

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ibrutinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. März 2015  
von 13.02 Uhr bis 14.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Fleischmann  
Herr Dr. Tomeczkowski  
Herr Dr. Tapprich  
Herr Metin

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann  
Frau Reim

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

Frau Schmeding  
Frau Pehl

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

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung für Ibrutinib. Wir haben es mit einem Wirkstoff zu tun, der indiziert ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL. Es geht um die frühe Nutzenbewertung eines Orphans. Grundlage unseres heutigen Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Februar 2015, die Ihnen allen bekannt ist.

Ich muss der guten Ordnung halber zunächst einmal feststellen, wer alles da ist. Das Ritual nimmt seinen Lauf. Ich sehe Herrn Dr. Fleischmann, Herrn Dr. Tomeczkowski, Herrn Dr. Tapprich und Herrn Metin von Janssen-Cilag, Herrn Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac, Frau Schmeding und Frau Pehl von Gilead, Herr Professor Dr. Wörmann und Professor Dr. Dreyling von der DGHO sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Janssen-Cilag GmbH, von der DGHO, von Gilead Sciences, von AbbVie, Medac und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller bekommen. Ohne das präjudizieren zu wollen, was heute besprochen wird, glaube ich, müssen wir uns beschäftigen mit der Berücksichtigung der zeitadjustierten Auswertung der Nebenwirkungen, mit den Sensitivitätsanalysen, die einen Vorteil bei der VAS des EQ-5D auch bei der Verwendung höherer Relevanzschwellen zu zeigen geeignet sein könnten, dann der Frage der Signifikanz der Lebensqualitätsergebnisse und mit der Auswertung der krankheitsbezogenen Symptome. Mich würde auch eine Einschätzung der Experten im Vergleich zum Wirkstoff Idelalisib interessieren. Das ist ein anderes laufendes Bewertungsverfahren, das wir hier haben. Dann wäre die Frage zu diskutieren, ob und gegebenenfalls wie die Studienergebnisse auf Firstline-Patienten übertragbar sind. Das sind so drei, vier Punkte, die mir in den Kopf gekommen sind.

Ich würde vorschlagen, dass wir wie immer dem pU zunächst die Gelegenheit geben, zusammenfassend die wesentlichen Punkte darzustellen. Dann würden wir in die Frage- und Diskussionsrunde eintreten. Herr Fleischmann, Sie haben sich schon startklar gemacht. Dann haben Sie auch sofort das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Möglichkeit, hier im Nutzenbewertungsverfahren Ibrutinib Stellung nehmen zu dürfen. Diese nehmen wir natürlich gerne wahr. Herr Hecken, Sie hatten einige der Punkte, die hier wesentlich sind, schon angesprochen. Ich möchte im Rahmen dieses Eingangsstatement in der gebotenen Kürze gerne auf einige dieser Punkte eingehen.

Erlauben Sie mir aber, zu Beginn das Team vorzustellen, mit dem Janssen-Cilag heute hier vertreten ist. Das ist zu meiner Rechten Herr Dr. Jörg Tomeczkowski, hauptverantwortlich für das Dossier und in dieser Funktion dann heute hier auch auskunftsfähig, das ist zu meiner Linken Herr Dr. Christoph Tapprich aus unserer medizinischen Abteilung, selber erfahrener Hämatologe, und ganz zu meiner Linken Herr Hidayet Metin, als Methodiker am Dossier beteiligt und heute in dieser Eigenschaft hier. Mein Name ist Jochen Fleischmann, ich leite bei Janssen Deutschland den Bereich Marktzugang.

Wir sprechen heute über den Wirkstoff Ibrutinib. Der liegt in zwei Indikationen vor, in der chronisch lymphatischen Leukämie und beim Mantelzelllymphom. Gestatten Sie mir, zu Anfang kurz auf den Wirkstoff einzugehen und auf das Indikationsgebiet, um das es heute geht. In der chronisch lymphatischen Leukämie ist Ibrutinib zugelassen für erwachsene Patienten, die mindestens eine vorangegan-

gene Therapie erhalten haben, oder auch bei der Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommen. Das ist die CLL-Seite. In der MCL ist die Zulassung für erwachsene Patienten, die entweder rezidiert oder refraktär mit einem Mantelzelllymphom sind.

Bevor ich in die Nutzenbewertung, die Ergebnisse und einige diskussionswürdige Punkte einsteige, erlauben Sie mir noch ein paar Anmerkungen zu Ibrutinib selber. Ibrutinib ist ein vielversprechender Wirkstoff und ein vielversprechender Wirkmechanismus. Er wirkt direkt in den entarteten B-Zellen, hat also eine sehr spezifische Wirkung. Es handelt sich um den ersten Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase. Die Bruton-Tyrosinkinase spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und auch beim Überleben von B-Lymphozyten. Insofern ist es ein Molekül, das eine spezifische Hemmung herbeiführt. Es ist sehr vielversprechend. Genau das macht auch Ibrutinib. Es ist ein oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase. Durch diese sehr spezifische Wirkung ist zu erwarten, dass sich hier verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisher verfügbaren Therapien, insbesondere den unspezifisch wirkenden Zytostatika und Antikörpern, ergeben. Das heißt, wir haben hier ein Medikament mit sehr großem Potenzial in der CLL- und MCL-Versorgung. Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit geeignet, diese Erkrankungen zu chronifizieren und in einen chronischen Verlauf zu überführen. Das Potenzial – das möchte ich hier gleich als Ausblick sagen – wird aber nicht bei der MCL und CLL stehen bleiben, sondern auch in anderen B-Zell-Erkrankungen gibt es ein hohes Potenzial. Es laufen derzeit noch 14 weitere Phase-III-Studien in insgesamt sechs B-Zell-Erkrankungen. Es sind über 100 weitere Studien von Investigatoren bereits laufend oder in Vorbereitung. Das heißt, hier ist ein großes Potenzial an zukünftiger Evidenz zu erwarten, ein großes Potenzial auch in anderen B-Zell-Erkrankungen.

Nun aber zu der heute interessierenden Nutzenbewertung im Bereich CLL und MCL. Wir haben es hier mit einem Orphan Drug zu tun. Das heißt, es gab zwei Berichte der G-BA-Geschäftsstelle, einmal zur CLL und einmal zur MCL. Bei der CLL beruht der Bericht auf der vergleichenden Studie Ibrutinib vs. Ofatumumab, bei der MCL auf einer einarmigen Studie.

Ganz kurz zu den Ergebnissen. In der CLL sieht man schon einen lebensverlängernden Effekt von Ibrutinib. Im Neunmonatsdatenschnitt gab es eine 56-prozentige Reduzierung der Mortalität – aus unserer Sicht ein Ergebnis, das wegweisend ist. Genauso gab es Verbesserungen in der Morbidität, hier hat insbesondere das Symptom Fatigue eine sehr große Rolle gespielt. Dem stehen laut Bericht gegenüber erhöhte Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie erhöhte Raten an unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Grad  $\geq 3$ . Auch dies ist sicherlich ein Punkt, den wir noch genauer diskutieren müssen. In der MCL sehen wir Effekte auf Basis einer einarmigen Studie in der Mortalität. Es ist so, dass hier ein medianes Überleben von 22,5 Monaten erreicht wird – bei den schwer zu behandelnden Patienten mit refraktärer oder rezidivierender MCL aus unserer Sicht ein ebenfalls wegweisendes Ergebnis.

Das heißt, es hat sich schon ein sehr rundes und sehr klares Bild für den Zusatznutzen ergeben. Nichtsdestotrotz müssen wir – Herr Hecken, Sie haben es angesprochen – natürlich einige Punkte diskutieren, die noch offen geblieben sind. Da ist zum einen – das liegt uns sehr am Herzen – das Thema Lebensqualität. Im G-BA-Bericht ist hierzu zu lesen – wir bewegen uns im Moment in der CLL –, dass hier kein Effekt auf die Lebensqualität festzustellen ist. Wir sehen das etwas anders. Aus unserer Sicht ergibt sich zweifelsohne ein Effekt auf die Lebensqualität, und zwar gemessen mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen, und auch auf den Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D.

Zunächst zum FACIT-Fatigue. Wir hatten bereits im Dossier darauf hingewiesen, dass basierend auf einem auch vom G-BA akzeptierten Schwellenwert, nämlich 4 Punkten auf der FACIT-Fatigue-Skala, unter Ibrutinib 52,8 Prozent der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität erfahren im Vergleich zu 38,3 Prozent bei Ofatumumab. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Der p-Wert ist 0,004. Im G-BA-Bericht wird das zwar aufgegriffen, es wird aber ein p-Wert von 0,8435 genannt. Wir können den Wert in Bezug auf diese spezifische Responderanalyse nicht nachvollziehen. Wir vermuten aber einfach, dass hier versehentlich der p-Wert aus der Mitteldifferenzanalyse des FACIT-Fatigue übertragen wurde. Es ist nämlich exakt dieser Wert von 0,8435. Wir gehen aber davon aus, dass im Endurteil des G-BA der richtige p-Wert von 0,004 berücksichtigt wird und damit ein Vorteil auf dem FACIT-Fatigue in der Responderanalyse akzeptiert wird. Beachtenswert ist auch, diese Verbesserungen im FACIT-Fatigue traten im Median nach 8 Wochen auf. Es gab auch – in kleinerem Ausmaß – Verschlechterungen. Die traten allerdings erst nach 37 Wochen auf. Das heißt, man hat auch vom zeitlichen Verlauf ein sehr klares Bild von der verbesserten Lebensqualität.

EQ-5D: Hier hatten wir im Dossier ebenfalls eine Verbesserung gezeigt, und zwar auch im Sinne von einer Responderanalyse. 53,8 Prozent der Patienten haben auf der visuellen Analogskala des EQ-5D eine Verbesserung unter Ibrutinib erfahren, und 51,8 Prozent waren der Vergleichspunkt im Ofatumumabarm. Auch das war mit  $p = 0,02$  statistisch signifikant. Hier wurde darauf verwiesen, dass der Schwellenwert, den wir für diese Verbesserung angesetzt haben, nämlich 7 Punkte, möglicherweise zu niedrig sei und er auch bei 8 oder 12 oder zwischen 8 und 12 Punkten liegen könnte. Wir haben in der Stellungnahme die entsprechende Analyse mit 8 und 12 Punkten nachgereicht. Auch unter diesen beiden Werten zeigt sich, statistisch signifikant profitieren mehr Patienten von Ibrutinib als von Ofatumumab. Bei 8 Punkten sind das 52,3 Prozent vs. 39,8 Prozent und ein p-Wert von 0,014, und bei 12 Punkten sind das 40,5 Prozent unter Ibrutinib versus 26 Prozent unter Ofatumumab. Der p-Wert ist hier 0,003. Bemerkenswert hier: Je höher der Schwellenwert wird, desto größer wird die Differenz und desto besser wird auch der p-Wert. Also für uns ein sehr robustes Ergebnis. Man sieht hier eine klare Verbesserung auf der visuellen Analogskala des EQ-5D. Insofern: Aus unserer Sicht spricht hier einiges für eine Verbesserung der Lebensqualität.

Der zweite Punkt, den ich ansprechen möchte, ist der Endpunkt hämatologisches Ansprechen. Das ist ungewöhnlich. Wir hatten diesen Endpunkt im Dossier beiseitegelassen, hatten den G-BA-Bericht aber so interpretiert, dass man den doch durchaus anschauen könnte, und haben ihn insofern neu eingebracht. Dieser Endpunkt misst, wie viele Patienten über einen Zeitraum von mindestens 56 Tagen transfusionsfrei waren bzw. keine Zytokingabe notwendig hatten, und das auch bei verbesserten Blutwerten. Auch hier zeigt sich ein klarer Vorteil, und zwar ein klarer signifikanter Vorteil für Ibrutinib. Aus unserer Sicht ist es ein patientenrelevanter Endpunkt, der auch, insbesondere wenn man ihn zusammen mit den Lebensqualitätsergebnissen betrachtet, sehr viel Sinn macht und insofern in die Interpretation der Ergebnisse einfließen sollte.

Thema Nebenwirkungen – auch das hatten Sie angesprochen –: Die Expositionszeitadjustierung der Nebenwirkungen ist aus unserer Sicht entscheidend. Im G-BA-Bericht wird auf Basis von rohen Inzidenzraten über die Nebenwirkungen berichtet. Aus unserer Sicht ist es hier wichtig, die unterschiedliche Beobachtungszeit von Ibrutinib vs. Ofatumumab zu berücksichtigen. Wenn die weit auseinandergeht, dann ist das typischerweise eine Situation, in der expositionszeitadjustierte Analysen Sinn machen. Die Beobachtungszeit bei Ibrutinib war durchschnittlich 9 Monate, bei Ofatumumab durchschnittlich 5,3 Monate. Insofern macht es hier sehr viel Sinn. Wenn man nun zum einen die expositionsadjustierten Inzidenzraten und zum anderen – das haben wir in der Stellungnahme als Sensitivitätsanalyse gemacht – die Zeit bis zum ersten Nebenwirkungsereignis anschaut, dann zeigt sich bei diesen beiden Nebenwirkungstypen, nämlich schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und un-

erwünschten Ereignissen vom CTC-Grad  $\geq 3$ , für die im G-BA Bericht ein Nachteil berichtet ist, dieser Nachteil nicht mehr. Ein Beispiel: Bei den schwerwiegenden Ereignissen beträgt die Rate der rohen Inzidenz 41,5 Prozent versus 30,4 Prozent. Schaut man sich jetzt expositionszeitadjustiert die Ereignisse pro 100 Patientenjahre an, dann sieht das genau umgekehrt aus, nämlich unter Ibrutinib 6,07 Ereignisse und unter Ofatumumab 8,10 Ereignisse. Das ist zwar statistisch nicht signifikant, insofern kein Unterschied, aber rein numerisch ist es genau umgekehrt. Wenn man die Time-to-first-Event-Analyse als Sensitivität hinzufügt und die Hazard Ratio dafür berichtet, dann sind wir bei 1,11, allerdings auch nicht statistisch signifikant. Das heißt, in dieser Betrachtung zeigt sich kein Unterschied mehr in diesen beiden Nebenwirkungstypen.

Zum Thema Nebenwirkungen ist ein weiterer Punkt zu erwähnen. Seit zwei Wochen liegt eine Publikation von Langzeitdaten über drei Jahre vor. Es sind die beiden Studien 1102 und 1103, einarmige Studien in der CLL. Hier wurden 132 Patienten über drei Jahre nachbeobachtet. Es ist schon für sich genommen ein wichtiger Fakt, dass Langzeitdaten da sind. Auf der anderen Seite ist das Bemerkenswerte hier, die Nebenwirkungen – das gilt insbesondere für Infektionen, Fatigue und Zytopenien vom Grad  $\geq 3$  – nehmen über die Zeit ab. Das ist in diesem Krankheitsfeld aus unserer Sicht ein sehr bemerkenswertes und herausragendes Ergebnis, das auf jeden Fall eine Rolle spielen sollte.

Wenn man sich also insgesamt den Zusatznutzen in der CLL anschaut, dann ergibt sich ein sehr rundes Bild. Wir haben auf der einen Seite einen klaren Mortalitätsvorteil, wir haben einen klaren Vorteil bei der Reduzierung von Symptomen, das ist insbesondere die Fatigue, aber auch Nachtschweiß und Anorexien, genauso den Vorteil bei hämatologischem Ansprechen. Das Schöne ist nun, das Ganze übersetzt sich auch in einen Vorteil in der Lebensqualität, und zwar insbesondere im FACIT-Fatigue, aber auch, was den Gesundheitszustand, gemessen mit den EQ-5D, angeht. Dem steht keine Verschlechterung bei den SUEs bzw. bei den UEs vom CTC-Grad  $\geq 3$  gegenüber.

Aus unserer Sicht, wenn man sich das Gesamtbild anschaut – Mortalität, Gradeverbesserung, Symptomverbesserung und Lebensqualitätsverbesserung –, rechtfertigt das in dieser Indikation einen erheblichen Zusatznutzen.

Ich komme nun zur MCL. In aller Kürze: Bei der MCL – dessen sind wir uns bewusst – beruht die Bewertung zunächst auf einarmigen Studien. Im G-BA-Bericht wird das entsprechend kommentiert, dass hier natürlich die Unsicherheit erhöht ist und es auch bei der Übertragbarkeit Zweifel gibt. Allerdings ist auch hier anzumerken, dass man schon sehr deutliche Effekte sieht. Insbesondere ist in der Situation dieser schwerwiegenden Erkrankung das mediane Überleben von 22,5 Monaten bemerkenswert. Was wir in der Stellungnahme noch nachgereicht haben, ist eine weitere Studie, die mittlerweile fertig geworden ist, und zwar eine weitere einarmige Studie, genannt MCL2001. Wir sind der Meinung, dass zumindest zu einem Teil die Unsicherheit, die aus der einen einarmigen Studie bestand, genommen wird, weil die Ergebnisse aus dieser einarmigen Studie bestätigt werden. Zudem kommen weitere Ergebnisse hinzu. In der MCL2001 wurde auch die Lebensqualität untersucht, und zwar mit dem Fragebogen FACT-Lym. Hier zeigt sich, dass 45 Prozent der Patienten sich in ihrer Lebensqualität verbessern, und das in einem ganz ähnlichen Zeitverlauf, wie wir ihn aus der CLL gesehen haben, nämlich nach 8 Wochen sprechen die Patienten an und zeigen diese Verbesserung. Verschlechterungen treten erst wesentlich später, nämlich nach 36 Wochen, auf. Also auch hier ein konsistentes Ergebnis.

Das ist sozusagen die Situation in der MCL. Wir gehen davon aus, dass sich diese Ergebnisse in der noch laufenden vergleichenden Studie, der MCL3001, bestätigen werden. Die Studie ist noch nicht fertig, wird aber in Kürze fertig werden. Wir sind sicher, dass sich hier ein breiteres Evidenzbild ergibt. Da aber die Nutzenbewertung momentan auf der Basis der einarmigen Studien laufen muss, sind wir

hier der Meinung, dass sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ergibt, aufgrund der Ergebnisse allerdings mit der Mindestausprägung „beträchtlich“.

Wenn man sich das Gesamtbild noch einmal vor Augen führt: Man hat einen sehr klaren Wirkmechanismus, die spezifische und selektive Inhibition der Bruton-Tyrosinkinase. Der Wirkmechanismus übersetzt sich ganz klar in positive Wirkungen, die sich auch in der frühen Nutzenbewertung niederschlagen. Bemerkenswert sind hier natürlich noch die Patienten mit 17p-Deletion. Das ist eine sehr schwer zu behandelnde Patientengruppe, die auf bisherige Optionen fast gar nicht ansprach bzw. gar keine Verbesserungen gezeigt hat. Hier konnte bei Ibrutinib gezeigt werden, dass die Ergebnisse unterschiedslos auf diese Gruppe übertragen werden können und diese schwer zu behandelnde Gruppe jetzt auch eine Option hat.

Zusammenfassend: aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen in der CLL und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen mit der Mindestausprägung „beträchtlich“ in der MCL. – Vielen Dank, und ich freue mich auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Fleischmann. – Ich schaue in die Runde und frage: Gibt es Fragen? – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Meine Fragen beziehen sich erst einmal gar nicht auf die beeindruckenden Ergebnisse. Wie beeindruckend sie sind, hängt stark davon ab, wie gut die Kontrolltherapie ist und welche Population behandelt worden ist. Meine Fragen beziehen sich zunächst auf die Population. Meine erste Frage: Vielleicht habe ich es überlesen oder in den falschen Hals bekommen, in dem *New-England-Journal-Paper* sind, auch in dem Supplement, auch in dem Protokoll, das hineingegeben worden ist, andere Einschlusskriterien genannt als im EPAR. In dem Supplement vom *New England Journal* spielt der CIRS eine Rolle, und in den Ergebnissen im *New England Journal* ist es auch so dargestellt, dass CIRS ausgewertet worden ist. In den anderen Unterlagen finde ich das nicht, weder als Kriterium noch als Ergebnisbericht. Wo ist der Widerspruch, und wie ist der aufzuklären? Kann man das aufeinander abbilden? Ist das einfach nur eine Darstellung desselben? Das habe ich nicht verstanden. Ich habe noch mehrere Fragen, aber vielleicht machen wir die Fragen nacheinander. Vielleicht kann man dies zuerst klären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Der CIRS hat, soweit ich weiß, eine Rolle gespielt. Ich kenne jetzt keine Unterlagen, in denen er nicht erwähnt wurde. Ich meine, die Purinanalogaungeeignetheit bei den Patienten wurde über mehrere Kriterien festgestellt, unter anderem auch das Alter. Also Patienten über 70 waren für Purinanaloga nicht geeignet, und über 65 Jahren dann nicht, wenn der CIRS > 6 war. Ich meine, da wird er erwähnt.

**Herr Dr. Eyding:** Genau an dieser Stelle wird er erwähnt. Im EPAR steht es aber anders. Da sind ganz konkrete Kriterien genannt. Ich glaube, da ist irgendetwas von Thrombozytopenie die Rede, die die Ungeeignetheit anzeigen soll, und der Krea. Aber da ist nicht vom CIRS die Rede. Das ist ein deutlich breiteres Kriterienfeld. Was ist die Population, die behandelt worden ist? Das müssten wir eigentlich schon klären, um den Nutzen bewerten zu können.

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

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Der Punkt ist wahrscheinlich: Wie genau sind die Studieneinschlusskriterien im EPAR berichtet? Was Sie sagen, ist offenbar eine Diskrepanz zwischen EPAR

und allen anderen Kriterien, also dem Studienprotokoll und dem *New-England-Journal-Paper*. Ich glaube, wir können das hier nicht ganz konkret beantworten. Insofern müssten wir noch einmal nachschauen und das abklären und würden, wenn das in Ordnung wäre, Ihnen spätestens morgen eine Rückmeldung geben, wie sich der Widerspruch auflösen lässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine schriftliche Antwort. – Herr Eyding, Ihre nächste Frage.

**Herr Dr. Eyding:** Vielen Dank, es ist, glaube ich, wichtig, dass wir das aufklären können.

Die zweite Frage, die ich habe, bezieht sich auf die Fludarabin- oder FC- oder FCR-Ungeeignetheit der Patienten. Es gab mehrere Einschlusswege, wie Sie gesagt haben. Es gab welche, die waren altersunbeschränkt, dann gab es welche, die waren alterseingeschränkt, einmal mit Komorbiditäten, einmal ohne Komorbiditäten. Mich würde interessieren: Wie viele Patienten sind über welche Wege jeweils eingeschlossen worden? Wie viele Patienten haben eigentlich eine volle Sechs-Zyklen-FCR-Therapie erhalten, wie viele davon waren refraktär, und wie viele davon waren rezidivierend? Einfach um ein Bild davon zu bekommen, wie krank oder wie ungeeignet die Patienten eigentlich wirklich waren. Das Alter des Einschlusses war mit 67 Jahren relativ niedrig, sodass ich das Gefühl habe, dass darüber relativ viele Patienten hineingekommen sind. Aber wir haben da keine genauen Informationen, soweit ich weiß. Vielleicht können Sie die jetzt liefern oder auch nachliefern. Auch das wäre eine hilfreiche Information.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich kann hier nur das *New-England-Journal-Paper* zitieren. Hier steht, dass „resistance to purin analogs“ auf 45 Prozent der Patienten im Ibrutinibarm und auf 45 Prozent im Ofatumumabarm zutrifft.

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

**Herr Dr. Eyding:** Wie muss man „resistance“ verstehen? Ist das rezidivierend und refraktär zusammen? Das ist mir sachlich einfach nicht ganz klar.

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

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich gehe davon aus, refraktär und rezidivierend, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie gehen davon aus oder wissen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Einen kleinen Einwurf dazu. Gab es einen Zeitpunkt des Rezidivs, wo irgendwo eine Grenze gesetzt wurde? Das ist vielleicht die Frage, mit der man das klären könnte. Wurde, was weiß ich, gesagt, Rezidiv in den ersten sechs Monaten, dann hätten wir eine refraktäre Situation. Das wäre vielleicht das, was man nachschauen und im Laufe der Anhörung noch nennen könnte. Das müsste im Studienprotokoll zu finden sein.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Für Purinanaloga nicht mehr geeignet, also für Fludarabin nicht mehr geeignet, wenn die Remission innerhalb von 36 Monaten aufgetreten ist. Danach waren die wieder Purinanaloga-geeignet.

(Frau Dr. Chr. Müller: Aber keinen Unterschied nach unten?)

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist nicht mein Job. Aber in dem *New-England-Journal-Paper* steht bei diesen 45 Prozent als Erklärung darunter: „resistance“ definiert als „no response“ oder Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten. So ist die Legende unter der Abbildung im *New England Journal*.

(Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann hat gründlich gelesen. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Vor diesem Hintergrund einfach eine allgemeine Frage. Ich habe mir noch einmal die Baseline-Daten der Patienten angesehen, milde Thrombozytopenie: 35 Prozent, milde Neutropenie: 20 Prozent, CIRS  $\geq$  6: 32 Prozent der Patienten, Kreatinin-Clearance  $<$  60: 62 Prozent der Patienten, ECOG 0: 41 Prozent der Patienten, Alter: 67 Jahre. Es kommt mir vor, dass es keine so schwer kranken Patienten sind, die wirklich für eine Retherapie ungeeignet sind, zumindest eine Retherapie mit einer abgeschwächten Chemotherapie. Die Frage ist, inwiefern Ofatumumab aus Ihrer Sicht, nachdem wir es besprochen haben, die geeignete Vergleichstherapie war. Mir kommt es so vor – da würde ich gern die Stellungnahme von der Fachgesellschaft erbitten –, dass viele Patienten oder sogar alle Patienten dafür geeignet wären, auch eine andere Therapie, die etwas aggressiver gewesen wäre als Ofatumumab, zu bekommen, zumal Ofatumumab eine relativ knirschende Zulassung, basierend auf einarmigen Studien, bekommen hat und nun nicht gerade super Ergebnisse vorzuweisen hat und die Patienten auch im Schnitt nur zwei Vortherapien bekommen hatten. Eine andere Chemoimmuntherapie scheint mir da durchaus möglich gewesen zu sein. Da würde ich einfach noch einmal eine Stellungnahme von Ihnen erbitten. Mir kommt es so vor, als ob es in der Studie nicht ganz die geeignete Vergleichstherapie war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Die Vergleichstherapie wurde damals mit der EMA so festgelegt. Die EMA hat gesagt, dass in der Situation, in der Patienten für Purinanaloga nicht mehr geeignet sind, Alemtuzumab nicht infrage kommt, weil es die Zulassung zurückgegeben hat, Bendamustin-Monotherapie käme auch nicht infrage, weil es keine Zulassung hat und zudem zu toxisch ist. Insofern war zum damaligen Zeitpunkt für die Studienpopulation Ofatumumab ein geeigneter Komparator und unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wahrscheinlich ein guter Repräsentant aus der Gruppe der Möglichkeiten, die noch infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Aber da gibt es doch noch andere Therapieoptionen außer denen, die Sie jetzt genannt haben. Man hätte Rituximab, Chlorambucil oder eine dosisreduzierte FCR machen können. Die wären auch aktiver gewesen. Warum hat man das dann nicht patientenindividuell gemacht? Das hätte man tun können. Ich stimme Ihnen zu, es kann durchaus sein, dass Patienten dabei waren, die wirklich für keine andere Therapie mehr infrage gekommen sind, aber ob das alle waren, ist hier genau die Frage, die uns den tatsächlichen Zusatznutzen einschätzen lassen kann.

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

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Rituximab, Chlorambucil, fast 90 Prozent hatten Rituximab in der Vortherapie. Die wären wahrscheinlich nicht noch einmal für einen zweiten Kurs Rituximab infrage gekommen. Die anderen Therapien kann ich jetzt nicht beurteilen. 60 Prozent der Patienten hatten Zytopenien, 40 Prozent der Patienten hatten Bendamustin auch schon in der Vortherapie. Auch da kann ich nicht beurteilen, ob dann noch diese Therapieoption bestanden hätte.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben etwas andere Kriterien für Frührezidive. Wir haben uns in der Leitlinie festgelegt, dass man zwei bis drei Jahre Zeit gibt, was ein Rezidiv angeht, und dass man dann dieselbe Therapie wiederholen kann. Ich gebe wahrscheinlich jetzt dieselbe Antwort, die ich bei Idelalisib auf Frau Müllers Frage gegeben habe. Damals war die Frage, ob Rituximab eine geeignete Vergleichstherapie für die Kombination Idelalisib plus Rituximab war. Da habe ich gesagt: Kann man machen, muss man nicht machen. – Etwas ausführlicher ist die Antwort: Ich glaube, Ihr Punkt ist genau der richtige. Wir würden es patientenindividuell machen. Ofatumumab würden wir in Deutschland nicht als Standard sehen. Es wird gemacht. Aber ich sehe genau Ihren Punkt. Es gibt sicher eine Reihe von Patienten, die dasselbe in dieser Situation noch einmal bekommen könnten, wenn sie nicht auf Fludarabin eine kritische Reaktion haben. Ich glaube, die Kombination eines Anti-CD20-Antikörpers mit einem Alkylanz wäre eine Option gewesen. Man kann auch Rituximab wiederholen. Es ist nicht falsch. Es ist genauso, wie ich damals gesagt habe. Ich glaube, wir würden es patientenindividuell machen. Hier ist es eine relativ junge Altersgruppe, es sind aber auch sehr alte Patienten eingeschlossen worden. Das würde man sicher berücksichtigen. Sie haben selbst schon gesagt, die Heterogenität ist extrem, gerade was Kreatinin oder schwere Zytopenien angeht. Wir würden uns wahrscheinlich schwergetan haben, uns auf einen einzigen Komparator festzulegen.

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

**Frau Bickel:** Herr Professor Wörmann, ich habe eine Frage an Sie. Würde man denn, wenn ein Patient in einer Rituximab-Chemotherapie refraktär gewesen ist, noch einmal Rituximab geben, jetzt bei einer Refrakterität?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei wirklicher Refrakterität würden wir das nicht tun. Wenn einer wirklich auf eine Kombination von FCR nicht angesprochen oder innerhalb sehr kurzer Zeit rezidiert hätte, dann würden wir sicher eine Alternative eingesetzt haben. Da würde zum Beispiel auch so etwas wie Alemtuzumab dazugehören, das einen anderen Wirkmechanismus gehabt hätte. Das ist aber eine sehr kleine Gruppe von Patienten. Die Anzahl derjenigen, die überhaupt ansprechen, mindestens eine stabile Erkrankungsphase hinbekommen, ist schon relativ hoch. Ja, Sie haben recht, es ist für diese Patienten nicht geeignet. Aber die wirkliche Rituximab-Refraktärität ist nicht so häufig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte bei Herrn Wörmann nachfragen. Sie haben gesagt: sehr, sehr kurze Zeit. Was würden Sie denn für ein Zeitfenster für eine Rituximab-nicht-angezeigte-Retherapie ansehen, wenn sie nicht primär schon refraktär darauf waren, das heißt nicht angesprochen haben? In welcher Zeit müssten sie denn ein Rezidiv haben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns festgelegt, in der Leitlinie zu sagen, wer innerhalb von zwei bis drei Jahren rezidiert, den würden wir als Schlechtansprecher werten, und wer erst danach rezidiert, der würde danach eine andere Therapie bekommen. Bei allen, die vorher rezidivieren, würden wir uns grundsätzlich trauen, das noch einmal zu machen, außer bei denen, die eindeutig progredient unter einer Therapie sind, in der Rituximab drin ist. Aber die refraktären sind nicht so viele. – Ist das die falsche Antwort?

**Herr Dr. Mayer:** Es war ganz klar. Zur Rituximab-Refrakterität haben Sie eine ganz klare Aussage in der Leitlinie zum follikulären Lymphom, in der Sie sagen, man kann praktisch bei einem Rezidiv bei

einer Rituximab enthaltenden Kombinationstherapie innerhalb von sechs Monaten von Refrakterität ausgehen. Würden Sie eine vergleichbare Aussage auch hier treffen, wenn Sie sagen, innerhalb von sechs Monaten bei einer Kombitherapie mit Rituximab ist davon auszugehen, dass Refrakterität vorliegt?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns bei der CLL etwas schwergetan, das zu definieren. Das hat aber einen anderen Grund gehabt: weil bei der CLL dann die nächste Option bei den Jüngeren die allogene Transplantation ist. Man muss sich sehr vorsichtig dazu entscheiden, weil das zwar eine tolle Option ist, aber eine hohe Mortalität beinhaltet. Nur deswegen haben wir uns dort auf ein Jahr festgelegt, also etwas länger als bei dem follikulären Lymphom. Es ist mehr unter Berücksichtigung der nächstfolgenden Therapie. Wir wollen nicht das Fenster zu groß machen für Leute, die dann allogene transplantiert wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling, noch ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Wenn wir das mit dem follikulären Lymphom vergleichen, dann muss man ehrlicherweise sagen, beim follikulären Lymphom sind die Behandlungsmöglichkeiten größer. Wir sprechen über viel mehr Chemotherapien. Wenn man ehrlich ist: Es sind bei der CLL eigentlich nur drei, das sind Chlorambucil, Bendamustin und Fludarabin bzw. FC. Alles andere tritt sehr stark in den Hintergrund. Ihre Frage war: Soll man erneut einen Anti-CD20-Antikörper im Rezidiv geben? Wenn wir eine Chemotherapie geben und vorher eine Remissionsdauer von größenordnungsmäßig mindestens sechs Monaten erzielt hätten, würden es wahrscheinlich fast alle Kollegen im klinischen Alltag machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich Herrn Nickel.

**Herr Nickel:** Herr Professor Wörmann hat kurz das Alemtuzumab angesprochen. Nun ist die Voraussetzung für die Anwendung von Ofatumumab laut der Zulassung die Refrakterität auf Alemtuzumab und Fludarabin. Könnten Sie vielleicht noch einmal ausführen, welcher Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe genau diese Voraussetzungen erfüllt hat?

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

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich kann Ihnen sagen, dass 40 Patienten – das sind 20 Prozent der Patienten im Ibrutinibarm – Alemtuzumab in der Vortherapie gehabt haben, und im Kontrollarm waren es, glaube ich, 33 Patienten und 17 Prozent, die Alemtuzumab hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Nickel.

**Herr Nickel:** Es ist also ein relativ geringer Anteil, der diese Voraussetzungen erfüllt. Meine Frage an die Kliniker: Welche Bedeutung für die Aussagekraft der Studie hat denn dieser geringe Anteil von Ofatumumab-Patienten, die diese Voraussetzungen wirklich erfüllen? Vielleicht können Sie auch kurz den Stellenwert von Alemtuzumab aus heutiger Sicht in der CLL-Therapie erläutern.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das entspricht wahrscheinlich inzwischen ziemlich genau der deutschen Situation. Das Problem mit Alemtuzumab ist Ihnen bekannt. Es ist eben nicht zugelassen. Das heißt, es fällt uns außerordentlich schwer, einen Patienten mit Alemtuzumab als Standardthera-

pie zu behandeln. Wir müssen dafür besondere Voraussetzungen erfüllen. Wir müssen es aus dem Ausland importieren und müssen die Patienten darüber aufklären, dass es ein nicht zugelassenes Präparat ist. Das heißt, diese Situation ist für uns außerordentlich schwierig. Die Voraussetzungen für Ofatumumab werden wir bei vielen Patienten nicht erfüllen, werden wir auch nicht wollen, würde ich den Kollegen auch nicht empfehlen. Nur damit Sie hinterher Arzerra einsetzen können, müssen Sie dann aus dem Ausland vorher ein anderes Präparat importieren, Patienten überzeugen, dass die das mitmachen, ein nicht zugelassenes Präparat über sich ergehen zu lassen, nur auf meinem breiten Rücken. Das ist dermaßen theoretisch, es passt heute leider nicht mehr. Ich finde es schwierig mit Ofatumumab. Aber das passt in die Richtung, die ich vorhin nannte. Ofatumumab ist nicht der Standard in Deutschland. Das hat aber nicht allein den Grund, dass es die Zulassungsbedingungen nicht mehr erfüllt. Wir merken schon, dass es keine Regresse seitens der Kassen gibt, wenn wir Alemtuzumab vorher nicht eingesetzt haben. Die Kassen bestehen nicht darauf, ein nicht zugelassenes Präparat einzusetzen, bevor wir Arzerra einsetzen. Trotzdem ist es sicher nicht der Standard, der bei 80 oder 90 Prozent der Patienten in dieser Situation eingesetzt würde. Wir haben hier also Probleme mit der Vergleichstherapie.

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Vielleicht nur zum klinischen Alltag. Es ist eine Situation, in der der Zulassungsstatus die Realität überholt hat. Das ist einfach so, das wird man auch nicht auflösen können. Aber wo setzen wir es im klinischen Alltag ein? Wenn überhaupt, dann fokussiert sich das sicherlich sehr stark bisher schon auf die Fälle mit TP53-Mutation. Da sehe ich durchaus noch einen Punkt. Aber bei CLLs mit Wildtyp, TP53, wird es von den Kollegen im klinischen Alltag so gut wie nicht mehr eingesetzt – Punkt.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe zwei Fragen. Die eine bezieht sich auf das Themenfeld von jetzt, die Vergleichstherapie, Ofatumumab ist nicht mehr Standard. Es ist in diesem Indikationsgebiet auch schwierig, weil es sich so schnell ändert. Wir haben hier einen relativ großen Effekt bei der Mortalität. Es ist ein bisschen schwierig, das zu fragen. Ofatumumab ist nicht mehr der Standard, Sie hätten viel lieber eine patientenindividuelle Therapie als Vergleich gehabt, aber den heutigen Standard hätte man wahrscheinlich nicht bekommen. Würden Sie die Unsicherheit wegen der Vergleichstherapie so groß einschätzen, dass Sie sagen würden, das nivelliert sozusagen das, was man als Vorteil sieht? Das ist vielleicht eine Frage, die nicht ganz korrekt ist, aber vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Danach habe ich noch eine Frage an den pU.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Übergeordnet: Ich glaube, dass Idelalisib und Ibrutinib die Substanzen der Zukunft bei der CLL sind. Es ist dermaßen überzeugend, was wir bei den Rezidivpatienten klinisch sehen, das wird den alten Standard ablösen. Die Fragen für uns sind heute: Wie gut ist der Unterschied? Das können wir im Moment schlecht sagen, darauf komme ich gleich, wegen der Schwierigkeiten der Vergleichstherapie. Und natürlich unter ökonomischen Gesichtspunkten: Wer braucht das wirklich? Weil es phänomenale Ergebnisse sind. Ich kann zurzeit nicht sagen, welche von den beiden I-Substanzen, wie wir das zurzeit nennen – Idelalisib und Ibrutinib, weil es so schwierig auszusprechen ist –, die bessere ist. Probleme, die wir haben, sind: Die Vergleichstherapien sind in beiden Fällen nicht ganz perfekt gewesen. Wir haben es das letzte Mal diskutiert. Rituximab mono

ist nicht ganz gut, außerdem haben wir Idelalisib eben nur in Kombination mit Rituximab zugelassen, wir denken, es ist es wahrscheinlich auch eine gute Monosubstanz. Das Problem: Ibrutinib ist auch eine gute Monosubstanz. Vielleicht würden wir auch 80 Prozent Remissionen haben, wenn wir es mit einem Anti-CD20-Antikörper kombiniert hätten. Dann haben wir wieder die Vergleichstherapie nicht. Dafür haben wir Ofatumumab ausführlich diskutiert. Es ist schwierig, es als Vergleichstherapie nicht alleine einzusetzen.

Das heißt, die Situation ist für uns in der Klinik – so haben wir es in den aktuellen Leitlinien gemacht – ist: Wer braucht es wirklich? Wir glauben nicht, dass es der Standardpatient braucht, schon gar nicht in der Erstlinientherapie. Sie hatten die Frage aufgeworfen, Herr Hecken: Wer soll es in der Erstlinientherapie bekommen? Wenn wir eine Substanz haben, Kombination FCR, 90 Prozent Ansprechrates, das ist schon hervorragend, da müssen wir nicht mit etwas anderem besser sein. Das heißt, wir haben uns entschieden, dass wir es nur für die 17p-Patienten, die wirklich sonst nicht ansprechen, überhaupt für die Erstlinientherapie betrachten würden. Herr Dreyling hat gesagt, da konkurriert es dann mit Alemtuzumab. Nun ist Alemtuzumab mit den Schwierigkeiten der Versicherung im Zweifelsfall eine schwierige Substanz geworden. Also wäre es eine der beiden I-Substanzen. Uns bleibt aber trotzdem, auch wenn wir so überzeugt sind, dass es für Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie gut ist, dass wir es eigentlich im Moment nicht gut quantifizieren können. Wir haben keinen direkten Vergleich, und wir haben für beide Substanzen unterschiedliche Vergleichstherapien. Das macht es für uns im Moment schwer. Deswegen haben wir jetzt für uns geschrieben: Für die 17p-Patienten ist es bei der CLL ein klarer Gewinn, weil wir die sonst nicht gut in den Griff bekommen oder sonst allogent transplantieren würden, und für die Zweit- und Drittlinientherapie nur bei denen, die früh rezidivieren, also nur die wirklichen Risikopatienten. Die, die dieselbe Therapie noch einmal bekommen würden, würden wir nicht mit einer dieser Substanzen behandeln. Ich bin völlig überzeugt, dass ich in zehn Jahren hier anders antworten würde, wenn ich hier sitzen würde, dann hätte es sich nach vorne geschoben, aber zurzeit haben wir die Daten dazu nicht. – Das ist unsere Haltung als Fachgesellschaft.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Vielen herzlichen Dank. Sehr erschöpfend. – Ich hätte noch eine Frage an den Unternehmer. Sie haben es schon kurz angesprochen. Es geht um den Lebensqualitätsvorteil, den Sie reklamiert haben. Wir haben jetzt viel die zVT diskutiert. Der Lebensqualitätsvorteil ist von der Fachberatung Medizin unter Morbidität subsummiert. Sie haben gesagt, Sie haben eine Responderanalyse, bei der Sie einen signifikanten Vorteil gezeigt haben, und bei der Auswertung der FB Med wurden die Mittelwertdifferenzen zugrunde gelegt. Vielleicht können Sie noch einmal Stellung nehmen und begründen, warum Sie es für sinnvoll halten, die Responderanalyse und nicht die Mittelwertdifferenzen zu betrachten. Wir haben da eine „minimal clinically important difference“, die valide ist. Ist es dann sinnvoll, Responderanalysen zu machen, oder wäre es da sinnvoll, auch die Mittelwertdifferenzen zu betrachten? Kurz zum Hintergrund: Die Responderanalysen zeigen einen Vorteil, die Mittelwertdifferenzen eben nicht. Darauf bezieht sich das. Wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten.

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

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Danke für die Frage. Sie haben richtig gesagt, die Mittelwertdifferenzanalysen zeigen keinen klaren Vorteil für Ibrutinib. Aber die Responderanalysen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil im FACIT-Fatigue und im EQ-5D sowohl bei 7 Punkten als auch für 8 und 12 Punkte, die wir nachgeliefert haben. Die Mittelwertdifferenzanalysen betrachten, wie der Name schon sagt, den Durchschnitt. Das ist nicht sensitiv genug, denn die Standardfehler sind einfach zu groß, um da eine Signifikanz festzustellen. Aber bei den Responderanalysen betrachten Sie den

einzelnen Patienten. Da wird quasi jeder Patient importiert. Das ist eine ganz klare ITT-Population, bei der auch Patienten ohne Event in die Analyse als quasi kein Event eingehen. Wenn Patienten nicht mehr in der Studie sind, werden sie gezählt, als wenn sie keinen Event hätten. Also alle Patienten sind in der Studie. Das ist eine richtige ITT-Population. Bei der Mittelwertanalyse haben wir MMM eingesetzt, und da sind alle Patienten hineingegangen, die einen Baseline-Wert und einen Folgewert hatten. Deswegen denken wir, dass die Responderanalyse in dieser Hinsicht robuster ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu, Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe auch noch eine Frage dazu. Normalerweise erwartet man bei der Mittelwertanalyse am ehesten Signifikanz. Das ist der am meisten gepowerte Test. Wenn Sie bei den Responderanalysen einen p-Wert von 0,004 oder 0,001 oder 0,003, je nach Schnittpunkt, finden, würde ich jetzt daraus schließen, dass Sie auch eine ganze Menge an Verschlechterungen haben gegenüber der Vergleichstherapie, um im Mittel auf den wirklich gar nicht signifikanten Unterschied zu kommen. Oder können Sie das irgendwie anders erklären? Mir ist es nicht klar. Bei der Mittelwertdifferenz haben Sie einen p-Wert von 0,84. Das heißt, da unterscheiden sie sich wahrscheinlich gar nicht, da ist auch keine verschobene Nullhypothese drin. Das ist einfach nur die Mittelwertdifferenz. Wie kommt es zustande, dass jetzt ausgerechnet bei den Mittelwertunterschieden der p-Wert so groß ist und es nur bei den Responderanalysen so herum herauskommt? Gibt es auch die analoge Verschlechterung von vielen Patienten? Dann würde es wieder stimmig sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Zunächst Herr Metin.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Richtig. Wir haben in den Responderanalysen auch Verschlechterungen gesehen, die waren allerdings nicht statistisch signifikant. Ich muss dazusagen, dass die Verschlechterungen nach 37 Wochen aufgetreten sind, die Verbesserungen sind ungefähr nach 9 Wochen aufgetreten. Bei den Verbesserungen haben wir ganz klar einen Vorteil gesehen im Hinblick auf Ibrutinib.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Als Hämatologe fühlt man sich schon schlecht, hier mit der CLL aufzutreten. Wir haben bei Obinutuzumab, Idelalisib, jetzt Ibrutinib mit Ihnen – oder den Firmen – kämpfen müssen, um irgendeinen Lebensqualitätsparameter als signifikant aus den Daten herauszuwringen. Wir haben schon fast Sorge, wir tauchen hier mit Krankheiten auf, die die Leute nicht krank machen. Das ist, glaube ich, nicht so. CLL ist schon eine ernsthafte Leukämie und macht die Leute auch krank. Ich glaube, das Hauptproblem liegt darin, es sind hier nicht klinisch kranke Leute eingeschlossen worden, sondern rezidierte oder refraktäre, ganz wesentlich aufgrund von Laborparametern identifizierte Patienten. Das liegt aber auch an uns. Wir haben in der Charité inzwischen eine ganze Reihe von Patienten mit Ibrutinib behandelt. Das sind nicht die Studienpatienten. Wir trauen uns, jetzt die Kranken hineinzutun. In eine Studie tue ich niemanden, der dramatisch krank ist, weil ich nicht weiß, was dabei herauskommt. Dem gebe ich irgendetwas, und wenn es hochdosiert Kortison ist, um den erst einmal herauszuholen, und dann kommt er vielleicht auf eine moderne Substanz. Aber wir würden nicht jemanden, der mit einem Hb von 6 oder Hämolyse auftaucht und die nächsten Wochen überstehen muss, in eine solche Studie einschließen, wo ich nicht weiß, was herauskommt. Das ist wirklich ein Problem des Einschlusses. Man hätte eine Studie konzipieren müssen, bei der klinische Symptomatik das Einschlusskriterium wäre. Das könnte man als Registerstudie wunderbar hinterher machen. Ich wäre hochinteressiert, so etwas zu tun. Aber das ist für keine der drei Zulas-

sungsstudien das Eingangskriterium gewesen. Deswegen kämpfen wir hier so mit den klinischen Symptomen, weil es angehängt ist. Es ist inzwischen wirklich ein Kampf. Wenn dann aus 20 Parametern einer signifikant ist: Ja, wir nehmen das gerne an, aber – –

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

**Herr Dr. Eyding:** Ich verstehe schon, dass das so zustande gekommen ist. Trotzdem haben wir auch einen Verlauf der Krankheit, der dann dazu führt, dass es Unterschiede gibt. Ich habe jetzt eigentlich nur danach gefragt, wie man die Zahlen verstehen muss. Ich bin jetzt nicht ganz sicher, wie ich es zu verstehen habe. Sie sagen, die Verbesserungen sehen Sie nach 9 Wochen, die Verschlechterungen nach 37 Wochen. Das war die eine Aussage. Die andere Aussage ist – zumindest habe ich das so verstanden –, der gleiche Zeitpunkt gibt in der Responderanalyse einmal einen signifikanten Vorteil für bestimmte Responderkriterien, der Mittelwertunterschied ist aber total flach. Das kann für mich eigentlich nur heißen, dass es auch andere Schwellen, Verschlechterungsschwellen, sozusagen eine bivariable Verteilung für die Ibrutinib-Patienten gibt, dass es einen Teil der Patienten gibt, die sich im Verlauf der Krankheit verbessern, weil die Krankheit wirklich aufgehalten wird – bei Ofatumumab wird sie nie so gut aufgehalten, deshalb entwickeln die halt B-Symptome und bekommen eine verschlechterte Lebensqualität, das wäre eine plausible Erklärung –, und bei anderen gibt es vielleicht aufgrund von Nebenwirkungen eine verschlechterte Lebensqualität. Dazwischen hat man nicht viel. Deswegen ist die Diskrepanz zwischen der Responderanalyse mit bestimmten Schnittpunkten und dem Mittelwertunterschied für mich noch nicht aufgelöst. Vielleicht können Sie mir da noch einmal helfen.

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

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Gerne kann ich darauf noch einmal antworten. Ich habe die Zahlen vor mir liegen. Wir hatten auch Verschlechterungen, speziell beim FACIT-Fatigue, um ein Beispiel zu nennen. Da haben sich 52,8 Prozent der Patienten um den Schwellenwert von 4 verbessert, im Ofatumumabarm waren es nur 38,3 Prozent. Eine Verschlechterung trat auf bei 34,4 Prozent der Patienten im Ibrutinibarm und bei 27,6 Prozent der Patienten im Ofatumumabarm. Die Analyse zur Verschlechterung war nicht signifikant. Da gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Wir erklären uns das so, dass auch im Ibrutinibarm Progresse entstanden, auch da gab es Progressed Diseases. Das könnte einen Einfluss darauf gehabt haben, dass diese Patienten sich auch in der Lebensqualität verschlechtert haben. Aber noch einmal dazu: Die Verbesserungen traten viel schneller ein als die Verschlechterungen und waren signifikant gegenüber dem Komparator Ofatumumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich kann nur etwas ergänzen, was die Sache nicht klarer macht. Für mich ist immer die Frage: Was bedeutet das am Ende des Tages, Statistik hin, Statistik her? Ich kann zu einer anderen Erkrankung, dem Mantelzelllymphom, nur sagen, dass es da in der Tat so ist, dass die Verbesserung des Allgemeinzustands unmittelbar kommt, häufig schon, bevor die Remission nachweisbar ist. Es sind nur ein paar Dutzend Patienten, die ich bisher behandelt habe, aber ich sehe keinen Patienten, dessen Allgemeinzustand sich akut verschlechtert hat, bei etlichen Patienten gab es eine Verbesserung des Allgemeinzustands, bevor man die Remission erst richtig nachweisen konnte.

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

**Herr Dr. Eyding:** Das Bessere an der CLL-Situation ist, dass wir eine Vergleichsgruppe haben. Es wäre nicht so günstig, wenn wir beides hätten, wenn wir einen Anteil von Patienten haben, die tatsächlich ansprechen und sich dann verbessern, und einen Teil der Patienten, die nicht ansprechen und sich durch die Substanz in der Symptomatik deutlich verschlechtern. Genau das ist die Situation, die ich hier vermute. Das ist ein Punkt, den man berücksichtigen muss.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es gibt noch einen wichtigen Punkt bei Ibrutinib. Eine Besonderheit von Ibrutinib ist, dass am Anfang die Laborwerte schlechter werden, und zwar gibt es eine ganz auffallende Lymphozytose von mehreren 100.000, die die Leute aber subjektiv nicht krank macht. Nun haben wir dasselbe wie mit dem PSA beim Prostatakarzinom. Patienten sind extrem fixiert auf Laborwerte. Eine der kritischsten Punkte für uns ist, Leute am Anfang gut zu führen. Die Lymphknoten schwemmen sämtliche Lymphozyten aus, das heißt, die Lymphknoten werden innerhalb von Wochen kleiner, aber im Blut können wir bis zu 500.000 Leukozyten haben. Das ist durchaus ein Betreuungsphänomen. Das kann ich in der Lebensqualität nicht erfassen. Aber erst einmal fühlen sich der Patient und die Familie schlechter, wenn die Werte schlechter werden, nur weil sie laborfixiert sind, selbst wenn die Lymphknoten kleiner geworden sind.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte kurz auf die Aussagen von Herrn Wörmann rekurrieren. Da müssen Sie mich kurz mitnehmen. Sie haben gesagt, es besteht sowohl bei der Idelalisib-Studie als auch hier eine relativ große Diskrepanz zwischen einer Studienpopulation, die relativ gesund war, und der letztendlich bei Ihnen in der Versorgung auftretenden Patientenpopulation. Da stellt sich mir einfach die Frage: Wie sollen wir denn dann jemals das Safety-Profil einer Substanz vernünftig beurteilen können, wenn die Patienten, die in der Realität später behandelt werden, viel kränker sind und viel mehr Komorbiditäten haben als die Studienpopulation? Andererseits: Kann man rechtfertigen, dass dann relativ gesunde Patienten, auch asymptomatische Patienten mit einer Studiensubstanz, bei der wir noch hypothetisch davon ausgehen, sie wirkt gut, behandeln? Sagt man, man macht nicht viel falsch, weil sie nicht so weit fortgeschritten sind – so habe ich Sie vorhin verstanden –, und die Patienten, die einen hohen Leidensdruck haben, schwerer fortgeschritten sind, kann man doch nicht mit einer Studiensubstanz belasten? So ganz verstehe ich die Argumentation nicht, warum bei dieser Indikation nur gesunde Patienten möglich sind und die Kranken aber später behandelt werden müssen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich behaupte nicht, dass Sie polemisch sind, aber ein Hauch von Polemik war da jetzt drin. Jemand mit einer CLL, der einen Anstieg der Leukozyten auf 100.000 und einen Abfall der Thrombozyten hat, hat einen Leidensdruck, auch wenn es ein „Laborleidensdruck“ ist, und es ist auch absehbar, dass er sich verschlechtert. Insofern behandeln wir nicht gesunde Menschen, sondern wir behandeln schon richtige CLL-Patienten. Was Sie ansprechen, ist ein grundsätzliches Problem aller klinischen Studien. Das betrifft nicht die CLL alleine. Ganz grundsätzlich haben wir ein Problem, dass bei den Ein- und Ausschlusskriterien – Sie haben es hier oft diskutiert – Patienten oft mit ECOG 0 vorgestellt werden, obwohl sie die Diagnose eines metastasierten Lungenkarzinoms haben. Es ist schon grundsätzlich so, dass in solchen Studien die etwas Fitteren drin sind. Es sind aber auch die, von denen eine hohe Compliance zu erwarten ist, das sind die, die das Problem verstehen. Jemand, der ein Alkoholproblem und eine CLL hat, würden wir nicht in eine Studie hinein-

nehmen, aber irgendwann wird er schon behandelt werden müssen. Ich glaube, das ist ein Grundproblem und nicht speziell ein Ibrutinib-Problem. Das ist der Grund, warum wir so hinterher sind, gute klinische Register aufzubauen, dass wir wirklich wissen, was später im Feld passiert.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Auch ich wollte jetzt an diesen Punkt anknüpfen. Es betrifft beide Arme, dass es gesündere Patienten sind. Die sind nicht nur im Ibrutinibarm. Da stellt man sich immer die Frage: Gibt es irgendwelche Charakteristika, die kränkere Patienten haben – ich sage einmal, mit schlechterem Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen –, bei denen man medizinisch sinnvoll in irgendeiner Art und Weise erwarten könnte, dass die anders reagieren auf den investigativen und auf den Vergleichsarm, ob da irgendeine medizinische Ratio ist? Sonst würde sich der Unterschied nicht verändern. Hier haben wir Ibrutinib gegen Ofatumumab. Kann man irgendwie medizinisch erwarten, dass kränkere Patienten bei einem dieser beiden anders reagieren als bei dem anderen? Das könnte man sich zum Beispiel bei Chemotherapie in einem Arm und Antikörpern im anderen Arm vorstellen. Aber wie ist es hier? Die Übertragbarkeit muss irgendeine Ratio haben. Man hat es tendenziell immer. Da sich die Frage: Ist es medizinisch sinnvoll übertragbar? Also: Spricht etwas dagegen, das zu übertragen?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sehen in den Armen keine Imbalance. Wir sehen auch, dass ein progressionsfreies Überleben unter Ofatumumab von acht Monaten durchaus das ist, was wir erwarten würden. Das ist repräsentativ für die gesamte Gruppe. Der Hazard Ratio von 0,22 ist spektakulär. So etwas haben Sie hier ganz selten gehabt. Selbst bei den fantastischen BRAF-Inhibitoren beim Melanom kam kein so guter Wert heraus. Nein, ich sehe da keine Imbalance. Ich glaube, die Daten sind verwertbar. Zu Ihrer Frage: Es ist schon so, dass im Feld vielleicht noch andere Daten herauskommen würden. Aber ich sehe keine Imbalance. Die einzige Imbalance ist – das hatten wir kritisiert –, dass die eine Gruppe infundiert werden musste, während die andere Tabletten bekam. Das ist als Verzerrung bezeichnet worden. Das ist eine Verzerrung, aber ich glaube, es war korrekt, das so zu machen, dass keine Scheininfusionen gegeben wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Bezüglich der Lebensqualität sind für mich die Parameter der objektiv beobachteten Nebenwirkungen ganz wichtig. In dieser Beziehung finde ich es eine sehr hohe Hürde, einen reinen Anti-CD20-Antikörper als Vergleich zu nehmen, weil der natürlich extrem gut verträglich ist. Das wissen wir. Alles andere, was wir sonst machen – das ist ein Grund, warum das der Vergleichsarm in der Studie war –, hat einfach deutlich mehr Nebenwirkungen. Von daher wäre für mich der andere Readout: Wenn da nicht eine deutlich höhere Toxizität im experimentellen Arm beobachtet wird, dann ist das einfach eine sehr gut verträgliche Substanz.

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

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich möchte noch etwas zu der Studienpopulation sagen. Wir hatten ein medianes Alter von 67 Jahren, und wir haben einmal in Kassendaten geschaut, wie das mittlere Alter bei Patienten mit CLL ist. Da gibt es eine Publikation von Blankart, und die sagt, dass das mittlere Alter bei 66,1 Jahren liegt. Man liest zwar immer, dass das mittlere Alter bei Patienten mit CLL um die 70 oder höher liegt, aber wenn ich mir die Kassendaten ansehe, habe ich darauf

keinen Hinweis gefunden. Wenn ich mir andere Studien ansehe, die bei der refraktären oder rezidivierenden CLL gemacht worden sind, Fischer zum Beispiel, so betrug das mediane Alter 67 Jahre, bei Bardou 60 Jahre, bei Robak 65 Jahre. Da sind wir vom Alter eher weiter oben. Die Zulassungsstudie von Ofatumumab zum Beispiel hatte ein mittleres Alter von 64 Jahren. Die einzige Studie, die ich gefunden habe, in die Patienten mit höherem Alter eingeschlossen worden sind, war die Idelalisib-Studie, da waren es 71 Jahre. Bei Ofatumumab, hatte ich gesagt, waren es 64 Jahre. Wenn man dann beurteilen will, wie krank die Patienten eigentlich waren, dann muss man berücksichtigen, 62 Prozent der Patienten hatten bei Studieneinschluss eine Zytopenie, und 46 Prozent haben unter Fatigue gelitten. Das gibt Ihnen vielleicht so ein Gefühl dafür, was das für eine Population war.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich glaube, ich bin da gerade falsch verstanden worden. Es ging mir tatsächlich nicht um die generelle Gesundheit oder den ECOG-Status allein, sondern um das, was Herr Eyding vorher angesprochen hat, dass bei dieser Studie fast 30 Prozent der Patienten nur eine Vortherapie hatten und noch einmal 30 Prozent nur zwei hatten. Es geht um die Möglichkeit, wie auch Herr Wörmann gesagt hat, einer patientenindividuellen Therapie. Da stellt sich mir wiederum die Frage: Ist denn eine patientenindividuelle Therapie im Vergleichsarm nicht doch wirksamer als eine Obinutuzumab-Monotherapie? Denn Sie sagen, Herr Wörmann, es sind keine Imbalancen festzustellen. Vom Gesundheitszustand würde ich sagen: Klar, wenn die beide gleich krank sind. Aber es geht um die mögliche Alternativtherapie, die beiden Armen noch bleibt. Die Frage ist, ob bei einer alleinigen Anti-CD20-Antikörper-Therapie im Interventionsarm im Vergleichsarm mit eventuell einer patientenindividuellen Chemotherapie, ob reduziert oder in Kombination, nicht doch Erfolge bei dieser Patientenpopulation herauszuholen gewesen wären, die zu 60 Prozent nur ein oder zwei Vortherapien hatte.

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

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Eine Imbalance gab es ein bisschen zuungunsten von Ibrutinib. Im Ibrutinibarm hatten die Patienten im Median drei Vortherapien, im Ofatumumabarm nur zwei, und das therapiefreie Intervall vor Einschluss in die Studie betrug im Ibrutinibarm acht Monate und im Ofatumumabarm zwölf Monate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, eine Nachfrage.

**Herr Dr. Mayer:** Diese Imbalance kann ich rein rechnerisch nachvollziehen, aber sie bedeutet im Endeffekt, auch wenn im Median nur zwei Vortherapien im Kontrollarm waren, dass die Anwendungsbeschränkungen für die Vergleichstherapie häufig nicht erfüllt waren, nämlich eine gleichzeitige Refrakterität gegen Alemtuzumab und gegen FCR-Schemata. Das heißt, die hätten eventuell eine noch wirksamere Chemotherapie als Kontrollsubstanz bekommen können.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal kurz zu den deutschen Vergleichsdaten. In Deutschland ist das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen mit CLL 75 Jahre und bei Männern 72 Jahre. Die Studien liegen alle etwas günstiger. Das ist das, was ich eben diskutiert habe. Es sind in den Studien etwas jüngere Leute drin. Aber die mittleren Erkrankungsalter in Deutschland sind so. Die Diskussion ist: Wäre vielleicht eine andere Therapie besser gewesen? Ich hatte eben gesagt, die acht Monate progressionsfreie Überleben für eine solche Risikopopulationen finde ich korrekt, das wäre das, was ich erwartet hätte. Was Sie verlangen, wäre eigentlich, dass ich Daten einer Studie Ofatumumab ge-

gen patientenindividuelle Therapie hätte, um einen indirekten Vergleich machen zu können. Diese Daten habe ich nicht, gibt es, glaube ich, bisher auch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet, Herr Mayer?

**Herr Dr. Mayer:** Dahin gehend, dass wir letztendlich nicht viel darüber wissen, was diese Kontrollmonotherapie bewirken kann oder was sie vielleicht nicht bewirken konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zum Mantelzelllymphom. Sie haben eine einarmige Studie durchgeführt. Da läuft jetzt noch eine andere, bzw. Sie wollen da auch Ergebnisse präsentieren. Aber warum haben Sie nicht von Anfang an eine vergleichende Studie durchgeführt, was war der Grund dafür?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Die einarmige Studie, die wir jetzt eingereicht haben, war eine Phase-II-Studie, die ursprünglich gar nicht für die Zulassung gedacht war. Die Ergebnisse, die sich ansonsten aus dem Gesamtbild von Ibrutinib ergeben haben, waren nur so gut, dass man die dann im Laufe der Zeit für die Zulassung genutzt hatte, und die zweite Studie, die auch einarmig war, die wir jetzt nachgereicht haben, die MCL2001, hat man dann parallel laufen lassen, um das Bild zu vervollständigen. Die Entscheidung für eine vergleichende Phase-III-Studie fiel erst danach. Das erklärt sich einfach mit dem zeitlichen Verlauf bzw. auch daraus, dass die Ergebnisse da so gut waren, dass man die Studien dann auch für die Zulassung nutzen konnte. Es wurde dann eine vergleichende Studie gestartet, die, wie ich schon gesagt habe, noch läuft und in Kürze Ergebnisse liefert. Die wird das Bild dann komplettieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Schulz.

**Frau Schulz:** Ich habe zwei Verständnisfragen zum Endpunkt der krankheitsbezogenen Symptome. Im Dossier wurden unter anderem die Symptome Gewichtsverlust und Anorexie dargestellt. Wie sind diese beiden Symptome per Definition voneinander abgegrenzt? Die zweite Frage, auch zu den krankheitsbezogenen Symptomen, betrifft die zeitliche Komponente der Daten. Im Dossier wurde angegeben, dass der beste Wert post Baseline angegeben wurde. Da wollte ich noch einmal fragen, ob die zeitliche Komponente unter den Symptomen variiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Wie man Anorexie und Gewichtsverlust voneinander abgrenzt, kann ich Ihnen jetzt auch nicht genau sagen, das müsste ich nachsehen. Sie haben recht, wir haben zu Beginn, Baseline, die Anzahl der Patienten mit Symptomen erfasst und haben dann im Verlauf der Studie den besten Post-Treatment-Wert erfasst. Da haben wir dann im Vergleich zu Ofatumumab geschaut, ob es Unterschiede gibt. Aber wir haben im zeitlichen Verlauf nur ausgewertet, welchen besten Zustand der Patient post Treatment gehabt hat.

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

**Herr Dr. Kulig:** Ich möchte da noch einmal nachfragen. Sie haben vorher laut Studienprotokoll verschiedene Messzeitpunkte gehabt. Sie sagten, der beste Wert post Baseline. Sie haben wahrschein-

lich nicht für alle Patienten genauso viele Messungen gehabt. Sie haben vielleicht für manche Patienten nur zwei post Baseline, für manche mehrere. Uns ist der Verlauf nicht so ganz klar. Der beste Wert ist vielleicht einmal nur nach 8 Wochen, einmal nach 24 Wochen. Wie verhält sich das, wenn Sie Missing-Werte haben? Haben Sie dann eine Ersetzungsstrategie gehabt? Uns fehlt ein bisschen das Verständnis, wie die „besten gemessenen Werte“ zu interpretieren und erfasst worden sind.

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

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Patienten, die keinen Wert hatten, wurden als Nonresponder definiert. Die konnten sich vom Zustand her also nicht verbessern. Sie konnten im Verlauf der Behandlung ihren Zustand nicht weiter verbessern, wurden dann also nicht gezählt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Verstehen Sie das?

**Herr Dr. Kulig:** Nicht so ganz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich auch nicht.

**Herr Dr. Kulig:** Nicht gezählt heißt, dann würde sich die Menge an auswertbaren Patienten sehr verringern. Ich weiß dann nicht, von wie vielen Patienten wir letztendlich sprechen. Außerdem hatten Sie es in Kategorien eingeteilt, in verschiedene Gradabstufungen. In welche Gradabstufung fallen die Patienten, oder werden die überhaupt nicht mehr gezählt? Sie haben sehr viele Kategorien gemacht. Wenn man so ganz viele Kategorien hat, wenn man diese, was weiß ich, neun mal neun Möglichkeiten, also drei Grade und mehrere Zeitverläufe, hat, besteht natürlich die Chance, dass irgendein relatives Risiko dann auch einmal signifikant wird.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten haben wir angegeben.

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

**Herr Dr. Kulig:** Es ist richtig, die steht drin. Mir ist es noch nicht klar. Wir haben mehrere Zeitverläufe, wo Patienten B-Symptomatik oder Symptomatik haben könnten. Haben jetzt alle Patienten in der Studie alle durchlaufen? Die Raten der fehlenden sind sehr gering. Haben alle Patienten acht oder fünf Messzeitpunkte? Haben dann alle Patienten – außer vielleicht ein paar, die genannt sind – wirklich diese Zeitläufe durchlaufen? Aufgrund des Ablaufs der Studie ist das unwahrscheinlich. Deswegen frage ich noch einmal nach. „Bester zeitlicher Wert“ ist nicht klar, die einen haben ihn bei vier Wochen, die anderen bei acht Wochen.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Bis zur Woche 24 waren alle Patienten in der Studie. Wenn sie in dieser Zeit keinen Progress hatten, dann müssen für diese Patienten alle Werte vorliegen.

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

**Herr Dr. Kulig:** Bei den Werten aus der Tabelle interpretieren Sie bis zum Zeitpunkt 24 Wochen, und danach wissen Sie es eigentlich nicht, wenn Sie sagen, dass bis zu diesem Zeitpunkt alle Patienten Messwerte haben. Es ist auch kein Zeitpunkt angegeben, wann das gilt.

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Die krankheitsbedingten Symptome wurden bis zum Ende, bis zum Progress gemessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich glaube, hier herrscht im Moment eine gewisse Sprachlosigkeit. Das ergibt sich einfach daraus, dass es ein Problem der kontinuierlichen Therapien ist. Es geht um die Best Response oder wie immer man es nennen will. Normalerweise gehen wir zum Beispiel sechs Zyklen, das sind je nach Therapie vier bis sechs Monate. Dann schaut man zu diesem Zeitpunkt und hat eine klare Aussage. Diese Best Response ist damit nur teilweise vergleichbar. Das hängt damit zusammen, dass zum Beispiel die CR-Raten langsamer eintreten, das heißt teilweise erst nach einem Jahr oder vielleicht sogar länger. Dadurch sind – das stimmt schon – diese Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar. In dem ganz konkreten Fall, auch in der randomisierten Studie, wenn wir das mit Ofatumumab vergleichen, hat es eine limitierte und vorgeschriebene Therapiedauer. Da tut man sich ein bisschen schwer. Ich weiß auch nicht, wie man das bei einer kontinuierlichen Therapie sonst machen soll.

Ich wollte noch zwei Kommentare zu der Diskussion von vorhin geben. Gewichtsverlust und Anorexie sind natürlich zweierlei Dinge. Ist ja klar, Gewichtsverlust ist ein dynamischer Prozess. Das heißt, es wird von einer Gewichtsreduktion gegenüber dem Gleichgewicht ausgegangen. Dagegen hängt die Anorexie vom Gesamternährungszustand ab. Das heißt, wenn jemand vorher anorektisch ist, ist er auch unter Therapie anorektisch, hat keinen Gewichtsverlust. Umgekehrt, wenn jemand von 120 kg auf 110 kg abnimmt, hat er einen Gewichtsverlust, ist aber nicht anorektisch. Das sind zweierlei Paar Stiefel.

Das Zweite noch zu der Phase II beim Mantelzellymphom. Ja, es stimmt, das ist nur eine Phase II. Von daher tut man sich dann immer schwer, wie man die Ergebnisse einschätzen soll. Aber ich glaube, es ist fair, zu sagen, im Vergleich zu allen anderen Phase-II-Studien beim rezidierten Mantelzellymphom, die molekulare Substanzen getestet haben, lagen die Ansprechraten für Monotherapien irgendwo in der Größenordnung bis 40 Prozent, bei deutlich kleineren Studien. Zum Beispiel bei Bosutinib, einer Studie mit 150 Patienten, ebenfalls international, lag sie niedriger. Das heißt, wir liegen hier ungefähr doppelt so hoch wie bei dem, was wir mit anderen Substanzen sehen. Das ist einfach überzeugend, selbst wenn wir im Kopf dann noch etwas abstreichen, weil es eben eine nicht randomisierte Studie ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Professor Dreyling. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich wollte auf einen Punkt zurückkommen, den Sie ganz kurz am Anfang angesprochen haben bezüglich der Arzneimittelsicherheit. Sie haben unterschiedliche Behandlungsdauern, im Ibrutinibarm fast doppelt so lang. Im Dossier haben Sie einfach nur die naiven Proportionen vorgelegt. Da gab es einen Nachteil für SAEs und für schwere UEs CTC-Grad  $\geq 3$ . Jetzt haben Sie die Time-to-first-Event-Analysen nachgereicht, wo Sie praktisch versuchen, die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu berücksichtigen und dafür zu adjustieren. Bei diesem Versuch, für die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu adjustieren, zeigen sich die Nachteile nicht mehr. Das war schon zu dem Zeitpunkt absehbar, als Sie das Dossier erstellt haben. Dass die Behandlungsdauer sehr unterschiedlich ist, ist ein Problem, das wir immer wieder haben. Uns interessiert natürlich, was dabei herauskommt. Aber warum haben Sie eigentlich erst jetzt, zu diesem Zeitpunkt, diese Auswertung vorgelegt, die das berücksichtigt? Ich frage einfach einmal so. Es ist ja nichts Unerwartetes, was sich aus der Bewertung ergeben hat, sondern war von Anfang an absehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Wir hatten die expositionsadjustierten Inzidenzraten schon vorher festgelegt und präspezifiziert. Wir wussten, dass das IQWiG gerne solche Analysen hat und haben das dann im SAP vorher festgelegt und haben diese Daten auch berichtet. Der Hintergrund ist richtig. Wir haben im Ibrutinibarm eine Behandlungszeit im Mittel von 8,6 Monaten und im Ofatumumabarm von 4,3 Monaten. Für die Adverse Events werden dann noch einmal 30 Tage draufgerechnet. Das wird dann nach der Behandlung nachbeobachtet. Damit kommen Sie auf 5,3 Monate Beobachtungszeit im Ofatumumabarm und auf maximal 9 Monate im Ibrutinibarm. Diese Zeitdauer können Sie berücksichtigen, und Sie können eine Inzidenzdichte angeben. Das heißt, Sie können ausrechnen, wie viele Ereignisse auf 100 Patientenjahre eintreten. Wenn wir das machen, sehen wir keinen Unterschied. Das haben wir dann auch im Dossier eingereicht. Das ist auch im G-BA-Bericht kommentiert worden, allerdings in der Bewertung nicht weiter berücksichtigt worden. Wir haben dann überlegt, ob wir noch eine andere Auswertungsmöglichkeit anbieten, also Time-to-first-Event-Analysen, bei denen Sie angeben, wie hoch das Risiko innerhalb eines Zeitraums ist, ein bestimmtes Ereignis zu erleiden. Dann haben Sie ein Hazard Ratio. Das heißt, wir haben es als Sensitivitätsanalyse zusätzlich eingereicht, um die vorher präspezifizierten Analysen zu stützen. Auch diese zeigen, dass wir bei den schweren Adverse Events und auch bei den unerwünschten Ereignissen CTC-Grad  $\geq 3$  dann keinen Nachteil mehr für Ibrutinib haben. Die Rationale war einfach, eine weitere Analyse als Sensitivitätsanalyse anzubieten, die vorher nicht festgelegt war.

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

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Eine kleine Ergänzung. Bei den expositionszeitadjustierten Analysen ist nur das erste Event in die Analyse eingeflossen, also nur die Zeit bis zum ersten Event. Das wurde dann auf 100 Patientenmonate extrapoliert. Im Prinzip ist das sehr ähnlich zu der Time-to-first-Event-Analyse.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte trotzdem die Relation zu anderen Daten herstellen, ich habe ganz schnell nachgesehen. In der Zulassungsstudie Alemtuzumab hatten 41 Prozent eine schwere Neutropenie, das sind hier 16 Prozent, und im Vergleichsarm hatten damals 35 Prozent eine schwere Neutropenie unter Chlorambucil. Wir reden also schon über ein deutlich niedrigeres Niveau. Das hat sicher mit dem Vergleichsarm Ofatumumab zu tun. Aber ich möchte schon die Relation nennen, um deutlich zu machen, warum wir für diese Substanz so optimistisch sind. Es macht einen deutlichen Unterschied, auch wenn es jetzt nicht der Vergleich war. Wir haben diskutiert, ob man eine andere Therapie hätte machen sollen. Hätten wir Bendamustin genommen, hätten wir dieselben hohen Neutropenieraten bekommen, nur eben nicht mit dem Vergleich zu Ofatumumab.

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

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Ich wollte nur zu Herrn Tomeczkowski und Herr Metin ergänzen. Im Dossier wurden die expositionsadjustierten Inzidenzraten für die Nebenwirkungen eingereicht, also da waren sie vorhanden, weil wir genau dieses Problem schon erkannt haben. Was wir jetzt gemacht haben, ist, die Sensitivitätsanalyse Time-to-first-Event als Ergänzung nachzureichen, um die Robustheit dieser Analyse zu bestätigen. Das heißt, im Dossier waren rohe, expositionsadjustierte Inzidenzraten, was wir jetzt nachgereicht haben, war die Time-to-first-Event-Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Ist noch nicht alles von allen gesagt worden? – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was der heutige Tag ergeben hat, und würde dann auch den Stellungnehmern, die sich noch nicht gemeldet haben, die Möglichkeit geben, etwas zu sagen, ansonsten würden wir auf die schriftlichen Stellungnahmen verweisen, die selbstverständlich Gegenstand des Bewertungsverfahrens sind. Am Schluss sagen wir noch, dass die Zahlen nachgeliefert werden müssen. – Herr Fleischmann.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Vielleicht vorneweg: Wir hatten ganz am Anfang ein Problem mit dem CIRS-Score, wobei wir gesagt haben, wir würden das nachschauen und nachreichen. Das werden wir auch tun. Das möchte ich hier noch einmal bestätigen. Ansonsten hat die Anhörung heute gezeigt, die Bewertung der Nutzensituation bei Ibrutinib ist sehr stark in der Entwicklung. Wir haben uns auf die CLL fokussiert, haben intensiv diskutiert, inwieweit die Vergleichstherapie, die in dieser Studie gewählt wurde, angemessen ist. Aus unserer Sicht ist sie definitiv ein guter Repräsentant derjenigen Therapien, die hier möglich sind, und bietet auch ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Es wurde mehrfach angesprochen, dass bei anderen potenziellen möglichen Therapien gerade auf der Sicherheitsseite deutlich schlechtere Ergebnisse zu erwarten wären, als das bei Ofatumumab der Fall ist. Insofern sehen wir hier ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis, das auch dem Patienten in dieser Therapiesituation gerecht wird. Insofern sind aus unserer Sicht die Ergebnisse definitiv interpretierbar. Wir haben hier sehr stark auch das Thema Lebensqualität angesprochen. Aus unserer Sicht ist die Responderanalyse definitiv eine valide Analyse, die auch Ausschläge zeigt und die auch relativ konsistent über die CLL und die MCL Ergebnisse liefert. Aus unserer Sicht ein klarer Punkt für die Lebensqualität. Das Mortalitätsergebnis steht, glaube ich, zweifelsohne fest.

Insofern möchte ich am Schluss auf das sehr runde Gesamtbild hinweisen. Man hat eine sehr klare Rationale vom Wirkmechanismus her, also eine direkte Wirkung in den entarteten B-Zellen. Daraus leitet sich relativ klar der klinische Vorteil von Ibrutinib ab, der sich dann in der Zusatznutzenbewertung in einem Mortalitätsvorteil, einem Morbiditätsvorteil und auch in einem Vorteil hinsichtlich Lebensqualität niederschlägt.

Das Thema unerwünschte Ereignisse haben wir gerade diskutiert. Gerade wenn man da die Expositionszeitadjustierung anwendet, kommt man zu dem Schluss, dass hier eigentlich kein Unterschied zwischen der, wie wir schon gesagt haben, relativ gut verträglichen Therapie mit Ofatumumab und der mit Ibrutinib herrscht.

Insofern aus unserer Sicht ein sehr rundes Bild, das auch einen klaren Zusatznutzen zeigt – insbesondere wenn man sich die Mortalität anschaut –, der definitiv in die Richtung „erheblich“ geht. Wir haben gesagt, in der MCL sind wir im Moment noch in einarmigen Studien. Da ist es aus unserer Sicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen mit der Ausprägung „beträchtlich“. Aber auch da wird sich die Situation demnächst durch eine weitere Studie klären, die wir in Kürze zu Ende bringen und dann auch entsprechend einbringen werden. Generell sollte man bedenken, dass hier weitere Studien kommen – ich habe es am Anfang schon ausgeführt –, die auch gerade in der CLL noch weitere Vergleiche liefern werden, auch zu anderen Komparatoren, und damit das Evidenzbild dann vervollständigen werden.

Wir sehen diese Studie gegen Ofatumumab als guten Einstieg, das Evidenzbild wird sich im Laufe der Zeit weiter komplettieren und wird definitiv die gute Nutzenposition, die aus unserer Sicht in Richtung eines erheblichen Zusatznutzens läuft, weiter vervollständigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Fleischmann. – Ich möchte der guten Ordnung halber noch sagen, dass Gilead vorgetragen hat, dass PFS und Gesamtansprechraten patientenrelevante Endpunkte seien, die hätten berücksichtigt und einbezogen werden müssen. Der vfa hatte angemerkt, dass es nicht nachvollziehbar sei und nicht der Konsistenz der Verfahren entspreche, wie der EQ-5D interpretiert worden sei. Dann hatten Herr Wörmann und Herr Dreyling für die DGHO angesprochen, dass der Überlebensvorteil in der CLL-Studie durch Cross-over unterschätzt würde, signifikant höhere Remissionsraten, Verbesserungen beim PFS und der Lebensqualität, Nebenwirkungen wären beherrschbar, eine Verblindung der Studie wäre für Patienten nicht zumutbar gewesen, Remissionsraten in der CLL-Studie seien beeindruckend, aber – das ist der entscheidende Punkt – die einzelne einarmige Studie zu wenig für eine Quantifizierung des Zusatznutzens sei. Insofern haben wir das Bild jetzt rund gemacht. Ich ende mit dem, was auch Sie zuletzt gesagt haben, Herr Fleischmann.

Das war es. Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. Vielen Dank, dass Sie da waren, dass Sie uns vorgetragen haben und sich unseren Fragen gestellt haben. Wir werden das jetzt zu wägen haben. Schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 14.23 Uhr