

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Ibrutinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Juni 2016  
von 14.00 Uhr bis 15.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Graebert

Herr Metin

Herr Dr. Tomeczkowski

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

Frau Schmeding

Herr Dr. Watzke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Herr von Götz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Skorupa

Frau Dr. Göbel

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

Frau Dr. Hoffmann

Herr Dr. Dünzigen

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

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer

Herr Prof. Dr. Wendtner

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

Herr Dr. Fetscher

Frau Dr. Hübner

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss im Unterausschuss Arzneimittel zum Stellungnahmeverfahren zu Ibrutinib im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, wobei das Wort „früh“ hier das falsche Wort ist. Wir hatten ja schon ein Verfahren; aber da die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro überschritten ist, müssen wir eine entsprechende Bewertung nach den normalen Regularien vornehmen.

Gegenstand des heutigen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG, die Ihnen allen ja bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Janssen-Cilag GmbH als Hersteller, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO, Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, medac GmbH, AbbVie Deutschland und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll zunächst die Anwesenheit der zur heutigen Anhörung angemeldeten Teilnehmer feststellen – ich gehe alphabetisch nach den jeweiligen Firmen und Institutionen vor –: für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Fetscher und Frau Dr. Hübner, für die DGHO Herr Professor Stilgenbauer und Herr Professor Wendtner, für Gilead Frau Schmeding und Herr Dr. Watzke, für Janssen Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Graebert, Herr Metin und Herr Dr. Tomeczkowski, für medac Herr Dr. Erdmann und Herr von Götz, für Novartis Frau Dr. Skorupa und Frau Dr. Göbel, für Roche Frau Dr. Hoffmann und Herr Dr. Dünzigen sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie nochmals ganz herzlich.

Wieder der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb immer Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen.

Wir haben es heute mit drei Indikationen zu tun – wir müssen versuchen, das in der Bewertung auch ein bisschen auseinanderzuhalten –: zum einen mit der chronischen lymphatischen Leukämie, dann mit dem Mantelzell-Lymphom und dann mit Morbus Waldenström. Der pharmazeutische Unternehmer hat gleich die Gelegenheit zu einleitenden Bemerkungen.

Mich würde im ersten Indikationsgebiet, bei der chronischen lymphatischen Leukämie, vor allen Dingen die Fragestellung interessieren, ob Idelalisib noch eine adäquate zVT im Rahmen dieser Teilpopulation ist. Darauf muss man sicherlich einige Gedanken verwenden. Dann ist die Frage zu diskutieren, ob die aufgetretenen Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Hier soll es ja noch Daten zu den Nebenwirkungen geben. Dann ist die Frage wichtig, ob die Ergebnisse der vorbehandelten Patienten aus der Teilpopulation 1b auf nichtvorbehandelte Patienten übertragen werden können. Das ist sicherlich auch diskussionswürdig. Dann müssen wir uns mit der Frage beschäftigen, dass nach dem Zulassungstext Bendamustin in Kombination mit Rituximab zugelassen ist, Ibrutinib in Kombination mit den beiden vorgenannten Wirkstoffen aber nicht. Deshalb ist die Frage spannend, ob die Studie CLL3001 für die Bestimmung des Zusatznutzens in der Teilpopulation 1a herangezogen werden kann oder nicht.

Im zweiten Indikationsgebiet ist sicherlich diskussionswürdig, ob das Ausmaß der aufgetretenen Effekte einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt angesichts des Umstandes, dass ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben nicht gesehen wurde.

Im dritten Indikationsgebiet ist für mich wichtig, ob sich aus dem aktualisierten historischen Vergleich ein Zusatznutzen ableiten lässt. Wir sollten über den Stellenwert der einarmigen Studie und über die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Das nur so ganz grob. Damit haben wir, glaube ich, auch genug für die nächste Stunde, vielleicht auch für die nächsten anderthalb Stunden. – Wer vom pharmazeutischen Unternehmer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Werte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu können. Diese nehmen wir sehr gerne wahr.

Ich möchte ganz kurz einen Überblick geben über das, was wir vortragen wollen: Nach einer kurzen Vorstellung meiner Kollegen möchte ich eine Einleitung machen – eine ganz kurze; das verspreche ich Ihnen – über Wirkmechanismus und Zahl der Patienten, die wir in den Studien haben, um dann die drei Anwendungsgebiete, die wir haben – CLL, MCL, Morbus Waldenström – der Reihe nach durchzugehen. Der Schwerpunkt wird bei der CLL mit den drei Teilpopulationen, die wir haben, liegen.

Damit komme ich zunächst zur Vorstellung. Da ist zunächst in der Mitte Herr Dr. Jörg Tomeczkowski, Hauptverantwortlicher für das Dossier, dann ganz außen Herr Dr. Klaus Sebastian Graebert aus der medizinischen Abteilung sowie Herr Hidayet Metin, der als Methodiker ebenfalls am Dossier beteiligt war. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen in Deutschland den Bereich Marktzugang.

Bereits in den ersten für die Zulassung relevanten Studien, die auch Gegenstand der ersten Nutzenbewertung von Ibrutinib waren, hat sich eine hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit über alle Anwendungsgebiete für Ibrutinib gezeigt. Mit den zusätzlichen Daten, die wir im vorliegenden Dossier und auch in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, wird dieses Bild nun bestätigt, was ich hier gleich zusammenfassen möchte.

Ausgangspunkt der Wirkung von Ibrutinib ist die Inhibition der Bruton-Tyrosin-Kinase, die für die Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals ein essenzielles intrazelluläres Protein ist. Diese Ansatzstelle bei der Blockade des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ist in der klinischen Versorgung bisher einzigartig. Der B-Zell-Rezeptor-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome beteiligt.

Das Potenzial von Ibrutinib können Sie daran erkennen, dass im Entwicklungsprogramm insgesamt sechs Phase-III-Studien für B-Zell-Erkrankungen laufen. Im hier zur Bewertung vorliegenden Dossier haben wir die Evidenz für drei Indikationen vorgelegt: für die chronisch lymphatische Leukämie bei vorbehandelten Patienten und nichtvorbehandelten Patienten, wenn eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt, für vorbehandelte Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) sowie bei Morbus Waldenström bei vorbehandelten und nichtvorbehandelten Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Seit dem 26. Mai 2016 liegt auch eine Zulassung in der Erstlinientherapie bei CLL vor. Das wird aber Gegenstand eines bevorstehenden Verfahrens sein.

Insgesamt liegen bislang Daten aus vier Phase-III-Studien mit 756 mit Ibrutinib behandelten Patienten vor. Mit der kommenden Aktualisierung der Fachinformation wird dort die Zahl von 1.117 Patienten vermerkt sein, aus denen die Sicherheit von Ibrutinib ermittelt wurde. Drei dieser Studien wurden bisher zur frühen Nutzenbewertung eingereicht.

Der G-BA hat drei Populationen innerhalb der CLL definiert: Bei der Population 1a handelt es sich um vorbehandelte Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind. Vorbehandelte Patienten, die für

eine Chemotherapie nicht mehr geeignet sind, entsprechen der Population 1b. Die dritte Teilpopulation, die Population 2, umfasst die nichtvorbehandelten Patienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation.

Für alle drei Teilpopulationen haben wir Daten aus der Studie mit dem Namen RESONATE vorgelegt. Darauf will ich einmal kurz eingehen. In dieser Studie wird Ibrutinib mit Ofatumumab bei vorbehandelten Patienten verglichen.

Sie umfasst erstens Patienten mit einer Deletion 17p bzw. TP53-Mutation, sodass die Studie aus unserer Sicht aussagekräftig für die Population 2 ist.

Sie umfasst zweitens Patienten, die nicht für eine Chemotherapie infrage kommen. Wir haben eine sehr strenge Definition gewählt, um die Eignung für eine Chemotherapie auszuschließen. Wir haben diese Definition in der schriftlichen Stellungnahme genau beschrieben, und ich werde das später auch noch einmal darstellen. Diese Studienpopulation erlaubt damit eine Aussage zum Zusatznutzen in der Population 1b.

Drittens umfasst die Studie Patienten, die offensichtlich für eine Chemotherapie geeignet waren, sodass wir diese Studie auch für Analysen zum Zusatznutzen von Ibrutinib in der Teilpopulation 1a heranziehen konnten.

Wir haben bei der Aufbereitung dieser Studie insbesondere die Diskussion und viele Fragen aus der Anhörung vom 9. März des letzten Jahres aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren für Ibrutinib in der Indikation CLL aufgegriffen. Damals ging es einmal um die Frage, ob die Patienten in dieser Studie mit einer patientenindividuellen Chemotherapie im Vergleichsarm besser therapiert worden wären als mit Ofatumumab. Für die Population 1a hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie „patientenindividuelle Chemotherapie, wenn möglich in Kombination mit Rituximab“ festgelegt. Da ist jetzt die wichtige Frage: Welchen Zusatznutzen hat Ibrutinib im Vergleich zu Chemotherapie?

Hier sind wir jetzt in der glücklichen Lage, dass wir erstens mit einer zweiten vergleichenden Phase-III-Studie Daten vorlegen können. Diese Studie ist die Studie, die Sie schon erwähnt haben, die CLL3001 oder HELIOS-Studie, in der die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab gegenüber Bendamustin/Rituximab verglichen wurde. Diese direkt vergleichende Studie erlaubt also den Vergleich gegen Chemotherapie.

Zweitens wurde kurz vor Fertigstellung des vorliegenden Dossiers die Studie mit dem Erstautor Österborg publiziert – ich werde sie kurz als Österborg-Studie bezeichnen –, welche Ofatumumab mit Physician's Choice vergleicht. Über den Brückenkompator Ofatumumab ermöglicht sich ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Ibrutinib aus der RESONATE-Studie und Physician's Choice. Hier haben wir also auch einen Vergleich mit patientenindividueller Chemotherapie, zum überwiegenden Anteil in Kombination mit Rituximab. Auf diese Analyse werde ich gleich noch ausführlich zurückkommen.

Drittens sind wir in der glücklichen Lage, dass uns aus zwei Studien Daten auf Patientenebene vorliegen, was einen Vergleich von Ibrutinib mit der Chemotherapie Bendamustin/Rituximab bei sehr guter Anpassung der Basischarakteristika der Patienten ermöglichte. Aus der RESONATE-Studie wurde der Ibrutinib-Arm mit dem Bendamustin/Rituximab-Arm aus der HELIOS-Studie auf der Basis von patientenindividuellen Daten verglichen. Durch die Verwendung der patientenindividuellen Daten können Unterschiede in den zwei Studienarmen angeglichen werden, die eine systematische Verzerrung bewirken könnten, sodass die Validität des Vergleiches erhöht wird. Auch hier also ein Vergleich von Ibrutinib mit der am häufigsten verabreichten Chemotherapie.

Der G-BA hat uns in der vergangenen Woche schriftlich mitgeteilt, dass die Kombination von Ibrutinib und Bendamustin/Rituximab aus seiner Sicht nicht von der momentan für vorbehandelte Patienten mit CLL bestehenden Zulassung umfasst ist, was möglicherweise zur Konsequenz hätte, dass die Studie HELIOS vom G-BA nicht zur Bewertung herangezogen werden könnte. Aus unserer Sicht lässt der derzeitige Zulassungsstatus jedoch auch den Einsatz in der Kombination zu, da weder die Monotherapie noch die Kombinationstherapie spezifiziert werden, sondern die Formulierung allgemein gehalten wurde. Daher sind wir der Auffassung, dass die Daten der HELIOS-Studie auch für die hier vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen. In einem bereits laufenden und von uns zur Aufnahme der Kombinationsdaten aus der HELIOS-Studie in Punkt 5.1 der Fachinformation beantragten Variationsverfahren wird die EMA den Zulassungstext in Kürze konkretisieren und dabei sowohl die Mono- als auch die Kombinationstherapie explizit machen.

Die formale Frage der Zulassung stellte auch das IQWiG. Allerdings war hier die Frage ausschlaggebend, ob die Kombination Bendamustin/Rituximab in dieser Indikation zugelassen sei. Das IQWiG vertrat die Auffassung, dass für B/R keine Indikation vorliegt. Es kam daher zu der Ansicht, dass wir keine geeigneten Daten vorgelegt haben, um in der Population 1a den Zusatznutzen zu belegen, da formal die Studie CLL3001, also die HELIOS-Studie, wegen der vermeintlich fehlenden Zulassung von Bendamustin/Rituximab nicht zur Bewertung herangezogen werden kann. Weiterhin hinterfragte das IQWiG die Eignung von B/R als Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie, die die patientenindividuelle Therapie ist. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme ausführlich begründet, warum wir sowohl die Zulassung für gegeben erachten als auch Bendamustin/Rituximab für einen geeigneten Vertreter der zVT halten; das möchte ich daher hier nicht ausführlich wiederholen.

Zurück zu den Ergebnissen aus den Studien und den indirekten Vergleichen. Wir haben ja drei Vergleiche, den direkten und zwei indirekte. Aus allen drei Vergleichen ergibt sich insgesamt ein konsistentes Bild einer hochwirksamen Therapie mit Ibrutinib mit einem deutlichen Überlebensvorteil bei guter Verträglichkeit, zum Teil sogar mit geringeren Nebenwirkungen von Ibrutinib.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Studienteilnehmern, die eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten haben, war dabei vergleichbar mit derjenigen, die eine Kombination von Ibrutinib und Bendamustin/Rituximab erhalten haben. Im Vergleich mit einer B/R-Therapie war eine Ibrutinib-Monotherapie mit einer statistisch signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Im indirekten Vergleich zeigt sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens sogar ein dramatischer Effekt der Therapie unter einer Ibrutinib Monotherapie im Vergleich zu B/R. Aufgrund des dramatischen Ausmaßes des Effekts ist davon auszugehen, dass dieser Effekt nicht durch mögliche Limitationen des indirekten Vergleichs verursacht worden sein könnte. Der Vergleich erlaubt auch eine Einschätzung des Verträglichkeitsprofils der Ibrutinib-Monotherapie im Vergleich zur Therapie mit B/R. So zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Monotherapie, insbesondere bei schweren unerwünschten Ereignissen.

Ich möchte an dieser Stelle auch darauf hinweisen, dass bei diesem indirekten Vergleich Daten zu Ibrutinib in Monotherapie verwendet werden, die mit Bendamustin/Rituximab verglichen werden. Die oben genannte Frage des Zulassungsstatus von Ibrutinib kann also keinen Einfluss auf die Bewertbarkeit dieser Analyse haben.

Dasselbe Bild einer hochwirksamen und gut verträglichen Substanz zeichnet der adjustierte indirekte Vergleich, in dem eine Ibrutinib-Monotherapie mit der zVT, nämlich einer patientenindividuellen Chemotherapie, verglichen wird. Ein solcher Vergleich wurde in der Anhörung zur ersten Bewertung von Ibrutinib am 9. März des Vorjahres von Herrn Professor Wörmann gefordert. Er wies darauf hin, dass man für einen indirekten Vergleich von Ibrutinib mit einer patientenindividuellen Chemotherapie eine

Studie benötigt, die Ofatumumab mit patientenindividueller Chemotherapie vergleicht. Genau eine solche Studie ist, wie schon gesagt, die Studie von Österborg, die nach der ersten Nutzenbewertung publiziert wurde.

Wie im Dossier dargestellt, zeigt dieser nach Bucher adjustierte indirekte Vergleich, dass die Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer Verringerung des Sterberisikos um bis zu 85 Prozent verbunden ist. Bei einer derart deutlichen Verringerung des Sterberisikos ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese Verringerung des Sterberisikos durch mögliche Limitationen eines adjustierten indirekten Vergleichs verursacht wurde. Für diesen Vergleich haben wir zunächst innerhalb der RESONATE-Studie eine Population identifiziert, die nahezu den Basischarakteristika der Österborg-Studie entspricht. Das erlaubt einen methodisch sauberen, nämlich Matching-adjusted indirekten Vergleich. Da die Mehrheit der Patienten – es waren 63 Prozent – im Rahmen der Physician's-Choice-Therapie eine Kombinations-Chemotherapie erhalten haben, kann man davon ausgehen, dass dieser Vergleich auch eine Aussage für die Patienten der Teilpopulation 1a erlaubt. Diese Analyse wurde um Analysen mit der Gesamtpopulation und weiteren Teilpopulationen als Sensitivitätsanalysen ergänzt.

Das verlängerte Gesamtüberleben kann über die Gesamtpopulation und über mehrere Teilpopulationen nachgewiesen werden. Es gibt auch keinen Hinweis auf einen höheren Schaden unter Ibrutinib gegenüber der zVT.

Das IQWiG hat die Vergleichbarkeit der beiden zugrundeliegenden Studien kritisiert. Das sehen wir anders und haben dazu in der schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen vorgelegt. Aus Sicht des IQWiG handelt es sich bei den Patienten der Österborg-Studie um mindestens doppelt refraktäre Patienten, was nicht der Patientenpopulation, die für eine Chemotherapie geeignet ist, entspricht. Wir haben gezeigt, dass die Anzahl der Vortherapien in beiden Studien vergleichbar ist. Darüber hinaus ist aufgrund der Tatsache, dass die Mehrheit der Patienten – ich hatte die Zahl schon genannt: 63 Prozent – eine Kombinations-Chemotherapie erhalten hat, nicht davon auszugehen, dass es sich mehrheitlich um doppelt refraktäre Patienten im Sinne unserer Population 1b handelt. Alleine aus der Anzahl der Vortherapien lässt sich nicht zwangsläufig schlussfolgern, dass die Patienten auch doppelt refraktär waren.

In der Gesamtschau über alle Analysen hinweg, insbesondere über die zwei indirekten Vergleiche, zeigt sich ein deutlicher Mortalitätsvorteil bei einer guten Verträglichkeit, zum Teil auch zum Vorteil von Ibrutinib. Daraus ergibt sich aus unserer Sicht für die Population der vortherapierten Patienten, die für eine Chemotherapie infrage kommen, ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Kommen wir nun nach Population 1a zur Patientenpopulation 1b, den Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Für diese Population haben wir im Nutzendossier anhand der RESONATE-Studie sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulationen der doppelt refraktären Patienten bzw. der Patienten mit 17p-Deletion eine deutliche Verringerung des Sterberisikos zeigen können. Bei diesen Studienteilnehmern war das Sterberisiko im Ibrutinib-Arm gegenüber dem im Ofatumumab-Arm um über 80 Prozent verringert. Das weist aus unserer Sicht für die Nutzendimension Mortalität in dieser Teilpopulation auf einen erheblichen Zusatznutzen hin.

Für die Population der doppelt refraktären Patienten haben wir ein sehr strenges Kriterium für die Nichteignung für eine weitere Chemotherapie definiert. Die Patienten mussten mindestens einmal innerhalb von 12 Monaten einen Rückfall nach einer Chemo-Immuntherapie und zusätzlich mindestens einmal innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn einen Rückfall nach einer Chemotherapie erlitten haben. Hierbei wurde der Rückfall innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn an einer er-

neuten Anti-CLL-Therapie festgemacht. Diese Definition dürfte ungefähr der sonst üblichen Definition von refraktär – das bedeutet Rückfall 6 Monate nach der letzten Dosis – entsprechen. Man kann davon ausgehen, dass Patienten, auf die dieses strenge Kriterium zutrifft, nicht mehr für eine Chemotherapie geeignet sind. Daher ist die RESONATE-Studie auch aussagekräftig in der Fragestellung zu 1b.

Auch das IQWiG sieht hinsichtlich der Mortalität einen Zusatznutzen, genauer gesagt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Gleichzeitig sieht das IQWiG aber auch die Möglichkeit für einen geringeren Nutzen und wiegt den nachgewiesenen Mortalitätsvorteil gegen den möglichen Schaden auf. Damit kommt das IQWiG zu dem Urteil, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Ich möchte hier nicht die prinzipielle Frage diskutieren, ob es gerechtfertigt ist, einen nachgewiesenen Nutzen gegen einen potenziellen Schaden aufzuwiegen, sondern möchte hier lieber darlegen, dass die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib in dieser Teilpopulation bewertbar ist und damit kein derartiges unbestimmtes Potenzial vorliegt, das es rechtfertigt, in dieser Teilpopulation trotz des enormen Mortalitätsvorteils keinen Zusatznutzen zu geben. Schon aufgrund des signifikanten Mortalitätsvorteils zugunsten von Ibrutinib wird deutlich, dass es durch Ibrutinib keine signifikante Häufung von Grad-5-Nebenwirkungen gegeben haben kann.

Wir haben uns zudem die Dauer der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Genesung der Patienten von diesen unerwünschten Ereignissen angeschaut. Die Analyse haben wir in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegt. Es zeigt sich, dass sich Patienten von einer schwerwiegenden Nebenwirkung unter Ibrutinib zum Großteil wieder erholen und dass diese Nebenwirkungen nur über einen kurzen Zeitraum anhalten. Bei den unerwünschten Ereignissen  $\geq$  CTC-Grad 3 zeigte sich, dass der Großteil der unerwünschten Ereignisse in Grad 3 auftrat und nur wenige Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit einem Grad von 4 oder 5 erlitten. Aus unserer Sicht ist das Schadenspotenzial damit nicht dermaßen durch die Gabe von Ofatumumab unbestimmt, dass deshalb ein Zusatznutzen aufgrund des großen Mortalitätsvorteils nicht anerkannt werden könnte.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme dem IQWiG zugestimmt, dass auch die Population der vorbehandelten Patienten mit Deletion 17p bzw. TP53-Mutation für die Fragestellung in Population 1b zu berücksichtigen ist. Auch für diese Population ist der Überlebensvorteil gezeigt. Damit sehen wir in der Population 1b, also bei den Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Nun zur dritten Teilpopulation, der Population 2. Es handelt sich um nichtvorbehandelte Patienten mit einer Deletion 17p bzw. TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Diese Patientenpopulation ist durch einen besonders hohen medizinischen Bedarf gekennzeichnet. Ibrutinib ist für diese Patienten die einzige Therapie, die spezifisch für diese Population zugelassen und in der DGHO-Leitlinie empfohlen ist. Idelalisib besitzt auch eine Zulassung in der Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, wenn eine Chemotherapie ungeeignet war und bei ihnen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Wir haben im Dossier die Ergebnisse der bereits genannten RESONATE-Studie bei vorbehandelten Patienten vorgelegt, in die auch Patienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation eingeschlossen waren. Aus unserer Sicht gibt es keine plausiblen Gründe, warum man nicht auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation schließen kann.

Wir haben zudem klinische Daten vorgelegt, die den Einsatz in der Erstlinientherapie bei diesen Patienten stützen. Dazu haben wir in der schriftlichen Stellungnahme die Daten einer Phase-II-Studie, in der nichtvorbehandelte mit vorbehandelten Patienten mit Deletion 17p bzw. TP53-Mutation verglichen werden, dargestellt. Sowohl das Ansprechen auf eine Therapie als auch das progressionsfreie Über-

leben und das Gesamtüberleben waren zwischen vorbehandelten sowie nichtvorbehandelten Patienten nicht unterschiedlich. Das sehen wir als weiteren Beleg für die Übertragbarkeit der vorgelegten Ergebnisse.

Weiterhin haben wir für die schriftliche Stellungnahme systematisch nach Studien für einen indirekten Vergleich von Ibrutinib zur zVT Best Supportive Care gesucht. Wir konnten eine Studie identifizieren, in der Patienten mit 17p-Deletion lediglich Chlorambucil erhielten, was in heutiger Situation einer Best Supportive Care-Therapie entsprechen würde. Die Daten aus den identifizierten Studien zeigen, dass unter einer Therapie mit Chlorambucil 50 Prozent der Patienten nach 2,2 Monaten eine Progression erlitten haben, während unter der Therapie mit Ibrutinib nur 9 Prozent nach 48 Monaten eine Progression erlitten haben. Der Effekt ist als dramatisch zu bezeichnen, und als solcher ist er nicht in den möglichen Limitationen eines indirekten Vergleichs begründet. Damit ist dieser Vergleich aus unserer Sicht anzuerkennen und für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. – Soweit zur CLL.

Kommen wir zum nächsten Anwendungsgebiet, dem Mantelzell-Lymphom. Hier wird Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL angewendet. Zum Nachweis des Zusatznutzens haben wir im Dossier die direkt vergleichende Phase-III-Studie MCL3001 oder RAY gegen Temsirolimus dargestellt. In der ersten Nutzenbewertung vor gut einem Jahr lag nur eine einarmige Phase-II-Studie vor. Wir waren damals zuversichtlich, dass die Studie MCL3001 die hohen Erwartungen aufgrund der Ergebnisse der Phase-II-Studie bestätigen kann. Dies ist nun eingetroffen.

Die Effekte in den Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben aus unserer Sicht jeweils einen Zusatznutzen in der Ausprägung beträchtlich bis erheblich. So waren die Effekte für die Endpunkte „progressionsfreies Überleben“, „Ansprechen“, „Zeit bis zur nächsten Behandlung“, „hämatologische Verbesserung“ und „selbsteingeschätzter Gesundheitszustand“ zugunsten einer Therapie mit Ibrutinib statistisch signifikant. Unter Behandlung mit Ibrutinib berichteten mehr Patienten über eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Temsirolimus. Auch berichteten weniger Patienten unter Ibrutinib über eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität. Ebenso zeigten sich unter einer Therapie von Ibrutinib Vorteile im Sicherheitsprofil.

Das IQWiG erkennt die Studie MCL3001 als geeignet an und erkennt auch einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunktkategorien Morbidität sowie Nebenwirkungen bei Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, an. Das haben wir natürlich sehr gerne bemerkt.

Allerdings wollen wir hier noch einmal auf einen Punkt genauer eingehen: So kommt das IQWiG bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu dem Ergebnis, dass keine verwertbaren Daten vorlägen und folglich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen existiere. Dabei geht es im Wesentlichen um die Anerkennung der Analysen des FACT-Lym. In unserer schriftlichen Stellungnahme gehen wir ausführlich und im Detail auf zahlreiche Kritikpunkte des IQWiG ein. Die nachgereichten Daten bestätigen die bereits vorgelegten Analysen. Auch bei den noch geforderten klinischen Schwellenwerten konnten jeweils signifikante Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung und zum Teil auch für die Zeit bis zur Verbesserung gezeigt werden. Auch die Analysen, bei denen keine validierten Schwellenwerte vorlagen, wiesen signifikante und klinisch relevante Effekte nach den Kriterien des IQWiG nach. Aus unserer Sicht liegt damit auch in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ein Zusatznutzen vor, der mindestens mit beträchtlich einzustufen ist.

Damit sprechen die Daten insgesamt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib in der Population der Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Zum Abschluss noch kurz zum Anwendungsgebiet Morbus Waldenström. Hier wird Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie oder zur Erstlinientherapie von Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, eingesetzt. Wir sind hier in einer vergleichbaren Situation wie für das Anwendungsgebiet der MCL in der Nutzenbewertung vor einem Jahr, indem die Zulassung bereits auf der Grundlage von Phase-II-Daten erfolgte, während die Phase-III-Studie noch läuft. Die Grundlage der Bewertung ist damit nur die einarmige Studie PCYC-1118E. In dieser Studie lebten 95 Prozent der Patienten unter Ibrutinib nach 18 Monaten noch. Im Vergleich zu historischen Daten aus Krankenakten, was in diesem Fall die beste verfügbare Evidenz darstellt, konnte eine Reduktion des Risikos, zu versterben, um circa 70 Prozent ermittelt werden. Auf die Therapie mit Ibrutinib sprachen bis zu 90 Prozent der Patienten an. Zudem konnte bei fast allen Patienten mit Splenomegalie ein Rückgang dieser Splenomegalie festgestellt werden. Aufgrund der sehr begrenzten zugelassenen Therapieoptionen bei Morbus Waldenström stellt die Therapie mit Ibrutinib für sich genommen schon einen Zusatznutzen dar.

Die vorliegenden Daten sprechen aus unserer Sicht für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich.

Damit möchte ich meine Darstellung der vorliegenden Evidenz beschließen und zusammenfassen: Aus unserer Sicht ergibt sich für die CLL ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen und für die MCL ein erheblicher Zusatznutzen. Wie eben gesagt, sehen wir beim Morbus Waldenström einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich.

Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Ich möchte, bevor es Wortmeldungen aus dem Kreis der Frageberechtigten gibt, zunächst eine Frage an die Praktiker, an die Vertreter der DGHO und der AkdÄ, richten.

Die AkdÄ hatte ja nur die CLL bewertet und gesagt, dass für die Gruppe 1a keine verwertbaren Daten vorlägen, weil aus der Studie CLL3001 keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu Bendamustin und Rituximab ableitbar seien, sondern allenfalls zu Ibrutinib im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu Bendamustin und Rituximab.

Dann hatte man bei der Fragestellung 2 auch Probleme mit den Daten. Weil in der PCYC-1112-CA nur vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren, kam die AkdÄ hier dazu, zu sagen, dass für beide Gruppen ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen wurde.

In der Gruppe 1b sieht man einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil man hier, auch wenn man durchaus methodische Kritikpunkte sieht, bei den Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben schon Vorteile erkennt, die, wenn überhaupt – so Auffassung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –, eher zuungunsten von Ibrutinib verzerrt seien. Und man sieht im Gegensatz zum IQWiG auch die Vorteile, die für den Endpunkt Mortalität gezeigt werden – vermutlich nicht durch die Toxizität egalisiert.

Zu allen Indikationen hatte sich auch die DGHO geäußert. Ich will das jetzt an dieser Stelle auch aufrufen, damit wir in einem geschlossenen Weltbild diskutieren können, was sich von der Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers unterscheidet. Die DGHO ist der Auffassung, dass bei CLL bei den Gruppen 1a, 1b und 2 Ibrutinib zusammen mit Idelalisib und Venetoclax zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit gehört, dass der Zusatznutzen aber nur schwer zu quantifizieren sei, weil hier sehr viele parallellaufende Studien mit unterschiedlichsten zVT nebeneinanderliegen. Das ist schon etwas differenzierter, als es der pharmazeutische Unternehmer vorgetragen hat.

Zum Mantelzell-Lymphom sagt die DGHO, dass das Arzneimittel da durchaus eine sehr gute und wahrnehmbare monotherapeutische Wirksamkeit habe, und führt aus, dass es gegenüber Temsirolimus zu einer Steigerung der Remissionsraten usw. usf. komme. Deshalb geht sie hier eben auch von einem signifikanten Zusatznutzen aus.

Bei Morbus Waldenström sieht die DGHO die einarmige Studie etwas zurückhaltender – ich formuliere es einmal ins Unreine gesprochen – und spricht von einer wenig transparenten Analyse. Sie erkennt zwar an, dass Ibrutinib hier das Arzneimittel mit der höchsten monotherapeutischen Wirksamkeit ist, sieht aber den Zusatznutzen anhand der bisher vorliegenden Daten als nicht quantifizierbar an.

Das einmal so grob die Auffassungen von AkdÄ und DGHO. Ich würde jetzt darum bitten, dass jeweils ein Vertreter der beiden Institutionen vielleicht zwei, drei Takte zu den eigenen Bewertungen sagt, bevor dann insgesamt über die Darstellung diskutiert werden kann. Wer möchte beginnen? – Fangen wir mit der DGHO an. Herr Professor Wendtner, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Bezüglich der CLL, was ja auch den Hauptteil der Stellungnahme der DGHO ausmacht, ist zu sagen, dass wir einen Zusatznutzen in den verschiedenen Kategorien 1a, 1b und 2 sehen. Die Studien sind ja jetzt noch einmal hinreichend beschrieben worden; ich denke, es dreht sich um HELIOS und RESONATE, das brauchen wir hier jetzt nicht zu wiederholen. Aber ich will es vielleicht noch einmal so ein bisschen zugespitzt formulieren. Herr Stilgenbauer und ich sind ja auch für die Leitlinie federführend tätig, die auch im Update hier abgedruckt ist.

Für die Kategorie 2 – 17p, also Hochrisiko-First-Line – ist Ibrutinib derzeit die einzig verfügbare Therapie. Idelalisib ist von der EMA am 18. März sozusagen zurückgenommen worden, Campath® hat die Marktzulassung 2012 verloren. Das heißt, Ibrutinib ist jetzt das einzige Medikament, von der praktischen Seite gesprochen, das wir anbieten können.

Für die Kategorie 1b, also frührezidiv, nicht Chemo-geeignet, ist Ibrutinib neben Idelalisib eine sehr wichtige Option.

Die Diskussion darf sich nun entfalten bei einem Spätrezidiv, was prinzipiell Chemotherapie-geeignet ist; das haben wir auch in der Leitlinie so dargestellt. Ein Rezidiv drei Jahre nach Erstlinie könnten Sie prinzipiell auch erneut Chemo-immun therapieren, also die Kategorie 1a ist sozusagen zu diskutieren.

Bezüglich der anderen beiden Indikationen: Zum Mantelzell-Lymphom – ich denke, da haben Sie es ja auch prägnant auf den Punkt gebracht – liegt die Phase III vor. Es gibt sozusagen klare Punkte in der Lebensqualität, die zugunsten von Ibrutinib sprechen. Wir haben allerdings im Overall Survival – puristisch betrachtet – kein Signifikanzniveau erreicht.

Und zu Waldenström – ich glaube, das war auch von Ihnen schon auf den Punkt gebracht –: Die Phase II ist eben nur eine Phase II, die diesbezüglich auch nur eingeschränkt belastbar ist, und da ist, wie es formuliert wurde, die Analyse eben nicht in jedem Punkt sehr transparent. Da werden wir auf die Phase III warten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – AkdÄ, möchten Sie?

**Frau Dr. Hübner (AkdÄ):** Nur kurz ergänzend: Wir schließen uns ein bisschen den Zweifeln des IQWiG an, was diese indirekten Vergleiche angeht. Deshalb tun wir uns auch schwer, hier wirklich zu einer Schlussfolgerung zu kommen, wie wir das Medikament an sich bewerten. Wenn man allein die beiden schon genannten Studien nimmt, sind wir, wie Sie schon referiert haben, zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir wirklich keine guten Daten haben.

Bei den Nebenwirkungen fühlen wir uns ebenfalls unsicher, weil in den publizierten Daten Nebenwirkungen von mehr als 5 Prozent und teilweise 10 Prozent, die auftreten, nur referiert werden; das heißt, wir wissen nicht ganz genau, was dahintersteckt. Wenn man an die Idelalisib-Diskussion von vor einem Jahr denkt, dann ist jetzt so etwas Ähnliches passiert, nämlich dass sehr selten auftretende, aber dann schwerwiegende Nebenwirkungen plötzlich zu einer ganz anderen Bewertung führen.

Deshalb sind wir zu der Schlussfolgerung gekommen: Ja, das Medikament könnte wichtig sein, aber wir würden uns eine Begrenzung einer wie auch immer aussehenden Entscheidung auf zwei Jahre und dann eine neue Evaluation von hoffentlich mehr Daten wünschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann schaue ich in die Runde: Fragen? Anmerkungen? – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Nachfrage an die AkdÄ bezüglich der CLL3001-Studie. Sie kritisieren einerseits die Kombination, also dass es nur ein Placebovergleich ist, was ja erst einmal berechtigt ist, aber wahrscheinlich formal, wenn wir jetzt einmal diese ganzen Zulassungsdiskussionen außen vor lassen, möglicherweise doch eine Option wäre. Meine Frage richtet sich vor allem darauf, ob die Patienten, die da eingeschlossen worden sind, nicht zu einem guten Teil unterbehandelt werden, weil sie ja eigentlich relativ jung, relativ fit sind und mit der Bendamustin/Rituximab-Therapie im Kontrollarm eine Therapie bekommen, anstelle der bei fitten Patienten ja eigentlich etwas anderes empfohlen wird. Ich würde gerne einmal Ihre Einschätzung wissen, wie Sie die HELIOS-Studie insgesamt einschätzen – also wenn man sie heranziehen würde –, abgesehen von der Frage, ob da patientenindividuell behandelt worden ist oder eine Zulassung vorliegt.

**Frau Dr. Hübner (AkdÄ):** Da haben Sie zu einem gewissen Punkt sicherlich recht. Ein wesentlicher Punkt, den auch wir sehen, ist die niedrige Dosierung von Bendamustin. Das heißt, wir haben zwei Probleme: zum einen, ob es die richtige Therapie ist, und zum anderen, ob sie richtig gemacht worden ist.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zu den verschiedenen Indikationen Fragen und Anmerkungen.

Ich fange mit dem, aus meiner Sicht zumindest, Einfachsten an, nämlich mit Morbus Waldenström. Sie haben dazu jetzt ja neue Kaplan-Meier-Analysen vorgelegt, haben allerdings verschiedenste Punkte, die wir angemerkt haben, überhaupt nicht adressiert. Sie haben eben gesagt, das sei die bestverfügbare Evidenz. Es ist völlig unklar, ob das die bestverfügbare Evidenz ist, weil Sie nach der bestverfügbaren Evidenz gar nicht gesucht haben. Sie haben nämlich lediglich eine Krankenaktenstudie, die für die Erueierung des Marktpotenzials von Ibrutinib durchgeführt worden ist mit ganz schlechten Rücklaufquoten, referiert, ohne die Methoden dazu hier irgendwie darzustellen. Das haben Sie jetzt auch wieder nicht getan. Insofern sind auch die nachgereichten Daten schlicht und einfach nicht zu verwerten. Es ist auch völlig unklar, was insgesamt an Daten vorhanden ist.

Anmerkung dazu – das gilt auch für die MCL –: Kaplan-Meier-Kurven ohne Numbers at Risk sind schwer zu gebrauchen. Das haben Sie sowohl im Dossier gehabt als auch jetzt wieder in den nachgereichten Unterlagen. Das ist ja so eine Sache, die üblicherweise einfach dazugehört; das haben Sie nicht gemacht.

Was die MCL ansonsten angeht, also was sich da jetzt bezüglich der Lebensqualität zeigt, da muss man einfach auf die Daten gucken; die muss man sich sicherlich anschauen und bewerten.

Der größte Punkt, zeitlich und inhaltlich, auch bei Ihrer Referierung der eigenen Stellungnahme, ist ja die CLL. Dazu habe ich verschiedene Punkte.

Für die Teilpopulation 1a, also für die Patienten, die für Chemotherapie geeignet sind, ist ja für zwei Vergleiche Ihre Studie 1112 der Ausgangspunkt, zum einen für einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator – ich komme gleich noch einmal zurück auf den Brückenkomparator –, und zum anderen für einen nichtadjustierten indirekten Vergleich mit dem Bendamustin/Rituximab-Arm der anderen Studie, die ja die Dreifachkombination verglichen hat. Sie haben jetzt hier also zwei verschiedene Situationen, nämlich zum einen eine Studie, in der nach Wahl des Arztes verschiedene Therapien gewählt werden konnten; das ist die Ofatumumab-Studie. In dieser Studie haben einige Patienten Chemotherapie bekommen; wie Sie auf die 62 Prozent kommen, können Sie mir vielleicht gleich noch erklären, das kann ich nämlich der Publikation und sonstigen Informationen nicht entnehmen. Jedenfalls sind in dieser Studie ganz konkret höchstens 12 Prozent der Patienten mit Bendamustin/Rituximab behandelt worden, eher weniger, weil 12 Prozent insgesamt nur mit Bendamustin behandelt worden sind und davon teilweise mit einer Monotherapie. Teilweise sind die Patienten mit einer Kombinationstherapie behandelt worden, wobei unklar ist, ob das in Kombination mit Rituximab war. Also nur der geringste Teil der Patienten ist hier mit Bendamustin plus Rituximab behandelt worden. Den einen Vergleich Ihrer 1112-Studie führen Sie durch mit dieser Therapie, den anderen Vergleich führen Sie durch mit einer Studie, die zwingend Patienten mit Bendamustin plus Rituximab vorgesehen hat. Das passt nicht zusammen. Entweder ist die Studie 1112 für einen Vergleich mit der einen Studie geeignet, oder sie ist geeignet für einen Vergleich mit der anderen Studie; denn die Patienten, die Sie in diese 1112-Studie eingeschlossen haben, müssen ja eine ähnliche Ausgangslage haben, also für die ist entweder Bendamustin/Rituximab in jedem Fall die richtige Therapie, aber sie bekommen eben zum Vergleich Ibrutinib, oder es ist nicht die richtige Therapie, sondern nur im größten Ausnahmefall, kleiner 10 Prozent. Eins von beiden kann nur stimmen. Was stimmt, und an welchen Kriterien machen Sie es fest? Und bitte legen Sie zusätzlich dar, wie Sie auf die 62 Prozent gekommen sind.

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Vielen Dank für die Fragen, Herr Kaiser. – Zum ersten Punkt, den Kaplan-Meier-Kurven bei Morbus Waldenström: Wir haben eine einarmige Studie. Dazu haben wir eine orientierende Literaturrecherche gemacht und haben geguckt: Können wir die einarmige Studie mit publizierter Evidenz vergleichen? – Das war uns nicht möglich. Es gibt dieses Register, und wir haben dann gesagt: Okay, dann gucken wir in das Register, ob wir da einen Vergleich machen können. – Sie haben diese Analysen kritisiert, zum Teil auch zu Recht, weil: Wir haben einmal eine Kaplan-Meier-Kurve aus Deutschland vorgelegt, dann für Europa. Wir haben alle Therapien in die zVT eingeschlossen, die dort abgebildet waren. Wir hatten selber argumentiert, dass nur Chlorambucil und R-FCM infrage kommen; R-FCM wurde in dieser Registeranalyse aber gar nicht gemacht. Deswegen hatten wir uns dann entschieden, alles dort einzuschließen. Sie haben kritisiert, dass, weil die Kaplan-Meier-Kurve nur aus Deutschland war, die Übertragbarkeit der amerikanischen Daten, die wir gegengespielt hatten, möglicherweise nicht gegeben ist. Also wir haben die Kritik aufgenommen, haben dann noch einmal eine neue Kaplan-Meier-Kurve gemacht, haben dann die Therapieregime, die Sie vorgeschlagen hatten, von der Sie der Meinung sind, dass die zugelassen sind, also Bendamustin-Monotherapie, Chlorambucil, Cyclophosphamid und R-FCM, in die neue Kaplan-Meier-Kurve eingebracht und haben das dann noch einmal erneut dargestellt, und zwar nicht eingeschränkt auf Deutschland, sondern für Europa. Ansonsten haben wir zu der Registerdatenanalyse noch den Auswertungsbericht des Erhebers der Daten dazugelegt, sodass Sie sehen können, um welche Daten es sich handelt.

Das ist aus unserer Sicht zurzeit die beste verfügbare Evidenz. Wir haben dort eine Hazard Ratio um 0,3 gezeigt, also eine Risikoreduktion in der Mortalität um 70 Prozent. – Das ist das, was wir zu Morbus Waldenström in der jetzigen Situation haben.

Zur zweiten Frage, den Kaplan-Meier-Kurven bei MCL: Auch da haben Sie recht, die Patients at Risk sind dort nicht angegeben. Da sprechen Sie die Kaplan-Meier-Kurven an, die Sie gerne haben wollen für die PRO-Fragebögen. Also da können wir Ihnen nur anbieten, dass wir das jetzt nachreichen.

Zur dritten Frage, wie wir bei der Österborg-Studie auf die 63 Prozent kommen: In Population 1a haben wir einen indirekten Vergleich gemacht über die Brücke Ofatumumab zur patientenindividuellen Therapie, also Physician's Choice, und in der Österborg-Studie sind in der Publikation folgende Therapien angegeben: Bendamustin-Kombinationen 9 Prozent, Alkylator-basierte Kombinationstherapien 28 Prozent, Chlorambucil-kombinierte Therapien 7 Prozent und Fludarabin-kombinierte Therapien noch einmal 12 Prozent. Wenn man das aufaddiert, dann kommt man auf 63 Prozent Chemo-Immuntherapie. Wir haben auch mit der Studiengruppe der CLL diskutiert, ob das hier eine Population ist, die nach wie vor noch für Chemo-Immuntherapie geeignet war. Anhand dieser Therapieregime, die ich gerade vorgelesen habe, haben uns die Meinungsbildner bestätigt, dass das eine Population ist, die nach wie vor für Chemo-Immuntherapie geeignet war. Deswegen haben wir diesen indirekten Vergleich gemacht.

Wir können ja die Österborg-Studie jetzt nicht weiter zuschneiden. Wir können aber unsere Patientenpopulationen weiter anpassen; und das haben wir auch gemacht. Wir haben dann unsere RESONATE-Studie genommen und haben geschaut, wie weit wir die den Patienten aus der Österborg-Studie angleichen können. Da haben wir mehrere Populationen zugeschnitten, also wir haben unsere Gesamtpopulation genommen, wir haben Patienten genommen, die refraktär sind, die zwei Vortherapien hatten, die Bulky Disease hatten, und wir haben auch verschiedene andere Adjustierungen vorgenommen, um möglichst nah an diese Population heranzukommen. Wir haben in der Stellungnahme noch einen Vergleich gemacht – da haben wir auch Ihre Kritik aufgenommen –, wir haben die Patienten, die Population 1b dargestellt haben, also die nach unserer Definition doppelt refraktären, aus unserer Studie rausgerechnet und haben dann auch noch einmal diesen indirekten Vergleich gemacht. Über alle Populationen hinweg sieht man immer einen Mortalitätsvorteil mit einem Hazard Ratio von ungefähr 0,2 bis 0,5.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fetscher, Anmerkung, dann Herr Kaiser.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Zu diesem Thema werden wir ja noch kommen, wenn es um die First Line bei diesem Medikament geht; deswegen ist es, glaube ich, sehr wichtig, wie wir das heute hier handhaben. Wir reden ja von einem Medikament, dessen jährlicher Umsatz in Deutschland am Ende im zehnstelligen Bereich liegen wird – europaweit wird das mehr sein. Es klingt ja ein bisschen so, als ob wir ganz viele Leben retten müssen, indem wir ganz schnell eine möglichst breite Zulassung anstreben, nach dem Zitat einer Kölner Kollegin „ibrutinib schnell für alle“.

Das genaue Gegenteil ist das Ziel dieser Sitzung, nämlich zu differenzieren, welche Indikationen so belegt sind, dass wir sie schon ab diesem Verfahren gemäß diesen etwas künstlichen 1a-, 1b-, 2-Unterteilungen machen wollen. Wir werden bei der First Line sehen, dass man wahrscheinlich noch sehr viel komplexere Auffächerungen vornehmen muss, zum Beispiel in mutierte Patienten, in jüngere Patienten, in fitte Patienten, die dann R-FC kriegen; die laufen unvergleichlich gut, da gibt's gar keinen Vergleich. Das heißt, wir müssen uns jetzt hier im Rezidiv-Setting genau überlegen: Sind wir schon so klug, dass wir so viele Leben retten müssen, indem wir das ganz breit in all diese Bereiche geben, die jetzt ja mit diesem speziellem 1a-, 1b-, 2-System so ein bisschen umrissen sind?

Die einzige Sache, die klar ist, ist – das wurde gerade gesagt –: Bei den TP53-Patienten haben wir hier sozusagen eine Einmalsituation, die brauchen wir nicht so tief zu diskutieren. Die anderen Sachen sind methodisch so schwierig, dass man sich fragt: Wenn das Medikament so gut ist, wie es sich wahrscheinlich in vielen Bereichen auch schon zeigt, dann kann man es sich aber eigentlich auch leisten, unsere Fragen präzise zu beantworten durch Studien, die unsere Fragen direkter und klarer beantworten, als durch die Studien, die hier vorgelegt wurden, und muss nicht mit komplizierten überbrückenden Vergleichen eine Zulassung anzustreben, die bei der Qualität der Substanz, die wir alle, glaube ich, sehen, erreichbar ist.

Die Stellungnahme der AkdÄ ist also keine Bewertung der Substanz, sondern eine Bewertung der vorgelegten Evidenz auf Basis der vorgelegten Qualität der Studien. Die Substanz stellt kein Mensch hier infrage; die muss nur, glaube ich, anders in den Markt rein. Das Wichtigste für die Gesellschaft ist, glaube ich, dieses Medikament differenziert zuzulassen. Das hat ja die Fähigkeit, den pharmazeutischen Markt zu revolutionieren, wenn es in beiden Bereichen, First Line und Relaps, breit zugelassen wird.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Zum einen: Sie haben meine Frage, warum Sie meinen, die Studie einmal für die eine Population im Vergleich anwenden zu können und einmal für den anderen Vergleich, nicht beantwortet.

Zum anderen: Ich habe mir fast gedacht, dass Sie die Tabelle 2 aus der Publikation herangezogen haben und die Werte aufsummiert haben. Unter der Tabelle steht allerdings: Die Patienten konnten auch mehrfache Therapien bekommen haben. – Es geht aus der Tabelle überhaupt nicht hervor, dass Sie die aufaddieren können. Wie kommen Sie darauf, die aufzuaddieren? Haben Sie da vielleicht mit der Studiengruppe, mit den Sponsoren etc. Rücksprache gehalten, dass das auf jeden Fall so geht? Haben Sie andere Informationen, die Sie nicht zitiert haben?

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Sie können auch die Therapien nehmen, von denen Sie sicher sagen können, dass das Therapien sind, die nicht mehr bei Patienten eingesetzt werden, die für Chemotherapie geeignet sind, und dann sehen Sie, dass das der kleinere Anteil ist.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben nicht verstanden, was ich gesagt habe, oder ich habe mich vielleicht nicht richtig ausgedrückt. Wenn Sie addieren, Alemtuzumab-Kombinationstherapie –

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Die haben wir nicht addiert.

**Herr Dr. Kaiser:** – und Alkylator-Kombinationstherapie, wie kommen Sie dann auf die 63? Dann machen Sie noch einmal die Rechnung genau vor, bitte.

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Wir haben die Chemo-Immuntherapien, die hier angegeben sind, aufaddiert, also die, die ich gerade vorgelesen habe, und Alemtuzumab-basiert eben nicht. Wir haben nur die Kombinationstherapien genommen. Also immer, wenn eine Alkylator-basierte Therapie in Kombination, Bendamustin in Kombination, Chlorambucil in Kombination oder Fludarabin in Kombination gegeben wurde, haben wir die Anteile genommen und aufaddiert. Das ist der überwiegende Anteil dieser Patienten. Der geringere Anteil sind wirklich die Therapien, die für Patienten – bei Alemtuzumab würde man sagen: Okay, das ist ein Patient, der kommt für Chemotherapie nicht mehr infrage – nicht geeignet sind; das sind hier 26 Prozent, dann die Glukokortikoide mit 7 Prozent. Damit kommen Sie auf 33 Prozent. Die Rituximab-Monotherapien sind hier noch einmal 5 Prozent.

Die Patienten, die keine Chemotherapie gekriegt haben, stellen eben den geringeren Anteil. Bei denen müsste man davon ausgehen, dass sie für Chemotherapie nicht mehr geeignet waren. Die restlichen haben Chemotherapie gekriegt in Kombination; das ist der überwiegende Anteil, über 60 Prozent, und die sehen wir als Chemotherapie-geeignet an.

Zu der anderen Frage: Wir haben unsere Studie so zugeschnitten, dass wir die doppelt Refraktären genommen haben. Dafür haben wir eine sehr strenge Definition genommen. Die haben wir in 1b dargestellt – das war der kleinere Anteil –, und die restlichen aus der Studie haben wir in 1a für den indirekten Vergleich genommen.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich versuche es noch einmal. Zunächst zur ersten Frage zu der Anzahl der Therapien. Sie haben also die Kombinationstherapien aus den einzelnen Zeilen nach Typ genommen und aufaddiert, zum Beispiel die 12 der Alkylator-basierten Therapie – Alkylanzien –, und dann haben Sie noch die 9 Prozent zum Beispiel von Bendamustin aufaddiert plus verschiedene andere, die dort noch genannt sind. Richtig? In der Summe kommen Sie dann auf 63 Prozent, wenn Sie Rituximab wegnehmen, kommen Sie auf 58 Prozent. Ist das korrekt? War das Ihre Vorgehensweise?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ja.

**Herr Dr. Kaiser:** So, und dazu noch einmal meine Rückmeldung: In der Studie wird beschrieben, dass die Patienten nicht nur eine Therapie bekommen haben, sondern gegebenenfalls mehrere, und dann werden die Patienten ja auch mehrfach genannt. Das heißt, ein einfaches Aufaddieren der Kombinationstherapien, wie Sie es gemacht haben, ist nicht möglich, um zu beschreiben, wie viele Patienten der Studie eine Chemotherapie bekommen haben. Deswegen meine konkrete Frage: Haben Sie andere Informationen, die über diese Publikation hinausgehen, entweder durch eine andere Publikation oder durch direkte Ansprache an den Sponsor? – Zur zweiten Frage komme ich gleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Metin, Sie hatten sich noch gemeldet? Na, Herr Tomeczkowski macht es. Scheint eine dankbare Frage zu sein; wenn so ein Gequengel da hinten bei der Antwort ist, dann ist es immer simpel. – Bitte schön.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Also aus unserer Sicht hat der überwiegende Anteil dieser Patienten Chemo-Immuntherapie bekommen. Weitere Informationen außer den Informationen, die in der Publikation sind, haben wir nicht. Es gibt auch keine weiteren Informationen, die darauf hinweisen, dass diese Patienten doppelt refraktär waren. Sie haben Recht, die waren einmal refraktär – das sagt auch schon der Titel der Studie –, aber das zweite Kriterium, um doppelt refraktär zu sein, was eigentlich auch Voraussetzung für die Ofatumumab-Zulassung ist, das wird auch hier nicht erfüllt. Aus meiner Sicht können Sie nicht einfach aus der Anzahl der Vortherapien schließen, dass die doppelt refraktär waren.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Gut, dass Sie das noch einmal erwähnen. Das haben wir auch nicht gemacht, sondern wir haben beschrieben, dass unter der Annahme, dass so viele Therapien gegeben sind in Kombination, die Patienten eine Refraktärität haben mussten, um hier eingeschlossen zu werden, dass man hier bei einigen Patienten von einer doppelten Refraktärität ausgehen musste im Gegensatz zu Ihrer 1112-Studie, wo eben weniger Patienten refraktär waren. Das haben Sie ja nicht untersucht. Also insofern weist diese Studie auch mit Ihren neuen Erkenntnissen, die so, wie Sie die Tabelle interpretieren, nicht statthaft sind, nicht nach, dass es sich hier um Chemotherapie-geeignete Pati-

enten handelt. Selbst wenn es 50 Prozent wären, haben Sie eine Hälfte, die Chemotherapieungeeignet sind. Das ist also überhaupt kein Nachweis.

Was Sie überhaupt nicht adressiert haben, ist, dass hier der Brückenkomparator nicht vergleichbar ist mit Ihrer Studie. Hier ist Ofatumumab über 48 Wochen bei einem Großteil der Patienten gegeben worden; das haben Sie nicht rausgerechnet. Da gibt es hier unterschiedliche Ergebnisse zwischen 24 und 48 Wochen, also keine vergleichbaren Brückenkomparatoren. Insofern ist der indirekte Vergleich nicht geeignet.

Ich komme nichtsdestotrotz noch einmal zu meiner Frage. Sie haben eben ja den Vergleich zwischen 1a und 1b gemacht. Ich bewege mich mit meiner Frage innerhalb des Stratums 1a. Sie ziehen die Studie 1112 heran für zwei verschiedene Vergleiche innerhalb des Stratums 1a, einmal für den Vergleich mit Bendamustin plus Rituximab über einen nichtadjustierten Vergleich und einmal für einen Vergleich mit Physician's best Choice – ob das jetzt hier mit dieser Studie gelungen ist oder nicht, ist eine zweite Frage. Das heißt, Sie ziehen ein- und dieselbe Studie mit sehr weit überlappenden Populationen, nämlich Ihre 1112-Studie, einmal für einen Vergleich für diejenigen Patienten heran, für die Bendamustin/Rituximab ungeeignet ist – weniger als 10 Prozent –, und einmal für eine Studie, für die es zwingend geeignet sein soll, weil es 100 Prozent kriegen. Welche Vorgehensweise ist jetzt richtig, bzw. wie erklären Sie mir diese Diskrepanz Ihres Vorgehens?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Wir haben diesen zweiten Vergleich gemacht, weil wir gesehen haben, dass in Deutschland der überwiegende Anteil der vorbehandelten Patienten Bendamustin/Rituximab bekommt. Der Anteil liegt nach allen Auswertungen, die wir zur Verfügung haben, um die 60 Prozent. Deswegen haben wir argumentiert, das ist ein guter Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die deutsche Situation trifft das sicherlich zu. Ich weiß nicht, wie das in anderen Ländern ist, aber für die deutsche Situation würden wir sagen: Bendamustin/Rituximab wird hier am häufigsten geben – vielleicht kann das auch die DGHO bestätigen –, deswegen haben wir diesen zweiten Vergleich gemacht. Der erste Vergleich, den Sie angesprochen haben, ist in der Tat der Vergleich, der auch in der letzten mündlichen Verhandlung hier angesprochen wurde, als unser Orphan-Dossier bewertet wurde. Da hat Herr Wörmann noch gesagt, er kenne keine Studie, die Ofatumumab mit patientenindividueller Therapie verglichen hat. Da gibt es jetzt diese Österborg-Studie, deswegen haben wir die herangezogen. Gleichzeitig haben wir dann noch diesen zweiten Vergleich gemacht, weil wir meinen, Bendamustin/Rituximab ist ein sehr guter Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie/patientenindividuelle Therapie.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde die Frage, nun gerichtet an die DGHO, gerne auch an die AkdÄ, darum ergänzen, ob Bendamustin/Rituximab – das hat Herr Eyding eben auch angesprochen – für die Patienten, die in diese Studie eingeschlossen worden sind, auch tatsächlich zwingend die individuell geeignete richtige Therapie ist. Hier sind ja wenige refraktäre Patienten eingeschlossen – es sind einige mit Relaps eingeschlossen worden, aber wenige refraktäre –, nach der Definition des Herstellers vermutlich höchstens 10, 15 Prozent; ganz genau kann man das anhand dieser Daten nicht sagen. Da ist die Frage, ob Bendamustin/Rituximab tatsächlich für 100 Prozent dieser Patienten die geeignete Therapie ist.

Ich würde danach gerne noch eine Klärungsfrage zu Teilpopulation 2 stellen, das ist die mit der Erstbehandlung; aber das können wir vielleicht danach machen.

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

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Könnten Sie das bitte noch einmal präzisieren: die adäquate Vergleichstherapie für welche Population?

**Herr Dr. Kaiser:** Die Frage ist, ob für die Population, die in diese CLL3001-Studie eingeschlossen worden ist, Bendamustin plus Rituximab die Therapie ist, die man zwingend auswählt, und keine andere. Und das sind wenige refraktäre Patienten; da haben wir einige mit Fludarabin-Vorbehandlung mit Relaps, aber wenige mit Refraktärität, circa 10 oder bis 15 Prozent. Wenn man die Daten so nehmen kann und bewerten kann, wie der Hersteller seine Refraktärität, doppelte Refraktärität, definiert hat; dann ergibt sich das ungefähr so. Und da ist eben die ganz konkrete Frage auch im Zusammenhang mit den Patientendaten, ob das für eher jüngere Patienten, eher fittere Patienten die richtige Therapie ist.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Für die Population, wie sie in der Studie definiert war, ist Bendamustin/Rituximab nicht die einzig mögliche adäquate Vergleichstherapie, aber sicherlich die im internationalen Kontext und im deutschen Behandlungsstandard meistverwendete, passendste Vergleichstherapie aufgrund der Tatsache, dass die Patienten im Median eher höheres Lebensalter hatten. Wir haben jetzt schon in der Primärtherapie neue Daten, dass FCR für diese Patienten einen nicht signifikanten Wirksamkeitsvorteil bietet, aber einen hochsignifikanten Nachteil hinsichtlich erhöhter Nebenwirkungen mit sich bringt, und dass die Patienten eben nicht refraktär waren, insbesondere nicht doppelt refraktär. Somit war eine Chemo-Immuntherapie mit Bendamustin/Rituximab – über alles genommen – die wahrscheinlich passendste Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – AkdÄ, Herr Doktor Fetscher.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Aber, Herr Stilgenbauer, die Grafik in Ihrer eigenen Stellungnahme ist ja ein bisschen komplexer. Da gehen Sie ja darauf ein, wie viele Möglichkeiten wir haben, in dieser Rezidivsituation zu handeln. Es ist ja ohnehin so, dass die Definition einer rezidierten CLL eine heterogene Population von den primären Risiken her, die sich in der Therapie entwickelt haben, Risiken der Vorbehandlung, einschließt. Natürlich muss man bei einer Studie irgendwann die Entscheidung fällen: Das ist jetzt die Therapie. – Wir aber haben hier zu bewerten: Ist das eine Therapie, die wir in unseren Kliniken demnächst unseren Patienten, die mit diesen Vorgeschichten kommen, geben würden? Außerhalb der Studie sage ich: Niemals, da würde ich sehr viel differenzierter vorgehen. – Dazu kommen ja in Ihrem Bericht und in Ihrem Statement auch sehr genaue Vorschläge. Das heißt, wenn Sie, Herr Kaiser, jetzt die Versorgungswirklichkeiten meinen unter Berücksichtigung der individuell zu betrachtenden Vorgeschichte, würde man sich außerhalb einer Studie sehr schwertun, all diese Patienten zu behandeln. Für viele dieser Patienten ist es eher eine unzureichende Therapie.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Noch eine konkrete andere Nachfrage. Wie lässt sich eigentlich erklären – vielleicht hat das auch etwas mit der Vollständigkeit dieses nichtadjustierten indirekten Vergleichs mit Bendamustin und Rituximab zu tun –, dass einerseits gesagt wird, dass diese Therapie eine wichtige, in Deutschland häufig durchgeführte ist, Sie aber andererseits neben der eigenen Studie, dem eigenen Studienarm Bendamustin/Rituximab aus der kürzlich beendeten Studie, der Dreifachkombinationsstudie mit Ibrutinib, keine einzige andere Studie identifiziert haben zu dieser Therapie? Welche Evidenz gibt es eigentlich für Bendamustin/Rituximab? Gibt es andere Evidenz? Diese Frage richtet sich auch an die anderen. Wenn ja, dann ist Ihr indirekter Vergleich natürlich unvollständig, weil Sie diese Evidenz nicht eingeschlossen haben.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Also die systematische Literaturrecherche hat in der Second-Line-CLL bei CLL-Patienten, die für eine Chemotherapie infrage kommen, keine weiteren Studien ergeben; diese hätten wir ansonsten natürlich in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem, zu dem Sie sagen: „Das ist eigentlich das, was gemacht werden muss“: keine Evidenz.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Doch. Es gibt die HELIOS-Studie, die Evidenz für eine Therapie mit B/R bei diesen Patienten liefert, und diesen Arm haben wir dann über patientenindividuelle Daten verglichen mit einer Ibrutinib-Monotherapie. Die Effekte sind wirklich schon fast dramatisch. Natürlich gibt es bei den indirekten Vergleichen, die heute schon mehrfach kritisiert worden sind, Limitationen; aber man muss, denke ich, das Gesamtbild betrachten. Wir liefern hier zwei Studien, zwei RCTs mit Hunderten von Patienten, und immer liegt ein Vorteil im Überleben vor. Insbesondere in den indirekten Vergleichen haben wir ein Hazard Ratio, das teilweise unter 0,2 liegt. Wenn man sich das Gesamtbild anschaut, dann ist der Vorteil von Ibrutinib auf das Gesamtüberleben wirklich dramatisch, was meiner Ansicht nach nicht durch die Limitierungen eines indirekten Vergleichs entstanden sein kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Graebert.

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Ich wollte noch einmal auf die Frage zurückkommen, die eben zur Versorgungsrealität gestellt wurde. Also, da haben wir Folgendes gemacht: Wir haben natürlich die Literatur angeschaut, wir haben umfangreich zusammengearbeitet mit der deutschen Studiengruppe, mit verschiedenen anderen ärztlichen Vereinen, die prospektiv Daten zur Versorgungsrealität erheben. Diese Daten zeigen insgesamt, dass Bendamustin/Rituximab in der Rezidivsituation – im ersten Rezidiv, aber auch im folgenden Rezidiv – die Therapie ist, die am häufigsten gegeben worden ist.

Dann haben Sie eben die Leitlinie angesprochen. Darin steht als primäre Empfehlung für Patienten, die ein Spätrezidiv erleiden, dass die Primärtherapie wiederholt werden soll. Auch das haben wir nachgeschaut, also gefragt, was in der Primärtherapie gegeben wird, und auch in der Primärtherapie ist Bendamustin/Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten, also insbesondere für die älteren Patienten, die Therapie, die am häufigsten gegeben wird. Ich denke, das entspricht der Leitlinie, und das entspricht auch den Publikationen, die verfügbar sind und die zeigen, dass FCR eine sehr gute Therapie ist, aber letztlich eben für jüngere Patienten diese Vorteile bringt, während für ältere Patienten Bendamustin/Rituximab die Therapie ist, die empfohlen ist und auch gemacht wird.

Dann haben wir im Zusammenhang mit dem Register von iOMEDICO noch die Frage analysiert, wie häufig eine Wiederholung der Primärtherapie vorkommt. Es ist letztlich so, dass fast die Hälfte der Patienten, die in der Primärtherapie Bendamustin/Rituximab bekommen haben, ungefähr 43 Prozent, in der Tat im Rezidiv – da ist nicht unterschieden zwischen Früh- und Spätrezidiv – noch einmal Bendamustin/Rituximab bekommen haben. Wenn wir jetzt aber auf die Patienten schauen, die mit FCR als Primärtherapie behandelt wurden, dann wird die Empfehlung „Wiederholung der Primärtherapie“ nicht umgesetzt, sondern diese Patienten werden überwiegend zu ungefähr 62 Prozent mit Bendamustin/Rituximab behandelt. Das wollte ich kurz zur Behandlungsrealität ergänzen.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Ganz kurz ein Statement des Praktikers, sozusagen auch als Antwort auf Herrn Kaiser. Herr Kaiser hat den Punkt natürlich gut getroffen, dass die Evidenz, puristisch gesehen, für den Rezidivbereich, egal ob in Deutschland oder Europa, nicht sehr gut ist. Das

trifft im Übrigen nicht nur für B/R zu. Ihre Frage zielt also ein bisschen dahin, dass man fitten Patienten zum Beispiel auch FCR anbieten könnte. Sie wissen, dass es für FCR lediglich die sogenannte REACH-Studie gibt. Die REACH-Studie, allerdings eine sehr historische Studie, hatte sozusagen Patienten auch eingeschlossen, die Fludarabin-sensitiv sind, weil im Vergleichsarm der REACH-Studie FC vs. FCR geführt wurde. Das heißt, auch diese Therapie steht auf sehr wackligen Füßen. Wir haben also ein grundsätzliches Problem, was man jetzt nicht dem B/R anlasten kann. Das heißt, man muss dann eigentlich auch mehr in die Versorgungsrealität gehen. In der Tat ist es so, dass zu circa 65 bis 70 Prozent im Rezidiv in Deutschland B/R verwendet wird. Das Argument hat Herr Stilgenbauer genannt: Die Toxizität von B/R ist im Vergleich zu FCR aus Patientensicht wesentlich geringer. Wir sprechen hier über eine Halbierung der Grad-3-4-Toxizität unter B/R; das heißt, das historische, ich sage einmal so, Kairos-Prinzip, dass wir sehr hart zuschlagen müssen im Rezidiv bei der CLL, ist hier außer Kraft gesetzt. Wir haben im Prinzip mit B/R eine gute Option mit wenig Tox, und deswegen wird es auch so verwendet. Ihr Argument trifft, aber trifft eben nicht nur auf B/R zu.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Das kann ich völlig nachvollziehen. Mir ging es ja um zwei Sachen. Das eine ist, wie kann man in so einer Evidenzsituation sagen: bei 100 Prozent. Das andere war aber auch: Ist das wirklich alle Evidenz, die wir haben, oder ist der indirekte Vergleich nicht unvollständig? Ich glaube, es gibt eine Publikation der CLL-Studiengruppe, bei der auch Sie Autor sind, die diese Kombination genau in dieser Situation untersucht hat. Oder irre ich mich da?

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Also als LKP der genannten Studie kann ich dazu antworten: Das ist das sogenannte CLL2M-Protokoll. In diesem Protokoll wurde in einem Phase II-Design die Wirksamkeit von B/R untersucht. Es war so, dass die Effektivität bei Fludarabin-sensitiven Patienten ungefähr bei 15 Monaten lag, bei Fludarabin-refraktären Patienten bei 8,7 Monaten bei einer Toxizität im Bereich von 12 Prozent Grad-3-4-Infektionen. Wenn Sie FCR sehen, haben Sie hier einen Bereich von 25 Prozent Grad-3-4-Tox. Eine bessere Evidenz gibt es nicht.

Sie fragen ja dann zu Recht, auch aus einer puristischen Sicht, danach, inwieweit wir Phase-III-Evidenz haben für B/R im Rezidiv. Da gibt es eine schlechte französische Studie, die sogenannte MaBLLe-Studie, die allerdings auch zur Hälfte First-Line-Patienten eingeschlossen hat; das heißt, hier werden wir auch nach Vollpublikation keine Antwort auf Ihre Frage finden. Sonst gibt es keine Studie, die B/R im Rezidiv im Phase-III-Design untersucht hat. Eine solche wird es im Übrigen auch nicht mehr geben.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie benutzen manchmal das Wort puristisch. Mir geht es erst einmal um die Klärung des Sachverhaltes. Zum einen: Gibt es einen Nachweis dafür, dass Bendamustin/Rituximab gegenüber anderen Therapien tatsächlich überlegen ist? – Das ist schwierig zu klären; dazu gibt es wenige Daten.

Zum anderen – dieser Frage müssen wir uns hier natürlich auch widmen –: Ist das, was der Hersteller an Evidenz vorgelegt hat, eigentlich vollständig? Das ist für einen nichtadjustierten indirekten Vergleich schlicht und einfach nicht vollständig, weil der Hersteller die Studie, die Sie hier beschrieben haben, die auch schon seit Längerem publiziert ist, schlicht und einfach nicht eingeschlossen hat. Eine solche Phase-II-Studie muss man in einen nichtadjustierten indirekten Vergleich selbstverständlich miteinschließen. Hier werden ja einzelne Arme aus Studien verglichen. Da kann man nicht einfach etwas nicht nehmen, weil es vielleicht etwas andere Ergebnisse zeigt. Der indirekte Vergleich ist also unvollständig.

Meine erste Frage betrifft die zweite Population, also Teilfragestellung 2. Sie schreiben ja, dass die Patienten mit dieser Deletion nicht für eine Chemotherapie infrage kommen – so steht das ja auch in der Zulassung für Ibrutinib geschrieben –, und Sie haben auch geschrieben, dass Sie diese Patienten in 1b auch noch einmal angeschaut haben. Das ist ja auch die Fragestellung: Für Chemotherapie nicht geeignet? – Sie haben aber keine gemeinsame Analyse der doppelt refraktären und der 17p-Patienten vorgelegt. Ist das richtig?

Die zweite Frage ist: Warum suchen Sie bei Ihrem nichtadjustierten indirekten Vergleich eigentlich nach Alemtuzumab-Studien? Sie finden zufällig eine direkt vergleichende Studie Alemtuzumab-Chlorambucil und machen dann einen Vergleich mit Chlorambucil, und zwar nur bei diesem einen Arm, ohne insgesamt nach Chlorambucil zu suchen bei Patienten, die gemäß Definition für Chemotherapie nicht geeignet sind. Das alles passt inhaltlich überhaupt nicht zusammen und ist zudem auch unvollständig. Sie haben gar nicht nach Chlorambucil gesucht. Vielleicht können Sie uns einfach noch einmal erklären, wie Sie darauf gekommen sind.

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Für Population 2 haben wir in der systematischen Literaturrecherche nach Studien gesucht mit Patienten mit Deletion 17p, die für Chemotherapie nicht geeignet sind. Wir haben also nicht nach Chemotherapie gesucht; das war ausgeschlossen. Wir haben diesen Chlorambucil-Arm nur deswegen gefunden, weil wir nach Alemtuzumab gesucht haben und nach Studien, die keine Chemotherapie beinhalten. Wir wollten eigentlich Studien mit Best Supportive Care finden. Dann haben wir diese Alemtuzumab-Studie gefunden und haben gesehen, dass die Chlorambucil als Vergleichsarm genommen haben. Weil wir keine Studie zu Best Supportive Care gefunden haben, haben wir gedacht: Okay, das kommt dem am nächsten. – Im heutigen Sinne wäre das mehr oder weniger Best Supportive Care. Streng genommen hätten wir natürlich Evidenz gegen Best Supportive Care bringen müssen; diese haben wir aber nicht gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich würde gerne eine Frage an die Praktiker richten zur Saldierungsproblematik bei der Population 1b. Das IQWiG saldiert hier ja; die AkdÄ sagt, der Vorteil bei OS werde durch Nebenwirkungen nicht infrage gestellt; die DGHO sagt, die Nebenwirkungen treten hauptsächlich zu Therapiebeginn auf. – Für mich ist das bei Population 1b die kriegsentscheidende Frage: Welche Bedeutung hat das jetzt?

Wir haben uns sehr lange mit dem historischen Vergleich bei Population 1a aufgehalten; das ist sicherlich auch eine spannende Diskussion. Aber bei 1b ist für mich die Frage: Wie sehen Sie das aus praktischer Sicht? Ich hatte das gerade ja herausgearbeitet. Die AkdÄ hat in ihrer Stellungnahme gesagt: Okay, es ist alles nicht optimal, aber wir sehen hier doch die Möglichkeit, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu sehen. – Die DGHO geht in eine ähnliche Richtung. Vielleicht können Sie dazu noch ein paar Sätze sagen, weil das am Ende möglicherweise bewertungsrelevant ist.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Wenn man versucht, aus Sicht der betroffenen Patienten zu umreißen, für welche Population, wenn wir die CLL alleine betrachten, das Medikament am relevantesten ist, dann ist das die Population 2. Auch eingedenk der mangelnden Evidenz aus Phase-II- oder Phase-III-Studien in der Primärtherapie muss man sagen, dass es diese Studien auch nie wieder geben wird, weil es nicht vertretbar wäre, eine Studie gegen einen derzeit verfügbaren Vergleichspartner zu machen. Wo das Medikament von vitaler Bedeutung ist, ist eben die Population 1b. Wenn wir die RESONATE-Studie als Grundlage nehmen, die diese Population betrachtet hat, müssen wir ganz klar sagen, dass das Medikament, wenn man den Gesamtüberlebensvorteil betrachtet, von entscheidender Bedeutung ist. Die Patienten hatten hier im Ibrutinib-Arm im Median drei Vortherapien. Es fällt uns, glaube ich, schon schwer, bei einem Kollektiv von diesem Alter, wie das in der Studie

war, drei sinnvolle Vortherapielinien zu finden. Die Patienten hatten – das war im Bereich von 90-Prozent – die adäquaten Vortherapien Fludarabin-basiert, Rituximab-basiert, Alkylanzien-basiert, und etwa die Hälfte waren auf eine Fludarabin-basierte Therapie refraktär.

Eine mögliche Therapieoption mit Alemtuzumab ist 2012 vom Markt genommen worden, sodass man Ofatumumab hier in der Tat auch schon antispektiv letztlich als einzig standardisiert verfügbare Vergleichstherapie heranziehen muss. Für diese Patienten ist, glaube ich, auch wenn man das Nebenwirkungsprofil betrachtet, Ibrutinib die Therapie, die trotz der längeren Beobachtungszeit in diesem Arm, wenn man das Nutzen-Risiko-Profil abwägt, die vorteilhaftere Therapie ist.

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

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich möchte zu dem, was gesagt wurde, gar nicht viel ergänzen. Zum Nebenwirkungsprofil. Es gab letzte Woche ein Meeting der betroffenen datensammelnden pharmazeutischen Stellen – Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht – zu dem Thema: Wie sicher ist die Substanz? – Ich kann nur in Anspielung auf das, was Frau Hübner sagte, zu Idelalisib sagen: Über die Gefäßnebenwirkungen, die hämorrhagischen Komplikation wissen wir noch nicht genug. Ich hatte bei den Kollegen in Köln nachgefragt: Die haben in zwei Jahren etwa 250 Patienten behandelt. Ich habe mit Herrn Burger in Houston gesprochen, den ich seit 25 Jahren kenne, und erfahren, dass sie in sechs Jahren weit über tausend Patienten behandelt haben. Wir sammeln Erfahrungen in diesem niedrigprozentigen letalen Bereich mit subduralen Blutungen, abdominalen Blutungen. Das ist einfach eine Substanz, deren insgesamt toxisches Nebenprofil wir gerade kennenlernen. Im Großen und Ganzen ist es eine verträgliche und hochwirksame Substanz, deren Nebenwirkungen witzigerweise abnehmen, während die Wirkung zunimmt. Das ist ganz eigentümlich. Das kennen wir so von anderen Substanzen nicht, auch nicht von Imatinib, mit dem es zu Unrecht – aber mit dem gewissen Recht auf Analogie – verglichen wird.

Wir werden diese Substanz sicher besser kennenlernen, werden sie aus bestimmten Bereichen sicherlich nicht wegzaubern wollen. Was wir hier wollen, ist, glaube ich, saubere Trennlinien vorzufinden: Wo im Rezidiv und – noch viel spannender – wo in der Primärlinie wollen wir sie haben? Aus medizinischen und volkswirtschaftlichen Gründen sind das, glaube ich, sehr relevante Fragen.

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

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Zur Frage der Nebenwirkungen möchte ich gerne noch kommentieren. Ich denke, wir sind uns der Verantwortung, die wir hier haben, bewusst. Es laufen derzeit im Clinical Trial über einhundert Studien mit diesem Medikament. Herr Sindern hat gerade vorgestellt, dass bereits vier Phase-III-Studien vorliegen. Gerade aktuell haben wir für die Primärtherapie eine Zulassungserweiterung bekommen. Wir schauen intensiv auf das Thema Nebenwirkungen und versuchen, das sehr gut zu erfassen. Wir diskutieren das sehr eng mit der EMA gerade im Hinblick auf das Thema, das angesprochen wurde, nämlich die opportunistischen Infektionen. Darüber haben wir gerade im Zusammenhang mit der Zulassungserweiterung, die wir bekommen haben, aber auch gerade mit der angesprochenen Type-II-Variation, das heißt der Einreichung der HELIOS-Studie, der RAY-Studie, einer Studie noch im Rezidiv, mit der EMA eng diskutiert. Wir haben noch umfangreiche Daten nachgereicht, sodass wir, wie Herr Sindern eben sagte, bald über tausend Patienten aus laufenden Studien von Zulassungsbehörden sozusagen „gereviewt“ in der Fachinformation finden würden.

Dennoch: Das Thema Infektionen ist wichtig, insbesondere aus der heutigen Sicht. Wir haben hier ein Patientenkollektiv vorgefunden, das wir im Rezidiv behandelt haben, das ein erhöhtes Risiko für In-

fektionen hat. Es ist mit der EMA so abgesprochen, dass hinsichtlich Infektionen jegliche neue Nebenwirkung, die kommt, eng gemonitort wird. Das ist auch Teil unseres Risk-Management-Plans. Wir schauen das an. Wenn ich die Phase-IV-Studien, die wir vorgelegt haben, zusammenfassen darf und das, was wir mit der EMA besprochen haben, dann sehen wir, wenn man alle Patienten zusammennimmt, kein erhöhtes Risiko durch Ibrutinib.

Ein Diskussionspunkt, der immer angeführt wird, ist: Gibt es, wenn man Ibrutinib in Kombination anwendet, ein erhöhtes Risiko gerade mit Rituximab-Vortherapie oder durch die Kombinationstherapie direkt? Das schauen wir uns an. Die Daten, die wir vorgelegt haben, betreffen überwiegend die Studien im Dossier und nicht die Primärtherapie. Das ist praktisch das nächste Verfahren, das ansteht; das wird mit den Zulassungsbehörden diskutiert. Also wir sind uns sicher, dass wir unserer Verantwortung gerecht werden und sehen keine erhöhten Risiken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bevor ich Herrn Kaiser das Wort gebe, würde ich darum bitten, dass noch einmal das bestätigt wird, was eben von der DGHO schon angesprochen worden ist, nämlich dass für die Patientengruppe 2 kein Idelalisib mehr zur Verfügung steht, hier eigentlich nur noch BSC als Therapieoption zur Verfügung steht und wir jetzt mit dem zur Bewertung anstehenden Wirkstoff die einzige verfügbare Arzneimitteltherapie haben. Nur damit das noch einmal im Protokoll entsprechend verankert ist.

Herr Kaiser, Sie hatten noch eine Frage. Dann müssten wir uns aber auch dem zweiten und dritten Indikationsgebiet zuwenden. Das ist zwar spannend, aber die Teilnehmer für die nachfolgende Anhörung zur Festbetragsgruppe warten schon eine gewisse Zeit. – Bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe eine Frage, die zu Ihrem letzten Punkt, Herr Hecken, passt. Sie haben gerade gesagt, dass Sie aktuell eine Zulassungserweiterung bekommen haben, und haben auch gesagt, dass viele Studien zu Ibrutinib laufen: zu Mono- und zu Kombinationstherapien in verschiedenen Konstellationen. Gibt es in der Zulassungserweiterung zum einen und in den laufenden Studien zum anderen Daten zur Ibrutinib-Therapie bei Patienten mit 17p-Deletion in der First-Line-Therapie? Und wenn ja: Gibt es die auch vergleichend und – wenn ja – gegenüber welchem Vergleich?

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Diese Daten gibt es im Rahmen der Zulassungserweiterung nicht; das sind Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind, und keine mit 17p-Deletion.

Hierzu gibt es zwei laufende Studien. In der einen Studie, iLLUMINATE, werden Patienten mit 17p-Deletion in der Primärtherapie behandelt. Eine zweite Studie, die läuft, ist die Studie, die die Deutsche CLL-Studiengruppe in der Gruppe der Binet-A-Patienten durchführt. Das ist ein Kollektiv, das nach heutiger Sicht nicht therapiebedürftig ist. Dort wird randomisiert prospektiv geprüft, inwieweit eine Ibrutinib-Therapie gegen eine Placebothherapie das progressionsfreie Überleben und – interessanterweise – natürlich auch das Gesamtüberleben verlängern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kaiser?

**Herr Dr. Kaiser:** Nachfrage. Die zweite Studie, die Sie angesprochen hatten, hatten auch wir in unserem Dossier erwähnt; das ist diese Placebovergleichsstudie mit der Fragestellung, ob eine Behandlungsbedürftigkeit besteht, ja oder nein.

Die iLLUMINATE-Studie interessiert mich noch einmal. Sie haben gerade beschrieben: Ja, das sind solche 17p-Patienten. – Wenn ich das richtig verstanden habe werden in dieser Studie Patienten untersucht, die derzeit von der Zulassung umfasst sind, also die für Ibrutinib Teil der Teilpopulation 2 sind, zumindest teilweise. Was genau ist das für eine Studie: Ist das eine vergleichende Studie? Ist

das eine einarmige Studie? Wenn es eine vergleichende Studie ist: Gegen welchen Vergleich geht das?

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Die iLLUMINATE-Studie ist eine Studie, in der Ibrutinib mit Obinutuzumab kombiniert wird und mit Chlorambucil/Obinutuzumab verglichen wird.

Sie haben recht: Die Zulassung, die gerade von der EMA erteilt worden ist – praktisch parallel zur Zulassung in den USA für Ibrutinib in der Primärtherapie –, ist nicht auf bestimmte Patientengruppen beschränkt, sondern es ist empfohlen worden, dass die Zulassung für alle Patienten gilt.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine abschließende Frage an die AkdÄ – ich glaube, Herr Hecken hatte sie vorhin auch schon gestellt – bezüglich der Abwägung in der Gruppe 1b hinsichtlich Überlebensvorteil Idelalisib/BSC vs. Ofatumumab/BSC und entsprechende mögliche Nachteile.

Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass man für Ofatumumab eine eher sehr geringe Wirksamkeit annehmen kann; ich glaube, Sie erwähnen eine partielle Response von 4 Prozent. Andererseits stellt man fest, wenn man die Fachinformation von Ofatumumab durchliest, dass hier als Nebenwirkungen PML-Fälle, Hepatitis-B-Reaktivierung, QT-Zeit-Verlängerung, Darmobstruktion, Neutropenien aufgeführt sind, also sehr viele schwere Nebenwirkungen, die angesichts der kompromittierten Patientenklientel möglicherweise sehr wohl das Überleben beeinflussen können. Deswegen noch einmal die Frage: Sind das wirklich nur einfach Nebenwirkungen – die gab es zuungunsten von Ibrutinib sowieso schon mehr –, oder muss man sie noch einmal mehr Ibrutinib zuschreiben? Kann hier nicht auch das Overall Survival beeinträchtigt werden?

**Frau Dr. Hübner (AkdÄ):** Ich kann nur sagen, dass ich die Frage nicht beantworten kann. Die Überlegungen sind natürlich völlig berechtigt. Theoretisch könnten wir auch einmal in einem Arm durch die Therapie induziert ein schlechteres Outcome haben, als wenn wir nichts tun. Als Palliativmedizinerin würde ich Ihnen zustimmen.

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

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Ich wollte noch etwas ergänzen. Wir haben hier eine Studie für die Gruppe der Patienten vorgelegt, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind. Nach den Empfehlungen aus den deutschen, aber auch aus den internationalen Leitlinien sind die Patienten mit einer 17p-Deletion letztlich nicht für eine Chemotherapie geeignet. Wir hätten es nicht verantworten können, eine Studie gegen einen Palliativarm durchzuführen. Das sind ja durchaus Patienten, die sicher heute nicht mehr mit Chemotherapie behandelt werden sollten, die aber durchaus von einer Chemotherapie profitieren. Auch die Gruppe der Patienten, die auf eine Chemotherapie doppelt refraktär sind, soll nicht mit Chemotherapie behandelt werden. Aber Ofatumumab ist eine Therapieoption, die hier noch zur Verfügung steht.

Wir können die Frage nicht beantworten, wie ein Vergleich von Ibrutinib gegen Best Supportive Care aussieht. Aber wenn wir diese Studie hier vorliegen hätten, denke ich, würden wir heute diskutieren, inwiefern der Überlebensvorteil dann valide ist, wenn man die Patienten letztlich untertherapiert hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Metin, dann Herr Mayer.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Noch eine Anmerkung zu der Frage von Herrn Mayer. Sie haben gesagt, dass es unter Ofatumumab eventuell fatale Nebenwirkungen geben könnte, sodass auch die

Mortalität beeinflusst sein könnte. Eine solche Auswertung liegt vor. Wir haben uns angesehen, wie viele unerwünschte Ereignisse zum Tod geführt haben, und das unterscheidet sich in der Studie nicht statistisch signifikant, sodass wir davon ausgehen, dass man einen Unterschied auch gesehen hätte, wenn es da einen geben würde. Die Mortalität ist in diesem Rahmen zum Vorteil von Ibrutinib, sodass diese wenigen Events, die unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen, das nicht hätten beeinflussen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

**Herr Dr. Mayer:** Noch einmal ganz kurz dazu. Konnten Sie genau differenzieren, was ein UE ist und was eine krankheitsbedingte Ursache für den Todesfall? Kann man das bei der Erkrankung im Einzelfall, eindeutig differenzieren, bei den Nebenwirkungen wie Neutropenien zum Beispiel, was nebenwirkungsassoziiert ist und was primär krankheitsbedingt ist?

Dann habe ich noch eine kurze Nachfrage zur Palliativtherapie. Da sagten Sie, Herr Graebert, glaube ich, Sie hätten Ofatumumab den Patienten nicht vorenthalten können. Hat dann der G-BA Ihrer Meinung nach mit BSC die falsche zVT bestimmt?

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Zur ersten Frage, ob man differenzieren kann, ob Patienten an Arzneimittelnebenwirkungen sterben oder im Rahmen der Grunderkrankung. Im Rahmen der Studien werden letztlich die Prüfarzte gebeten, zu bewerten, ob ein Event mit dem Arzneimittel in Verbindung steht. Das wird immer erhoben, aber das zu bewerten ist im Zweifelsfall schwierig. Was wir hier darstellen, ist die Gesamtrate an Toten. Das ist, denke ich, der fairste Vergleich. Es gibt natürlich auch Todesfälle im Ibrutinib-Arm, bei denen der Prüfarzt sagt: Das steht nicht in Relation zu dem Prüfmedikament. – Wir sind so vorgegangen – das liegt alles im Dossier vor; das kann man nachlesen –, dass wir hier die Gesamtzahlen gegenüberstellen. Ich denke, das ist aus unserer Sicht ein guter Vergleich.

Zur Frage der zVT: Wie kann ich diese Frage beantworten? Vielleicht kann ich diese Frage an die Fachgesellschaften weitergeben, ob man tatsächlich einem Patienten mit 17p-Deletion sagen sollte, dass er in eine Studie eingeschlossen wird, wo keine aktive Therapie angeboten wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte? – Herr Professor Stilgenbauer.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** In den wieder etwas artifiziellen Gruppen 2 und 1b ist aus unserer Sicht – entweder aus dem randomisierten Vergleich mit Ofatumumab, der aus unserer Sicht für diese Patientengruppe inhaltlich adäquat ist, und für die Gruppe 2 im nicht mehr anders zu rechtfertigenden einarmigen Ergebnis – die Evidenz durch den Gesamtüberlebensvorteil so klar, vor allem im randomisierten Vergleich mit Ofatumumab –, dass sich die Frage, ob BSC hier adäquater sein könnte oder andere, validere Therapieoptionen vorliegen, nicht stellt.

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

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Noch einmal zu Herrn Mayer: Das IQWiG hat festgestellt, dass die Daten zur Mortalität in der Population 1b auf Basis der RESONATE-Studie eigentlich zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sind, weil Ofatumumab eine wirksamere Therapie als BSC darstellt. Im Prinzip ist das genau die Antwort auf Ihre Frage; denn wäre die Mortalität wirklich zugunsten von Ibrutinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen verzerrt, die bei Ofatumumab auftreten, würde man beim Nutzen-Risiko-Profil von Ofatumumab davon ausgehen, dass es mehr Schaden macht als Nutzen. Ich glaube, auch die Mediziner können hier bestätigen, dass das nicht der Fall ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann zum zweiten Bereich, dem Mantelzell-Lymphom. Gibt es dazu Fragen oder Anregungen? Das IQWiG hat gesagt, was es dazu sagen wollte bzw. musste? – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Frage zum EQ-5D – zu den VAS-Daten – in der MCL3001. Da fehlten eine Menge Baseline-Werte, und zwar auch inbalanciert. Das ist ja eine offene Studie, insofern besteht die Möglichkeit, dass es einen relativ starken Selektionsbias gibt, wenn man sofort nach der Randomisierung weiß, in welcher Gruppe die Patienten sind. Ich gehe davon aus, dass die Messung für die EQ-5D Baseline-Werte auch nach der Randomisierung stattgefunden hat. Ist das richtig?

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Ich würde nicht zustimmen, dass die fehlenden Werte zwischen dem Ibrutinib-Arm und dem Temsirolimus-Arm dermaßen unterschiedlich sind, dass man die Daten nicht für eine Bewertung heranziehen kann. Wir haben unter Ibrutinib 6,5 Prozent der Patienten, die keinen Baseline-Wert haben, und unter Temsirolimus 14,9 Prozent der Patienten, sodass die Grenze von 10 Prozent hier nicht überschritten wird. Ich würde sagen, dass es doch vergleichbar ist.

Zur fehlenden Verblindung der Studie. Das ist natürlich eine Limitation, die wir uns auch so nicht gewünscht haben. Aber in dieser Konstellation wäre es, glaube ich, ethisch nicht vertretbar gewesen, den Ibrutinib-Patienten eine Injektion zuzumuten, sodass diese Studie so ohne Verblindung durchgeführt werden musste. Wenn man sich die Ergebnisse des EQ-5D-VAS, aber auch des FACT-Lym noch einmal ansieht, sieht man, dass die Lebensqualität oder auch der Gesundheitszustand teilweise zweifach, dreifach besser sind als im Vergleichsarm. Die fehlende Verblindung kann hier nicht als Grund genommen werden kann, um das Gesamtergebnis anzuzweifeln.

**Herr Dr. Eyding:** Es geht hier doch nicht darum, das auszuschließen, sondern um die Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Dafür ist es wichtig zu wissen – die Frage haben Sie noch nicht beantwortet –, ob die Messung nach der Randomisierung stattgefunden hat. Das wäre das Übliche. Ich wollte das einfach nur zur Bestätigung haben.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Ja, das hat auch nach der Randomisierung stattgefunden.

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

**Herr Dr. Eyding:** Dann habe ich eine Frage zu der Art der Response; das hatte das IQWiG auch schon gefragt. Darauf haben Sie auch in der Stellungnahme nicht Bezug genommen. Für die Responder-Analyse: Ist das die Best Response, die während der Studie auftritt, oder ist das die Response, die am Ende der Studie angefallen ist? Ich gehe davon aus, dass es die Best Response ist. Wenn es die Best Response ist, ist meine Frage: Wie lange hat diese Response eigentlich angehalten? Das wäre auch eine interessante Frage, zu der noch keine Antwort vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe freudig erregte Gesichter, wenn es um die Beantwortung geht. – Herr Metin, bitte.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Zu der Frage, wie lange die Response angehalten hat. Diese Information liegt derzeit nicht vor. Wir wissen allerdings, dass es hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung und der Zeit bis zur Verschlechterung – also in beide Richtungen – für Ibrutinib einen Vorteil gibt, und zwar in allen Lebensqualitätsmessinstrumenten, die wir eingesetzt haben, also im EQ-5D-VAS, was wir ja der Morbidität zugeordnet haben, und im FACT-Lym, was wir der Lebensqualität zugeordnet haben. In beide Richtungen haben wir einen Vorteil, sodass wir festhalten können, dass es sich hier

um einen statistisch signifikanten Vorteil in der Morbidität und auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Ergänzung. Bitte, Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich meine, man müsste aus den Kaplan-Meier-Kurven sehen, die wir mit abgeliefert haben, wie lange die Response anhält.

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

**Herr Dr. Eyding:** Wenn ich das richtig verstehe, gibt die Kaplan-Meier-Kurve den Punkt an, wo eine Response eingetreten ist, und dann ist der Patient ein Responder. Wie lange das angehalten hat, kann man daraus nicht ablesen. Es kann sein, dass die Verbesserung des Patienten nur zu einem Zeitpunkt war und es sich dann wieder verschlechtert hat. Bei einer Verschlechterung kann es natürlich auch sein, dass es sich dann wieder verbessert hat. Das geht aber aus der Kaplan-Meier-Kurve meines Erachtens nicht hervor. Aber die Analysen liegen anscheinend auch nicht vor.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Man sieht anhand der Kaplan-Meier-Kurve, dass die Parallelitätsannahme erfüllt ist. Wäre es wirklich so, dass die Patienten dann wieder nicht respondieren, hätte man diese Annahme nicht erfüllen können. Man würde das anhand der Kaplan-Meier-Kurve sehen, sodass die Hazard Ratio nicht für die ganze Zeit gegolten hätte. Aber weil wir diese parallelen Kurven in den Kaplan-Meier-Kurven sehen, können wir davon ausgehen, dass die Hazard Ratio für die ganze Zeit unter Therapie gilt, dass also der Effekt, der Vorteil von Ibrutinib, auch vorhanden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das sieht Herr Kaiser anders; er wird das jetzt darlegen. Wir müssen, glaube ich, mal ein Kaplan-Meier-Seminar machen. – Bitte schön, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich meine, man kann anhand der Kaplan-Meier-Kurven und der Parallelität nicht sehen, ob das irgendwie bestehen bleibt oder Ähnliches. Man kann nur sehen, ob man über den gesamten Studienverlauf einen konstanten Unterschied zwischen den Gruppen im Auftreten von Respondern hat. Das sieht man hier in den Kaplan-Meier-Analysen. Was man eben nicht sehen kann, ist, was mit den Patienten, die einmal als Responder gewertet wurden, danach passiert ist. Ob das für die vorliegende Fragestellung hier relevant ist, ist eine ganz andere Frage, weil solche Überlebenszeitanalysen mit Auftreten der Response nach Zeit übliche Auswertungen sind; das ist völlig üblich, was wir auch sonst bewertet haben. Aber man kann eben nicht das, was nach dem Response aufgetreten ist, irgendwie aus diesen Daten ablesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das lassen wir so stehen.

**Herr Dr. Kaiser:** Es ist, wie es ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es ist, wie es ist, ja. – Gibt es sonst noch etwas zum Mantelzell-Lymphom? – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Frage zum Stellenwert von Temsirolimus. Das IQWiG unterscheidet hier zwischen Patienten, die dafür geeignet und nicht dafür geeignet sind. Wenn wir uns den Therapiealgorithmus der DGHO angucken, sieht es so aus, als würde Temsirolimus neben Ibrutinib eine doch sehr prominente Rolle spielen. Für Patienten, die für Temsirolimus nicht infrage kommen, die für eine kurative Therapie, also eine Stammzellentherapie, vorgesehen sind, käme aber ver-

mutlich auch Ibrutinib nicht infrage. So stellt sich uns die Frage: Welchen Stellenwert hat denn klinisch eine Sub- oder Teilpopulation von Patienten, die für Temsirolimus nicht infrage kommen, im Vergleich mit Ibrutinib?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet die Frage? Die DGHO? Ihre Empfehlungen wurden angesprochen. – Bitte schön, Herr Professor Stilgenbauer.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Zum Punkt Stammzellentransplantation. Wir würden keinen Patienten einer Stammzellentransplantation zuführen, weder autolog noch allogene, der mit fulminanter Erkrankung zu uns kommt, sondern wir würden vorher, mit welcher Substanz auch immer, sei es Chemo-Immuntherapie, Temsirolimus oder Ibrutinib, eine Remission induzieren.

Für die Mehrzahl der Patienten wird, insbesondere nach Versagen einer Chemo-Immuntherapie oder falls der Patient dafür nicht geeignet ist, letztlich Temsirolimus die geeignetste verfügbare Therapie sein.

**Frau Wenzel-Seifert:** Können Sie das vielleicht noch prozentual festlegen? Die Mehrzahl – sind das 90 Prozent?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er hat sich schon so viel Mühe gegeben, das nicht machen zu müssen.

(Heiterkeit)

– Entschuldigung, Herr Professor, aber ich habe Ihr Gesicht während der Frage gesehen und gedacht: Jetzt überlegt er.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Bei der Seltenheit der Entität und der Individualität eines jeden Patienten werden Sie es mir nachsehen, dass ich es nicht weiter spezifizieren möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann kommen wir jetzt zu Morbus Waldenström. – Dazu gibt es keine Äußerungen. Das nehmen wir zur Kenntnis.

Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann haben Sie als pU Gelegenheit zu einer Zusammenfassung, aber bitte kurz.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich will in aller Kürze eigentlich nur einen Punkt noch einmal hervorheben. Wir haben hier insgesamt drei Indikationen und in der ersten Indikation, der CLL, drei Teilpopulationen. Das waren sehr viele Details. Wir haben zwei Phase-III-Studien. Insbesondere um hier diese Studien und die Daten im Kontext aussagefähiger zu machen, haben wir auch sehr viele Detailanalysen vorgelegt. Dass man sich mit den einzelnen Analysen angreifbar macht und dass es viel Kritik an einzelnen Analysen geben kann, ist, glaube ich, deutlich geworden. Ich will noch einmal hervorheben, dass die Richtung, in die alle Analysen zeigen, immer die ist, dass Ibrutinib eine hochwirksame und auch sehr gut verträgliche Substanz ist. Diese Gesamtschau aus den einzelnen Analysen möchte ich hier noch einmal betonen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt überraschend kurz. Aber ich glaube, wir haben es rauf und runter besprochen. Das jetzt noch einmal zu wiederholen, wäre sicher nicht angemessen gewesen.

Danke für die spannende Diskussion, die uns sicherlich an der einen oder anderen Stelle auch noch ein paar Denksportaufgaben mitgibt. Danke, dass Sie hier waren.

Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.50 Uhr