus die entsprechenden Schlüsse ziehen können.

Vor diesem Hintergrund sind wir mit Ausnahme von 1b, wo wir glauben, dass es eine Untergruppe gibt, auf die wir auch in den *Neuen Arzneimitteln* hinweisen, nämlich Patienten, die entweder vorbehandelt sind und dann rezidiert sind und zytogenetisch ungünstige Aberrationen haben, nicht überzeugt, dass derzeit der Zusatznutzen belegt ist.

Ich würde gerne zunächst an Frau Hübner übergeben, dass sie sich zur Frage der Nebenwirkungen und der Lebensqualität, die bei diesem Kollektiv – das Durchschnittsalter haben wir gehört, 71 Jahre –, Patienten, die eine Vielzahl von Komorbiditäten haben, eine Vielzahl anderer Medikamente bekommen und dementsprechend für ein Arzneimittel, das Interaktionen aufweist, sehr vulnerabel ist, aus Sicht der AkdÄ kurz äußert.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich glaube, das Wesentliche ist gerade schon zusammengefasst worden. Wir haben einen fraglichen Nutzen bei einem unzweifelhaft absolut neuen Wirkprinzip. Die Frage ist: Was wissen wir über den möglichen Schaden bei den Patienten? Sie haben es ausgeführt: Intendiert ist eine Patientengruppe, die tatsächlich mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung ohne alternative

onkologische Therapie dasteht. Was mir in der Studie fehlt, ist ein Kontrollarm, bei dem eine wirklich gute Palliativmedizin getestet wurde. Denn wir wissen, dass die häufig lebensverlängernd wirkt. Das ist mittlerweile in verschiedenen Settings nachgewiesen. Es wäre zumindest ein denkbarer Kontrollarm.

Der zweite Punkt ist tatsächlich: Ist die Gruppe, die hier in der Studie präsentiert wird, wirklich das, was jetzt kolportiert wird, also weit fortgeschrittene, sehr fragile Patienten? Nach den Daten dort eher nicht, wie Herr Ludwig das schon ausgeführt hat. Gehen wir aber einmal davon aus, dass diese Patienten tatsächlich behandelt werden. Dann bedeutet das für uns, dass wir uns sehr wohl um die Nebenwirkungen kümmern müssen. Da ist bei der FDA einiges sehr Substanzielles auch mit tödlichen Verläufen zu finden, was sicherlich bei einer hoch vulnerablen Patientengruppe sehr viel schwerer ins Gewicht fällt, als wenn ich relativ fitte Patienten nehme, die das aushalten und wo ich früh genug auf die Bremse treten kann.

Ein weiterer Punkt ist: Wenn ich dieses weit fortgeschrittene Patientengut habe, dann haben die ihre Komorbiditäten. Es ist dem Paper nicht so ganz zu entnehmen, wie es dort verteilt war. Aber wir müssen davon ausgehen, dass der durchschnittliche über 70-Jährige in Deutschland sieben bis acht weitere Medikamente einnimmt. Wenn man sieht, dass das Medikament über eine Enzymgruppe metabolisiert wird, die fast auch für die Metabolisierung aller dieser gängigen anderen Medikamente zuständig ist, die ich bei diesen Patienten aber nicht einfach absetzen kann, dann müssen wir damit rechnen, dass im realen Einsatz völlig andere Wechselwirkungen und damit Nebenwirkungen auftreten. Hier wissen wir wenig.

Hinzu kommt, dass zumindest nach der Publikation zu dem Zeitpunkt, wo die Auswertung stattfand, die meisten Patienten erst wenige Wochen behandelt waren. Das heißt, wir wissen nicht, was langfristig ist. Aber den FDA-Unterlagen ist zu entnehmen, dass ein Großteil der schwerwiegenden Nebenwirkungen erst in der langfristigen Anwendung kommt. Somit haben wir es auch hier mit einer Blackbox zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Erläuterungen. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Gelegenheit, uns kurz zu äußern. – Ich glaube, dass wir es relativ übersichtlich gestalten können. Wir haben hier eine Substanz, die eine Remissionsratenverbesserung hat, die Sie hier noch nicht gesehen haben. In den letzten vier Jahren, die ich überschaue, ist ein Sprung von 12 oder 15 auf 75 Prozent noch nicht verhandelt worden. Das betrifft auch das progressionsfreie Überleben. Hazard Ratio bei Remissionsraten und bei progressionsfreiem Überleben von Werten um 0,2 sind, glaube ich, hier noch nicht gewesen. Das nächste Präparat, das dies liefert, ist Ibrutinib. Da haben Sie gerade das Stellungnahmeverfahren gehabt. Das ist schon spektakulär. Ich glaube, die Aufgabe, die wir hier sehen, ist: Wie können wir vermitteln, auch messbar, berechenbar vermitteln, dass das wirklich ein Vorteil ist und nicht nur so aussieht, wie wir es erleben?

Ich würde mich gerne – das haben wir in der Stellungnahme gesagt – auf Patienten mit refraktärer CLL konzentrieren, auf Patienten, die keine Chemoimmuntherapie bekommen können, und auf Patienten mit Deletion 17p. Die anderen würde ich nicht intensiv diskutieren. Da gibt es Alternativen. Da würden wir dieses Präparat nicht einsetzen.

Das erste Problem ist, glaube ich, ein hausgemachtes. Das muss ich Ihnen jetzt leider sagen. Herr Ludwig hat es schon geäußert. Ich glaube, dass die ZVT nicht perfekt festgelegt worden ist. Best Supportive Care ist nicht gleich patientenindividuell optimierte Therapie. Das ist eine Steilvorlage für die, die sich in Behörden das auf den Buchstaben genau anschauen. Sie haben geschrieben, das ist

nicht so. Wir wissen, dass es nicht so ist. Dann kann man zwar sagen, Rituximab ist nicht schlechter als Best Supportive Care, aber eigentlich ist Rituximab mehr als Best Supportive Care. Bei Autoimmunphänomenen ist es eine Standardtherapie. Das klinische Bild verbessert sich. Es ist mehr als rein Best Supportive Care. Ich glaube, das muss korrigiert werden.

Der zweite formale Punkt ist: Ich glaube, Sie müssen sehen, dass Sie die drei Substanzen, die wir jetzt haben – das Obinutuzumab haben Sie gerade bewertet, das Ibrutinib ist im Stellungnahmeverfahren und Idelalisib –, unter einen Hut bekommen. Es gibt keine Head-to-Head-Vergleiche. Wir haben uns bei der DGHO entschieden, alle drei als mögliche Optionen aufzuführen, weil es im Moment keine vergleichenden Studien gibt und wir nicht wissen, wer besser darauf anspricht. Unglücklicherweise sind zwei dieser Verfahren im Orphan-Drug-Status und eines nicht. Idelalisib hat es nicht. Trotzdem muss ein etwa gleiches Bewertungsverfahren dabei herauskommen.

Mein Vorschlag wäre, so etwas wie ein Addendum hinzubekommen. Ich glaube, dass die ZVT korrigiert werden muss. Man sollte sich auf die Patienten konzentrieren, die ich gerade definiert habe, die wirklich krank sind.

Bezüglich der Nebenwirkungen: Studiendaten und FDA sind das eine. Sie haben heute ein ganz ungewöhnliches Panel an Experten, die wahrscheinlich in Deutschland die meisten Patienten aus den Unikliniken München, Ulm, Charité, Gießen behandelt haben. Über Nebenwirkungen können wir uns direkt beraten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Ich schaue in die Runde: Bänke, IQWiG, Fragen zu dem, was wir bis jetzt gehört haben? – Bitte schön, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe eine Frage. Die Rituximab-Second-Line-Therapie ist off label, aber wohl Standard. Sehen Sie das auch so? Machen Sie das in den Kliniken? Ist das üblich?

Das Zweite. Wenn ich den CIRS-6 so ansetze, kritisieren Sie, Herr Ludwig, dass das sehr niedrig gewählt ist. Aber auf der anderen Seite entstehen die möglichen Nebenwirkungen aus Komorbiditäten, möglicherweise mit dem Cytochrom-Verstoffwechslungsweg. Damit könnte man leben, wenn man weiß, dass das ein Problem ist, und die Dosis der Begleitmedikation einfach anpasst. Ist diese Wahl, ist dieses CIRS-6 vielleicht deswegen so, damit man weniger Komorbiditäten dabei hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Herr Wörmann hat es angedeutet, heute sitzen viele Experten hier. Ich äußere mich einmal für meine Klinik. In dieser Situation ist Rituximab-Monotherapie bei der CLL definitiv nicht Standard, in keiner Weise. Dafür gibt es aus meiner Sicht sehr gute Gründe. Rituximab hat eine lange bewegte Geschichte hinter sich. Bei der CLL ist es letztlich erst in der Kombination mit FCR, also Fludarabin-Cyclophosphamid, zum Standardmedikament geworden, aber nicht als Monotherapie bei über 90 Prozent vorbehandelten Patienten mit Rituximab. Ich hoffe und gehe davon aus, dass es die Kollegen auch so sehen.

Die zweite Frage mit dem CIRS: Das ist ja ein Problem. Es gab drei, es gab den CIRS, es gab das Kreatinin und die Myelotoxizität. Alle drei Kriterien sind aus der klinischen Praxis heraus nach meinem Dafürhalten nicht geeignet, um eine Population zu identifizieren, die nicht mit anderen Therapiemöglichkeiten, -optionen in der Zulassungsstudie noch hätten behandelt werden können. Das heißt, ich glaube, dass die Einschlusskriterien dort sehr liberal gewählt wurden. Dann muss man natürlich noch wissen, dass eine Vielzahl von Zentren beteiligt war. Wenn man sich die Heterogenität der Entscheidungen vorstellt, die auch Marktforschungsuntersuchungen gezeigt haben, sowohl beim follikulären

Lymphom als auch bei der CLL, kann man davon ausgehen, dass natürlich eine subjektive Note sehr stark bei der Frage eine Rolle gespielt hat: Ist dieser Patient refrakträr oder früh rezidiert und kann nur im Rahmen dieser Studie behandelt werden, oder gibt es für ihn nicht auch andere Therapieoptionen? Ich zumindest kann weder bei der Studie zu CLL noch zu follikulärem Lymphom ausschließen, dass dort sehr willkürliche Entscheidungen getroffen wurden, welche Patienten am Ende in der Studie behandelt wurden und welche nicht.

Ihre Frage aus meiner Sicht klar beantwortet: Weder CIRS noch diese beiden anderen Kriterien sind ausreichend, um zu sagen: Dieser Patient hätte nicht durchaus auch eine andere im weitesten Sinne, wie es hier definiert war, antineoplastische Therapie erhalten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hiddemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hiddemann (GLSG): Zu der Frage, ob Rituximab Standardtherapie in der von Ihnen geschilderten Situation ist, muss ich ganz klar in Übereinstimmung mit Herrn Ludwig sagen: sicher nicht. Die Frage ist nur: Was ist Standard? Ich glaube, es gibt für diese Situation keinen Standard, sondern es gibt eine individualisierte Therapie. Wenn man sich überlegt: Was habe ich für Optionen?, dann kann das Chlorambucil sein, das kann Fludarabin sein, das kann Bendamustin sein, je nachdem, was der Patient vorher bekommen hat. Auf jeden Fall wird es eine Therapie sein, die durchaus Nebenwirkungen mit sich bringt, oder es ist tatsächlich Best Supportive Care in dem Sinne, dass man lediglich Komplikationen behandelt. Es ist eine sehr heterogene Ausgangslage.

Wenn man das akzeptiert und anschaut, welche Ergebnisse Idelalisib in dieser Situation, bei diesen Patienten gebracht hat, dann kann ich mich nur dem Votum von Herrn Wörmann anschließen: Die Daten sind schon sehr überzeugend in Bezug auf die Ansprechrate und auch auf die Dauer des Ansprechens bei diesen Patienten. Ich kann die Bemerkung von Frau Hübner nicht ganz nachvollziehen, dass es massive Nebenwirkungen unter der Therapie mit Idelalisib geben soll, die in nennenswertem Umfang auftreten. Wir haben selber begrenzte Erfahrungen mit der Substanz. Die Hauptnebenwirkung ist das spätere Eintreten von Diarrhö, es gibt natürlich auch eine gewisse Beeinträchtigung der Hämatopoese, aber sonstige weitere, schwere, der Substanz unmittelbar zuzuordnende Nebenwirkungen haben wir selber nicht gesehen. Es ist bei dieser Patientengruppe sehr schwer, dazwischen zu differenzieren, weil eine CLL, die weit fortgeschritten ist, eine Krankheit ist, die voller Komplikationsmöglichkeiten ist, seien es schwere Infektionen, Blutungen, was auch immer. Ich denke, dass die Sorge, dass man Nebenwirkungen noch nicht gut abschätzen kann, die gravierend sein sollen, gerade im Hinblick auf die Patientengruppe, über die wir hier reden, eher hintanzustellen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hiddemann. – Jetzt hat sich Herr Professor Rummel gemeldet. – Ich erwähne für das Protokoll, dass Herr Professor Dreyling um 10.17 Uhr gekommen ist, damit wir das entsprechend vermerkt haben. – Bitte schön, Herr Professor Rummel.

Herr Prof. Dr. Rummel (Uniklinik Gießen): Ich spreche auch für die Studiengruppe indolente Lymphome, die StIL, in Deutschland. Bei CLL würde ich gerne die Bemerkung von Herrn Wörmann verstärken. Immerhin ist Rituximab eine Therapie, auch wenn sie in Deutschland in dieser Situation nicht zum Standard gehört. Aber wie Herr Hiddemann sagt: Letztendlich gibt es keinen guten definierten Standard in dieser klinischen Situation. Rituximab ist immerhin in dieser Situation nicht sehr toxisch, hat aber eine gewisse Wirksamkeit. Deswegen glaube ich – was Herr Wörmann gesagt hat, ist wichtig –, es ist mindestens Best Supportive Care, wenn man wenigstens Rituximab macht.

Das andere, was mir am Herzen liegt – diese Bemerkung ist mir auch in den Kopf gekommen –, ist, dass bei der Gruppe mit follikulärem Lymphom, die besonders fragil ist, Todesfälle berichtet werden. Das ist sehr schwerwiegend in der Interpretation. Ich sehe das anders. In der Situation, in der Patienten im Median vier Therapien haben, selbst wenn sie noch einen guten Allgemeinzustand haben, aber auf die Therapie nicht mehr ansprechen, ist jede weitere Therapie, die sie machen, mit Nebenwirkungen, auch tödlichen Komplikationen, assoziiert. Insofern sehe ich es nicht als etwas außergewöhnlich Negatives, dass bei einer so refraktären Patientengruppe wie die mit follikulärem Lymphom auch Todesfälle aufgetreten sind, aber andererseits finde ich eine 57-prozentige Ansprechrate, wenn die vorherigen Therapien alle nicht mehr gewirkt haben, sehr eindrucksvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Krönig, bitte.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Ich wollte zwei Punkte, die gerade angeführt worden sind, aufgreifen. Das eine ist Rituximab als Vergleichsarm, das Zweite waren die Nebenwirkungen. Weil Herr Rummel gerade noch bei den Nebenwirkungen war: Es ist so, dass das Label in den USA eine sogenannte Black Box Warning hat. Das ist zum Ersten keine Besonderheit bei onkologischen Produkten bei der FDA. Auch Rituximab zum Beispiel hat eine Black Box Warning bei der Zulassung bekommen. Es ist so, dass diese sogenannten fatalen Ereignisse unter 1 Prozent waren, dass man die zum Teil nicht richtig zuordnen kann. Wir wissen zum Beispiel, einmal steht drin: fatales Ereignis durch Darmperforation. Wir wissen inzwischen, dass dieser Patient mehrere andere Tumore, auch im Bereich des Darms, hatte. Es ist so, bei dieser stark vortherapierten kranken Patientenpopulation, bei diesen wenigsten Patienten – wir reden von 125 Patienten bei dem follikulären Lymphom und von 220 Patienten in der Phase III bei der CLL –, ist es schwer, diese Ereignisse genau zuzuordnen oder zu rechtfertigen, wenn es um die Diskussion mit der FDA geht. Das heißt, bei uns hat es keine große Verwunderung gegeben, dass diese Gruppe die Black Box Warning bekommen hat. Zudem muss man sagen, dass die EMA dem nicht gefolgt ist. Wir in Europa haben keinen solchen Warnhinweis. Es ist durchaus anders beurteilt worden.

Das Zweite betrifft Interaktionen usw. Es gibt keine Kontraindikation in der Zulassung für dieses Medikament. Das heißt, es gibt sozusagen Hinweise, dass man mit der Dosierung – so wie Sie es auch schon gesagt haben – Anpassungen machen muss, aber es gibt keine Kontraindikation für Idelalisib. Ich denke, das ist auch noch ein wichtiger Punkt.

Was auch noch ein wichtiger Punkt ist, nochmals: wenige Patienten. Es müssen mehr Daten erhoben werden für diese Patienten. Es ist eine frühe Zulassung aufgrund der guten Daten, aber die Daten sind letztendlich noch nicht so reif. Deshalb werden global weitere Studien durchgeführt. Auch in Deutschland wird eine nicht interventionelle Safety Study, eine PASS, mit 300 Patienten durchgeführt, mehr, als wir in den Zulassungsstudien hatten. Da werden wir Erkenntnisse über weitere Daten bekommen.

Das Zweite zu Rituximab als Vergleichsarm. Da ist die Frage zu stellen: Was ist ein guter Vergleichsarm für diese Therapie bei diesen vortherapierten Patienten? Vorhin kam: Chlorambucil zum Beispiel. Wir wissen, dass Chlorambucil bei diesen Patienten wahrscheinlich in der Vortherapie schon häufiger eingesetzt worden ist, also alkylierende Substanzen. Das heißt, das Ansprechen ist schon deutlich reduziert, bei einer sehr hohen Hämatotoxizität.

Die Infektionsrate: Bei einer Second-Line-Studie waren 47 Prozent Infektionsrate Grad III/IV, 26 Prozent Grad III/IV Neutropenie. Das heißt, sind alle diese Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden sind, wirklich geeignet, diese Therapie zu bekommen? Man hat gesagt, wir wollen eine Therapie, die die Hämatotoxizität, also die Chemotherapie Nebenwirkungen, nicht hat, das sind Antikörper.

Ob wir Ofatumumab oder Rituximab nehmen, die sind beide nicht zugelassen. Als die Studie designt wurde, war auch Ofatumumab nicht zugelassen. Was auch noch zu berücksichtigen ist: Wir haben über Ibrutinib schon gesprochen; da ist der Vergleichsarm Ofatumumab. Ofatumumab ist nur für Alemtuzumab-refraktäre Patienten – Alemtuzumab ist ein Medikament, das bei uns auch nicht zugelassen ist – und für Fludarabin-refraktäre Patienten zugelassen, das heißt, für eine ganz kleine Patientenpopulation, die sozusagen nur einen Bruchteil unserer Patientenpopulation und im Übrigen auch der Ibrutinab-Population darstellt. Das heißt, es gibt in diesem Setting keinen Standard, keine zugelassene Therapie. Ich denke, das sollte man einfach berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Vielleicht passt meine Frage jetzt ganz gut. Professor Ludwig von der AkdÄ sprach von Lebensqualitätsdaten. Vielleicht in Ergänzung zu den Nebenwirkungen: Können Sie noch etwas zu den Daten zur Lebensqualität sagen, die Sie erhoben haben? Ein sekundärer Endpunkt war das ja. Und können Sie noch etwas zur Karnofsky-Einteilung sagen? Haben Sie auch den ECOG verwendet?

Frau Schmeding (Gilead Sciences): Zur Frage der Lebensqualität. Wir haben generische und spezifische Fragebogen mitlaufen lassen, den EQ-5D und den FACT-Lym bzw. den FACT-Leu für die leukämiespezifischen Fragen und die lymphomspezifischen Fragen. Das heißt, diese Fragebogen setzen sich zusammen aus einem FACT-G, der allgemein generelle Fragen abdeckt, und jeweils etwas zu den spezifischen Dingen. Für die CLL, also bei der Zulassungsstudie 116, konnte man für das funktionelle Wohlbefinden auch positive Ergebnisse feststellen. Insgesamt lässt sich über die Lebensqualität sagen, dass sich diese nicht verschlechtert hat. Das heißt, wir haben ein gleichbleibendes Bild, was bei diesen Patienten positiv zu werten ist, die insgesamt bereits schwerkrank sind. Was den ECOG anbetrifft, den haben wir nicht erfasst. Wir haben nur den Karnofsky-Performance-Scale, der sich aber in einen ECOG transformieren lässt.

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

Frau Dr. Wieseler: So wie ich die Diskussion bisher verstehe, sehen die Fachgesellschaften den Stellenwert dieses Präparats unter der aktuellen Datenlage und einen potenziellen Zusatznutzen in einer eng begrenzten Patientenpopulation. In der Situation, in der wir jetzt sind, können wir aus den vorliegenden Daten diese Population beschreiben und damit auch den Zusatznutzen beschreiben. Herr Ludwig hat darauf hingewiesen, dass die Studie 116 eher nicht so schwer erkrankte Patienten einschließt; das erkennt man, wenn man in die Patientencharakteristika hineinschaut, also wahrscheinlich eher nicht diese Patientenpopulation. Herr Wörmann hat darauf hingewiesen, vielleicht mit einem Addendum zu einer Beschreibung dieser Population zu kommen. Für mich ist jetzt einfach die Frage und die Schwierigkeit: Wie soll ich diese Population aus dem vorhandenen Datenmaterial beschreiben, also aus der Studie, die die weniger schwer erkrankten Patienten einschließt, die zudem als Vergleichstherapie die Rituximab-Monotherapie hat, die in dieser Situation der Patienten in der Studie auch als nicht Standard beschrieben wurde? Wie sind die Vorstellungen, zu einer datengestützten Beschreibung des Zusatznutzens zu kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Die direkte Antwort dazu ist: Ich glaube, dass sich der größere Teil erfassen lässt. Rituximab würde ich am besten unterordnen unter eine Änderung der Vergleichstherapie in patientenoptimierte individuelle Therapie. Da kann man Rituximab gut unter-

bringen. Das ist potenziell remissionsinduzierend, aber eben doch nicht Best Supportive Care. Ich glaube, dass man das ändern muss.

Die anderen drei Gruppen kann man definieren, weil auch die Einschlusskriterien der Studie das hergeben. Wir können die 17p-Patienten definieren, wir können die definieren, die nicht mehr für Chemo geeignet waren, und wir können die Refraktären mit einem festen Zeitfenster anhand der Einschlusskriterien definieren. Ich glaube, dass man genau diese Gruppen festlegen und dazu Daten herausziehen könnte. Das behaupte ich, obwohl ich die Daten der Firma nicht habe, aber so ist die Arbeit im *New England Journal of Medicine* zu lesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Das Problem ist, wir haben diese Daten nicht. Es wurde zum Beispiel eine neue Subgruppenanalyse zu rezidivierenden Patienten vorgelegt, die aber den Zeitpunkt des Rückfalls nicht berücksichtigt. Das finde ich schwierig. Ich denke, die Gruppe ist dadurch nicht richtig definiert. Die Daten zu den Gruppen, die Sie beschreiben, liegen im Moment nicht vor.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann müssen die nacharbeiten! – Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sprechen das mit einer gewissen Gelassenheit aus, Herr Wörmann. – Frau Dr. Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Vielleicht noch mal zu den beiden Punkten Lebensqualität und Toxizität. Es ist insofern für uns sehr schwierig, überhaupt etwas zur Lebensqualität zu sagen, weil die Publikation an dieser Stelle fehlt. Möglicherweise sind gute Daten erfasst. Gerade haben wir gehört, dass sich nur bei den funktionellen Scores etwas geändert hat und der Rest gleichbleibend ist. Das lässt mich eher skeptisch sein. Denn allein dass es gleichbleibend ist, sagt nicht, dass die Therapie gewirkt hat, sondern dass sie möglicherweise nicht allzu viel Schaden angerichtet hat.

Beim Schaden wäre ich mir weiterhin nicht so sicher. Die FDA geht von 14 Prozent Hepatotoxizität oder Diarrhö entweder mit schwerem Verlauf oder tödlichem Ausgang aus. Das ist bei diesem Kollektiv – Studie: relativ fit, Ziel: Kollektiv möglicherweise schwerstkrank – aus meiner Sicht eine Zahl, die man nicht ganz unterschätzen darf.

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

Herr Prof. Dr. Dreyling: Ich wollte noch etwas zu der Frage der Auswahl der Patienten und auch zur Frage der Kontrolltherapie sagen, also aus dem richtigen Leben. Zunächst zum follikulären Lymphom. Da haben wir uns in München an dieser Studie beteiligt. Da wurden die Einschlusskriterien durchaus rigide durchgeführt. Das hat bei uns dazu geführt, dass wir eine sehr limitierte Rekrutierung hatten. Ich kann nicht sagen, dass das lax gehandhabt worden ist.

Bei der CLL – ich kann das nur wiederholen – ist es im richtigen Leben so, wie es gesagt worden ist. Für diese vulnerablen Patienten gibt es keinen Standard. Es ist ein Unterschied zu soliden Tumoren. Da können wir den Karnofsky nicht als Standard für eine Vulnerabilität nehmen. Die Patienten auch mit weit fortgeschrittener CLL sind nicht bettlägerig. Die sind trotzdem schwer erkrankt. Von daher sehe ich das nicht als großen Widerspruch zu dem relativ „guten“ Karnofsky und den vulnerablen Patienten.

Wie ist der Standard? Der Vergleichsarm ist sicherlich kritisch. Man muss ganz ehrlich sagen, es gibt keinen Standard. Das spiegelt sich sowohl in den deutschen als auch in den europäischen CLL-

Guidelines wider. Wir in München behandeln Patienten mit Rituximab-Monotherapie oder Antikörper-Monotherapie sehr wenig. Für mich persönlich gibt es auch keinen Unterschied zwischen Ofatumumab und Rituximab in der Effektivität. Der einzige Unterschied für mich ist der Zulassungsstatus. Andere Kollegen, auch prominente Kollegen aus der CLL-Studien-Gruppenleitung, vertreten dieses Antikörperkonzept sehr stark. In Amerika ist es sowieso Standard. Aber das ist für uns kein Punkt. Trotzdem: Selbst wenn man sagt, das ist nicht Standard, wenn überhaupt, ist es einen Tick besser als Best Supportive Care, die Hazard Ratio finde ich einfach sehr beeindruckend. Das hat sich in der Konsequenz umgesetzt. Um noch einmal auf die Patienten mit p53-Mutation oder Deletion 17 zu kommen: Es ist weltweit Standard, dass eine der beiden I-Substanzen – so sage ich jetzt einmal – mittlerweile eingesetzt wird, weil wir für diese Patienten überhaupt keine Behandlungsmöglichkeit haben. Die sprechen auf eine Chemotherapie nur sehr kurz an. Sie sprechen auf wer weiß was nicht an. Campath ist vom Markt genommen. Es ist sehr viel toxischer. Ich kenne keinen, der noch an Campath festhält, allein aufgrund der Toxizität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne drei Bemerkungen machen. Zunächst darf ich daran erinnern, dass es eine Studie – keine randomisierte kontrollierte Studie, aber eine Studie – mit einer Monotherapie mit Idelalisib gibt. Bei Patienten mit Deletion 17 oder p53-Mutation ist die Ansprechrate 40 Prozent und das mediane progressionsfreie Überleben fünf Monate. Das heißt, wahrscheinlich – ich will das nur andeuten – werden wir für diese Patientenpopulation in irgendeiner Form eine sinnvolle Kombination finden müssen.

Dann möchte ich daran erinnern – ich habe es schon zweimal gesagt, ich sage es noch einmal –, über 90 Prozent waren mit Rituximab vorbehandelt. Auch wenn ich absolut zustimme, dass wir weder für die CLL in dieser Situation noch für das folliculäre Lymphom eindeutige Standards definieren können, ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine solche Population von einer Monotherapie profitiert.

Mir kommt es auf etwas ganz anderes an. Ich glaube, die Diskussion verdeutlicht: Wir reden über Patientenzahlen, die wirklich überschaubar sind: 110 Patienten mit Idelalisib. In der Publikation im *New England* steht, 100 davon wurden randomisiert – das habe ich nicht verstanden, vielleicht war es ein Schreibfehler –, 75 Patienten mit folliculärem Lymphom. Jeder, der sich etwas intensiver mit Pharmakovigilanz und Arzneimittelsicherheit beschäftigt, wird über diese Zahlen lächeln und sagen: Da können wir zur Arzneimittelsicherheit derzeit, im Jahre 2015, nichts aussagen, sondern da fängt man an, überhaupt über eine einigermaßen fundierte Aussage nachzudenken, wenn wenigstens tausend oder mehr Patienten behandelt wurden. Wir befinden uns also in einer Phase, wo wir eine große Unsicherheit haben, die wir auch nicht auflösen können.

Dass die FDA, Herr Krönig, und die EMA hinsichtlich der Nebenwirkungen unterschiedliche Empfehlungen geben, überrascht einen nicht. Sie kennen vielleicht die Arbeit, wo verglichen wurde, wie die Beurteilungen onkologischer Arzneimittel durch die FDA und die EMA übereinstimmen. Die Übereinstimmung war minimal. Das spricht dafür, dass die Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung einfach keine sichere, evidenzbasierte Aussage ermöglicht. Dass die FDA eine Blackbox-Warnung macht, ist eine reine Vorsichtsmaßnahme – das wissen wir alle – aus Sicht der regulatorischen Behörden. Dass die EMA einen relativ aufwendigen Risikomanagementplan drin hat und in ihrem EPAR ganz klar schreibt „important identified risks“, all die Dinge, die in der Blackbox stehen, wissen wir auch. Das heißt, wir müssen einfach konstatieren: Wir wissen es derzeit nicht. Keiner von uns kann sich hinstellen und auf der einen Seite sagen, das ist ein extrem toxisches Arzneimittel, und keiner kann sich hinstellen und sagen, es ist ein sicheres Arzneimittel. Die Interaktionen haben Sie in Ihrer Diskussion

vornehm ausgeblendet. In den Werbebroschüren, die wir bekommen, wird darauf hingewiesen, dass es keine Interaktionen mit Thrombozytenaggregationshemmern gibt. Aber die ganzen anderen wichtigen Interaktionen tauchen nicht in der gleichen Schriftgröße auf, was ich, ehrlich gesagt, für sehr problematisch halte. Denn wenn eine Substanz ein solches CYP3A-Potenzial hat, sollten die Benutzer davor gewarnt werden.

Vor diesem Hintergrund sind wir einfach mit Unsicherheiten konfrontiert. Von daher finde ich den Vorschlag von Herrn Wörmann durchaus sinnvoll, dass man dieses Kollektiv klarer definiert, dort schaut – auch das ist bisher nicht diskutiert worden –, dass auch 50 Prozent der Patienten nicht mit den herkömmlichen Medikamenten Bendamustin und Fludarabin in der Studie behandelt waren und zwei Drittel nicht mit Chlorambucil. So zumindest geht es aus dem *New-England*-Paper hervor. Das heißt eindeutig, bei diesen Patienten wurden indizierte Substanzen, aus welchen Gründen auch immer, nicht eingesetzt. Vor diesem Hintergrund brauchen wir eine detaillierte Analyse in der Gruppe. Da haben wir in der Tat bemerkenswert geschrieben: In der Gruppe mit Deletion 17 bzw. p53-Mutationen brauchen wir detaillierte Analysen, um den Stellenwert dieser Substanz besser beurteilen zu können. Das kann nur an Rohdaten, also individuellen Patientendaten, erfolgen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Die Therapie ist als Dauertherapie angelegt. Wie erklären Sie sich, dass in der Studie beim follikulären Lymphom die Abbruchquote relativ hoch war bei Patienten, die keinen Progress hatten?

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Die meisten Patienten, die abgebrochen haben, haben aufgrund unerwünschter Ereignisse und auch aufgrund eines Fortschreitens der Komorbidität abgebrochen. Das heißt, wir haben wirklich ein sehr vulnerables Patientengut gerade bei den follikulären Lymphomen eingeschlossen. Das hat Herr Dreyling eben schon bestätigt.

Zu den unerwünschten Ereignissen möchte ich noch etwas sagen. Es ist eine Studie, bei der eine späte Diarrhö, zum Beispiel nach ungefähr einem halben Jahr, auftreten kann, über die man nichts gewusst hat, man hat nicht geahnt, dass diese Substanz zu dieser Nebenwirkung führen wird. Wir haben ein sehr schwer zu rekrutierendes Patientengut in vielen Zentren, global. Es ist eine globale Studie gewesen. Das heißt, wir hatten sehr wenig Erfahrung mit diesen Patienten. Wir sehen auch, wenn man sich die einzelnen Studien anschaut, dass die Menge der hochgradigen Kolitiden - Diarrhö und Kolitiden – abnimmt, weil man langsam lernt, woran es liegt, dass so etwas auftritt. Am Anfang kann man es gar nicht zuordnen: Liegt es an den zwei Tabletten, die ich nehme, dass ich nach einem halben Jahr einen Durchfall bekomme? Man weiß inzwischen, dass es eine inflammatorische Diarrhö, Kolitis, ist, die man dementsprechend mit Steroiden behandeln muss. Das heißt, das sind Erkenntnisse, die nach und nach kommen, Wenn ich aber wenig Erfahrung mit der Substanz habe und ich bekomme die Grad-3-Diarrhö – Grad-3-Diarrhö hat wirklich sieben Stuhlgänge pro Tag und mehr – und ich bin schon in einem vulnerablen Status, dann breche ich diese Studie ab, und zwar als Patient wie auch als Zentrum. Wir sehen aber jetzt bei Zentren, die viele Patienten rekrutiert haben, dass diese Patienten nicht mehr abgebrochen werden, sondern dass man weiß, wie man mit diesen Nebenwirkungen umgeht, und dass man auch weiß, dass sie auftreten. Das heißt, viele Zentren, wenige Patienten, wenig Erfahrung, und damit ist es schwer, damit umzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine Nachfrage zu den unerwünschten Ereignissen. Ich weiß nicht, wer sich dazu äußern will. Sie haben die gastrointestinalen Ereignisse insbesondere diskutiert, auch mögliche Wechselwirkungen mit Polymedikation, die besonders kritisch sind. Was ich einfach fragen wollte: Wir sehen hier bei schwerwiegenden UEs eine etwas merkwürdige Verteilung. Die Tatsache, dass sich bei Männern ein Nachteil gezeigt hat, der signifikant wurde, aber bei Frauen wiederum ein Trend – ich sage bewusst „Trend“ – zu einem Vorteil: Wenn dazu jemand vielleicht etwas sagen könnte. Warum haben sich, wie Sie eindrücklich geschildert haben, teilweise relevante Diarrhöen nicht in einen entsprechenden einheitlichen Nachteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen übersetzt, und woher kommt dieser Unterschied? Das ist ein bisschen verwirrend. Diese Frage richtet sich auch an die, die an der Studie beteiligt waren, damit man das ein bisschen besser einordnen kann.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Einmal ist es so: Männer sind überdurchschnittlich häufig in diese Studie eingeschlossen worden. Wir haben kleine Patientenzahlen. Das heißt, alle die nicht prä-spezifizierten Analysen, die gemacht worden sind, sind natürlich nur bedingt aussagekräftig. Es ist so, wir haben wirklich wenige Patienten und machen Unteranalysen. Die Frage ist, wie aussagekräftig ist, dass Männer davon mehr betroffen sind. „Männlich“ ist ein Risikofaktor für die CLL. Männer sind häufiger erkrankt als Frauen. Wenn man sich die Fragebögen zur Lebensqualität anschaut, sieht man, dass diese wiederum eine bessere Lebensqualität hatten als die andere Subgruppe, nämlich im Bereich des funktionellen Wohlbefindens. Das ist etwas, was man auch für diese Subgruppe ableiten konnte. Aber ich glaube, dass man anhand der momentanen Patientenzahlen noch keine Aussage machen kann und dass man vielleicht das Verhältnis zwischen Ansprechen, Effektivität und Risiko balancieren sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie sagen einfach, es sind zu wenige Frauen, um den Trend in irgendeiner Art und Weise zu berücksichtigen? Wenn ich das ganz knapp sagen darf.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Ich glaube, es ist zu früh, um eine finale Analyse zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich wollte das aufnehmen, was Herr Ludwig gerade gesagt hat. Wenn ich die Vortherapien richtig lese, hatten nur um die 55 Prozent Bendamustin, ob mono oder mit Rituximab, in der Vortherapie, auch nur 27 Prozent Chlorambucil, mono oder mit Rituximab, und nur ungefähr 65 Prozent Fludarabin, mono oder in Kombinationen. Wie würde es in der Praxis aussehen? Würde jemand mit einer Rituximab-Monotherapie behandelt werden, wenn noch so viele Möglichkeiten da sind, auch wenn er drei oder vier Vortherapien hatte? Aber wenn jemand noch kein Bendamustin hatte – wie gesagt, 45 Prozent, bei Chlorambucil sind es 70 Prozent –, würde da wirklich Rituximab-Monotherapie angewandt werden, auch wenn schon zwei oder drei Vortherapien gelaufen sind, aber eben kein Bendamustin gegeben worden ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass Sie genau das ansprechen, was wir vorhin versucht haben auszudrücken: dass wir ein relativ heterogenes und relativ patientenindividuell behandeltes Kollektiv haben, aus mehreren Gründen, einmal weil das Patientenkollektiv so heterogen ist und weil wir verschiedene Möglichkeiten haben. Ganz konkret: Kommt ein Patient mit einer schweren

Thrombozytopenie aufgrund der CLL, dann gebe ich ihm nicht gerade Bendamustin obendrauf. Kommt ein Patient mit multiplen Infekten und vielleicht noch schwerer Neutropenie, kriegt er nicht gerade Chlorambucil obendrauf. Hat der Patient ein Autoimmunphänomen, sind Fludarabin-Therapien kontraindiziert. Wir würden auch nicht Fludarabin, sondern die Kombination FCR bei der CLL geben. Ich kann es nicht im Einzelnen wiedergeben. Ich glaube, wir haben schon ein Problem der kleinen Zahlen. Aber dass das so individualisiert gesehen wird und dass die Heterogenität auch in den Vortherapien da ist, würde der deutschen Situation entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krönig noch einmal.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Ich möchte kurz noch auf eine andere Studie eingehen. Wir haben gerade im Dezember beim G-BA die CLL-Studie diskutiert, die zur Zulassung von GA101 in Kombination mit Chlorambucil geführt hat. Das war eine Erstlinientherapie, die im Prinzip ähnliche Einschlusskriterien genommen hat wie wir hier in der rezidierten refraktären Situation. Das heißt, es ist eine Erkrankung des alten Menschen, der bestimmte Komorbiditäten, wie Herr Wörmann es gerade gesagt hat, schon bei Diagnose aufweist. Das heißt, es kommt per se nur ein gewisser Anteil für eine FCR-Therapie infrage – das wird, denke ich, keiner bestreiten –, genauso eventuell für eine Bendamustin-Rituximab-Therapie. Eben ist eine Studie zur Zulassung von GA101 gemacht worden, die GA101 mit Chlorambucil vergleicht. Ich denke, man sollte berücksichtigen, wenn man das Patientengut dieser Studie sieht, dass hier schon drei Vortherapien gegeben worden sind. Wir wissen nicht, wie diese Patienten ihre Ersttherapie bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zu diesem Komplex Herr Professor Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (GLSG): Ich glaube, wir haben das mit der Vergleichstherapie jetzt schon ausführlich diskutiert: dass es da keinen Standard gibt. Man sollte sich gar nicht so sehr auf die Vergleichstherapie fokussieren. Die hätte theoretisch auch anders sein können. Was wirklich ganz entscheidend ist und was uns Kliniker beeindruckt, ist nicht unbedingt, welche Vergleichstherapie genommen wird, sondern die Wirksamkeit dieser neuen Substanz. Diese Wirksamkeit der neuen Substanz wäre, hätte man einen anderen Vergleichsarm genommen, nicht durchbrochen worden oder minimalisiert worden. Was uns Kliniker im Alltag einfach fasziniert, ist die „absolute Wirksamkeit“ dieser Therapie gerade auch im chemotherapierefraktären Bereich 17p-deletierte CLL, das ist für uns, wie bereits gesagt, sehr beeindruckend. Der Vergleichsarm würde an dieser Kernbotschaft gar nichts ändern.

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

Herr Prof. Dr. Dreyling: Ein kurzer Blick zurück in die Geschichte. Wenn ich mir überlege, wie Rituximab zugelassen worden ist, initial, beim folliculären Lymphom, so stelle ich fest: Das waren Patienten, die umfangreich vorbehandelt waren. Die waren gar nicht alle Alkylanzien-resistent. Aber nichtsdestotrotz gab es im Rezidiv mit dieser neuen Substanz beim folliculären Lymphom ein Ansprechen von 48 Prozent, wenn ich das richtig im Kopf habe. Jetzt haben wir eine Substanz, die nicht nur auf Alkylanzien resistent ist, sondern auch auf die Antikörper entsprechend der Definition. Das geht genau in die gleiche Richtung, was Herr Buske sagt: Wir erreichen noch einmal bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Ansprechen. Das ist einfach beeindruckend. Ich gebe zu, das ist eine Phase-II-Studie mit allen Caveats – natürlich gibt es auch entsprechende Erfahrungen mit Phase-II-Studien, Stichwort: Zulassung Ofatumumab –, aber es ist bei der von mir erlebten strengen Auswahl der Patienten schon verblüffend und belegt die hohe Wirksamkeit der Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wenn ich jetzt Zyniker wäre, würde ich sagen: Alle sind beeindruckt; es wäre nur schön, wenn wir auch die passenden Zahlen dazu hätten. Aber das ist zynisch, und deshalb sage ich es nicht.

(Zuruf eines Stellungnehmers: Kommt das ins Protokoll?)

– Ja, klar kommt das ins Protokoll. Wir machen keine Protokollvereinbarung. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine kleine Nachfrage zu dem, was Herr Mayer gefragt hatte. Für mich ist es immer noch nicht so ganz klar geworden. Vielleicht nochmal etwas überspitzt oder plakativ gefragt: In dieser Studie, in der wir eine Second-Line-Anwendung hatten und wo fast die Hälfte der Hochrisikogruppe angehörte, mit der 17p-Deletion und der p53-Mutation, die auch schlecht auf eine Therapie ansprechen: Halten Sie eine Rituximab-Monotherapie unter Berücksichtigung all dieser Dinge, die wir diskutiert haben – Vortherapie, die unter Umständen nicht ganz dem entspricht, was man erwartet –, dieser relativ großen Gruppe von Hochrisikopatienten mit schlechtem Therapieansprechen, für eine relevante Untertherapie? Dass es heterogen ist und eine patientenindividuelle Entscheidung, ist mir schon klar. Aber denken Sie, dass es für viele Patienten möglicherweise eine Untertherapie war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das kann man machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das steht jetzt wie in Stein gemeißelt da. – Herr Hiddemann.

Herr Prof. Dr. Hiddemann (GLSG): Ich denke, die Diskussion geht im Moment ein kleines bisschen durcheinander, weil wir immer wieder über Studien reden und der eine eine andere Studie meint als der andere. Deswegen, glaube ich, ist es wichtig, dass wir uns darauf konzentrieren, von welchen Studien wir jeweils reden. Zumindest für mich ist relativ klar, dass die Daten zu den Patienten mit dem refraktären folliculären Lymphom überzeugend sind. Herr Ludwig hat sicher recht, dass man bei 75 Patienten nicht viel zur Pharmakovigilanz sagen kann. Aber man kann sicher etwas zur Effektivität sagen. Wenn man die Entwicklung der letzten Jahre anschaut, kenne ich keine Substanz, die vergleichbar hohe Ansprechraten gezeigt hat bei so ausgewählten Patienten mit folliculären Lymphomen, die doppelt refraktär gegen Alkylanzien und auch gegen Rituximab waren. Da ist eine Ansprechrate von deutlich über 50 Prozent etwas, was uns Kliniker stark beeindruckt. Was uns fast noch mehr beeindruckt, ist die Tatsache, dass die Patienten eine längere Remission hatten als die vorausgegangene Remission. Das ist schon etwas ziemlich Ungewöhnliches.

Die zweite Gruppe sind die Patienten mit der CLL und der 17p-Deletion. Da kann man auch zu Ihrer Frage, Frau Müller, sagen: Eine Monotherapie mit Rituximab ist dafür sicher nicht adäquat. Die Frage ist nur: Was macht man stattdessen? Das sind Patienten, die dadurch definiert sind, dass sie auf eine konventionelle Chemotherapie nicht ansprechen. Das heißt, Chlorambucil, Fludarabin, was immer einem in den Kopf schießt, ist nicht wirklich wirksam und wenn es wirksam ist, nur für kurze Zeit. Ich denke, selbst wenn sich die Daten, die aus den beiden Studien, der von Susan O'Brien und von der Phase-III-Studie, nicht in vollem Umfang bestätigen lassen, ist wenig Zweifel daran, dass Idelalisib bei dieser Patientengruppe sicher eine hohe Effektivität hat. Wenn ich das mit den bisher etablierten Alternativen vergleiche, Campath, Dexametason, ist die Therapie mit Idelalisib sicher weniger nebenwirkungsbehaftet. Das heißt, wir Kliniker sind eigentlich von dieser Substanz fasziniert. Wir würden selbstverständlich noch gerne mehr Erkenntnisse mit der Substanz gewinnen. Aber vor allen Dingen

würden wir gerne in die Lage versetzt, diese Substanz bei Patientengruppen einzusetzen, für die wir bisher keine adäquate Therapie hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hiddemann. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): In Stein gemeißelt sollte die Antwort von Herrn Wörmann nicht sein. Wir haben sie auch klar formuliert. Wir halten es nicht für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Ich glaube, dafür gibt es gute Gründe, die ich auch versucht habe darzustellen.

Der zweite Punkt. Es tauchten häufig die Begriffe „spektakulär“, „faszinierend“ auf. Ich persönlich bin fasziniert von der Wirkstoffklasse, egal ob Ibrutinib oder Idelalisib. Ich persönlich glaube – das kann man hier durchaus sagen –, dass die Informationen zu Ibrutinib bei der CLL besser sind vom Design der Studie und von den Daten her, die wir dort haben, und ich glaube, dass für Idelalisib bei dieser Indikation weitere Studien durchgeführt werden müssen. Ich sehe weiterhin das große Problem, dass wir – das ist jetzt nicht bezogen auf die Firma Gilead, sondern generell auf die Onkologie – immer schneller eine Zulassung bekommen. Diese Arzneimittel kommen auf den Markt. Sie werden zum Teil unkontrolliert eingesetzt. Es ist ja nicht so, dass alle Ärzte, die heute diesen Wirkstoff einsetzen oder Ibrutinib einsetzen, im Rahmen eines Registers erfasst werden. Vielmehr haben wir eine teure Substanz mit 5.000 oder 6.000 Euro Monatstherapiekosten, die unkontrolliert eingesetzt wird. Ich sehe hier einen eindeutigen Systemfehler. Ich kann den Optimismus für diese Substanz bei gewissen Untergruppen durchaus nachvollziehen. Ich denke, dass wir für diese Patienten absolut Verbesserungen brauchen in unseren Therapiemöglichkeiten. Aber das System insgesamt funktioniert nicht. Ich habe die große Sorge, dass man jetzt einen weiteren Wirkstoff hat, zu dem wir nicht genau wissen: Mit was soll der eigentlich kombiniert werden? Die Auswirkungen auf das Immunsystem sind gar nicht angesprochen worden. Deswegen sage ich es noch einmal klar: Sowohl Ibrutinib als auch Idelalisib bewirken Veränderungen bei normalen T-Lymphozyten. Das sind keine inerten Substanzen, die im Immunsystem nichts machen. Sie bewirken Veränderungen an CD4-positiven Lymphozyten, die beeinträchtigen Effektorfunktionen, über die monoklonale Antikörper wirken. Das sind alles Unsicherheiten. Wir wissen, dass Resistenzen entstehen. Besser wissen wir es zu Ibrutinib als derzeit zu Idelalisib. Das heißt, wir haben derzeit mehr offene Fragen, als wir in absehbarer Zeit beantworten können. Vor diesem Hintergrund finde ich es sehr problematisch, dass wir jetzt zu euphorisch eine Substanz beurteilen, die bei der CLL auf 110 und beim follikulären Lymphom auf 75 Patienten basiert. Ich denke – das ist mein persönliches Credo –, alle Patienten, die jetzt diese Substanzen bekommen, sollten sorgfältig erfasst werden, Erkenntnisse sollten gewonnen werden, und man sollte sich sehr früh hinsetzen und mit den Studien, die auch die EMA zu Idelalisib eingefordert hat, die Substanzen erneut bewerten. Das ist für mich die einzige Lösung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Frau Dr. Hübner, bitte.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich glaube, man kann Herrn Hiddemann nur zustimmen, dass wir sehr genau sortieren müssen, worüber wir gerade diskutieren. Ein Punkt, der mir ein bisschen durcheinandergeht, sind die Endpunkte. Natürlich ist Ansprechrate gerade für uns Ärzte ein faszinierender, spannender Punkt. Er gibt früh Hinweise, ob überhaupt ein Wirkprinzip funktioniert. Für die Patienten relevant sind aus meiner Sicht aber Überlebensdaten und da Gesamtüberleben. Darüber wissen wir nichts. Das Zweite ist die Lebensqualität, und zwar im Sinne von Patient Reported Outcomes. Da wissen wir leider auch noch nichts. Die würde ich mir wünschen, um mir überhaupt ein Bild zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hübner. – Herr Krönig.

Herr Dr. Krönig (Gilead Sciences): Ich wollte etwas zu den geringen Patientenzahlen und den möglichen Kombinationspartnern sagen. Natürlich laufen bereits Studien mit anderen Kombinationspartnern, das eben genannte Bendamustin zum Beispiel. Auch mit Ofatumumab wird demnächst eine Studie erwartet. Das heißt, es laufen weitere Kombinationen. Es laufen auch Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit bewerten. In Deutschland läuft eine Studie mit über 300 Patienten, die genau diese Anwendungsbeobachtung machen und diese Daten sammeln soll. Ich denke, es ist wichtig, zu wissen, dass diese Daten trotz der frühen Zulassung natürlich erhoben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es noch Fragen? Zu den Patientenzahlen müssen wir noch eruieren, das ist klar. Da müssen wir noch mal schauen. Ich frage an die Bänke: Haben Sie noch Fragen? – Nein. Dann habe ich noch zwei Wortmeldungen, zunächst Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling: Ganz kurz. Es ist zu Recht gesagt worden, „faszinierend“ ist schön. Auch mich fasziniert der Wirkmechanismus. Aber es geht jetzt nicht um Faszination, sondern das ist klinischer Standard. Wir behandeln Patienten speziell mit Idelalisib, wo das die einzige Option ist. Das heißt, da erreichen wir ein Ansprechen. Ich sehe den Punkt: Für mich ist die Zukunft die Kombination. Aber diese Daten haben wir noch nicht. Wir haben bisher nur die Daten Idelalisib plus Antikörper oder Monotherapie. Die Daten in diesem Setting sind für dieses Patientengut, über das wir diskutiert haben, so heterogen es auch ist, so viele Schwierigkeiten wir mit der Standardtherapie haben, absolut nicht faszinierend, sondern überzeugend.

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

Herr Nitz (BPI): Erlauben Sie mir eine Anmerkung, die zwar für die konkrete Nutzenbewertung von Idelalisib in der CLL relevant ist, aber auch darüber hinausweist, veranlasst durch die Anmerkung von Professor Wörmann, dass wir gegenwärtig beim Gemeinsamen Bundesausschuss parallel laufend zwei Nutzenbewertungen haben, zu Idelalisib und Ibrutinib. Aus unserer Sicht ist relevant, dass die Bewertungsmaßstäbe, die der Gemeinsame Bundesausschuss bei zeitgleich zu identischen Anwendungsgebieten zugelassenen Arzneimitteln anlegt, gleich sind. Eine Differenzierung allein aufgrund des Umstandes, dass das eine formal den Orphan-Drug-Status hat, das andere nicht, erscheint uns nicht zulässig, weil der Gemeinsame Bundesausschuss selbst immer betont, dass die Bewertungsperspektive der europäischen Behörden und diejenige des Gemeinsamen Bundesausschusses unterschiedlich sind. Beim Gemeinsamen Bundesausschuss, hier in der frühen Nutzenbewertung, geht es um die Versorgungsperspektive. Für die Entscheidung eines Arztes, welche Therapie er anwendet, müssen die medizinischen Daten, die wissenschaftlichen Evidenzen den Ausschlag geben und nicht das formale Kriterium Orphan Drug oder nicht Orphan Drug. Somit meinen wir, in diesen beiden Bewertungsverfahren müssen dieselben Maßstäbe angelegt werden. Unterschiedliche Ergebnisse müssen sich durch unterschiedliche Studienlagen begründen, nicht aber durch einen Orphan-Drug-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme das zur Kenntnis, ohne es juristisch zu kommentieren. Denn wir alle wissen, dass es eine gesetzliche Fiktion eines Zusatznutzens bei Orphan Drugs gibt, den ich jetzt nicht unabhängig vom Status eines Produktes sehen kann. Es ist eine gesetzliche Fiktion, die bei einer gewissen Umsatzgrenze entfällt. Dann gelten ganz andere Kriterien. Vor diesem Hintergrund nehmen wir das selbstverständlich zur Kenntnis und werden das auch zu wägen haben. Ich

persönlich sehe selbstverständlich, dass man aus praktischen Gründen versuchen sollte, zu möglicherweise ähnlichen Ergebnissen zu kommen, sehe aber die gesetzliche Forderung und die Ableitung, die Sie hier getätigt haben, etwas anders. – Herr Gerber-Grote, bitte.

Herr Dr. Gerber-Grote: Angesichts der kurzen Zeit vielleicht eher eine allgemeine Bemerkung, weil das vielleicht auch für weitere Dossiers wichtig sein könnte. Immer dann, wenn Sie eine Expertenbefragung einreichen, würde ich Sie bitten, uns in Zukunft nach den Standards des guten Berichtens solcher Befragungen die Daten mitzuliefern, woher Sie sie bekommen haben, wie Sie die rekrutiert haben etc. Denn allein aus den Befragungen, wie Sie sie eingereicht haben, können wir nicht besonders viel machen. Denn wir können wenig nachvollziehen, wie diese Daten zustande gekommen sind. Damit können wir sie im Grunde genommen nicht bewerten. – Dies vielleicht als allgemeine Bemerkung. Denn über die Zahlen brauchen wir im Moment nicht detailliert zu diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gerber-Grote. – Frau Schmeding, bitte. Dann würde ich gerne einen Cut machen, nicht um die Diskussion abzuwürgen, aber ich glaube, wir haben uns gegenseitig die Faszination, die von dem Wirkstoff und von der Kombination ausgeht, hinreichend oft ausgedrückt und die Schwäche der Daten diskutiert, die Gründe dafür diskutiert. Ich sehe im Augenblick nichts, was nicht redundant wäre. – Bitte schön.

Frau Schmeding (Gilead Sciences): Vielleicht kurz zur Ergänzung. Uns ist aufgefallen, dass wir es in den Dossieranteilen vergessen hatten. Insofern haben wir die relevanten Daten in der Stellungnahme nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Wer macht die kurze Zusammenfassung aus Ihrer Sicht? – Herr Nowotsch, bitte.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich glaube, wir haben es wirklich ausführlich gewürdigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Durchgenudelt.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Wir haben gehört, dass es sich um intensiv vorbehandelte und schwierige Patienten dreht. Wir haben von den Experten auch gehört, dass es keinen definierten Standard gibt. Die Ansprechraten, die Dauer des Ansprechens wurden als sehr überzeugend und beeindruckend bezeichnet. Was ich sehr interessant fand, war auch, wie über das Thema Best Supportive Care gesprochen wurde, dass Rituximab als zumindest so wie Best Supportive Care erwähnt wurde, dass wir hier aber auch fließende Bereiche haben, und die Frage, wie man solche Designs aufsetzen kann. Das alles löst natürlich nicht auf, dass wir uns in einer Situation befinden, wo die Datenlage beschränkt ist. Das ist eindeutig der Fall und auch eine Schwierigkeit, die es zu berücksichtigen gilt. Das heißt für uns aber gleichzeitig, dass wir uns hier in der Pflicht sehen, weitere Daten zu erheben. Dazu geben wir ein Commitment ab. – Mehr als das wollte ich jetzt zusammenfassend nicht mehr sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich nehme Ihr Commitment natürlich mit Freude und Erregung zur Kenntnis. Ich will aber sagen, dass wir selbstverständlich unsere Nutzenbewertung mit einer Verpflichtung an den pharmazeutischen Unternehmer verbinden, weitergehende längerfristige Daten nachzuliefern. Wenn Sie das in entsprechender Weise heute schon committen, bin ich darüber freudig erregt. Aber das wird auf alle Fälle unabhängig vom Ergebnis kommen.

Danke schön für die aus meiner Sicht wirklich interessante Diskussion in diesem schwierigen, weil mit sehr wenigen Patienten belegten Feld. Wir werden zu wägen haben, was hier vorgetragen worden ist, und haben dann unsere Entscheidung zu treffen. Danke für das Kommen, danke für die rege Diskussion. Bis zum nächsten Mal! Wir sehen uns ja immer häufiger. Danke schön.

Schluss der Anhörung 11.38 Uhr