

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Idelalisib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. August 2016
von 13.58 Uhr bis 15.03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

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

Frau Marquardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Eißmann

Herr Ellis

Herr Kandlbinder

Frau Schmeding (nicht anwesend)

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

Herr Dr. Goebel

Herr Mensch

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

Herr Dr. Claus

Herr Dr. Leismann

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

Frau Klawitter

Frau Dr. Wenk-Andres

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

Herr Nehls

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie heute am frühen Nachmittag ganz herzlich zu unserem mündlichen Stellungnahmeverfahren über den Ablauf der Befristung für Idelalisib. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG, die Ihnen bekannt ist. Das IQWiG kommt sowohl in den Anwendungsgebieten 1a und 1b als auch 2 zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Ob und inwieweit das, was das IQWiG sich angeschaut hat, mit den vom G-BA im Erstbeschluss definierten Befristungsaufgaben und mit dem, was in den Beratungsgesprächen als wesentliche Punkte definiert worden ist, in Einklang steht, wird sicher zu diskutieren sein. Das sind Fragestellungen, die in der mündlichen Anhörung mit absoluter Sicherheit eine Rolle spielen.

Wir haben zur Dossierbewertung des IQWiG Stellungnahmen bekommen von Gilead Sciences GmbH als dem pharmazeutischen Unternehmer, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der DGHO, von der GLSG, von Herrn Professor Dr. Dr. Kneba als Einzelstellungnehmer, von Novartis Pharma GmbH, von Janssen-Cilag GmbH, von Roche Pharma AG, von AbbVie, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Für das Protokoll muss ich feststellen, wer anwesend ist. Ich begrüße Herrn Kandlbinder, Herrn Dr. Eißmann und Herrn Ellis von Gilead Sciences. Frau Schmeding hat kurzfristig absagen müssen. Ich begrüße weiter Herrn Professor Dr. Ludwig und Herrn Dr. Spehn für die AkdÄ, Herrn Dr. Goebel und Herrn Mensch für Janssen-Cilag, Herrn Dr. Claus und Herrn Dr. Leismann für Novartis, Frau Klawitter und Frau Dr. Wenk-Andres für Roche, Frau Marquardt für den BPI, Herrn Professor Dr. Wörmann für die DGHO sowie Herrn Nehls und Herrn Dr. Werner für den vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Bitte jeweils Namen, die entsendende Institution oder Unternehmen nennen, damit es entsprechend sauber protokolliert werden kann.

Bevor der pU die Gelegenheit zur Stellungnahme erhält, nenne ich zwei, drei Punkte, die aus unserer Sicht angesprochen werden müssten. Der erste Punkt ist, dass die EMA vor knapp drei Wochen die Empfehlung für eine Änderung des zugelassenen Anwendungsgebiets ausgesprochen hat. Idelalisib wird in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper oder zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, CLL, angewandt, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder als Erstlinientherapie – das ist wichtig – bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind und für die andere Therapien nicht infrage kommen. Für uns ist ganz wichtig, ob sich hieraus Veränderungen für das in Rede stehende Bewertungsverfahren ergeben. Mit Blick auf die Fachgesellschaften würde uns interessieren, welche neuen Erkenntnisse sich in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil und die Nachhaltigkeit der Effekte von Idelalisib seit der Erstbewertung ergeben haben. Wichtig ist auch die Frage, ob Patienten in der Versorgungspraxis während der Therapie mit Idelalisib vor schweren Infektionen geschützt werden können. Das hatten wir beim ersten Mal sehr stark adressiert. Welche Maßnahmen werden hier ganz konkret ergriffen? Dann stellt sich natürlich die Frage: Welchen Stellenwert hat Idelalisib in der praktischen Versorgung insbesondere in der Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind? Das ist das, was von der EMA als Erstlinientherapie ausdrücklich adressiert worden ist. Darüber sollten wir mit Sicherheit sprechen.

Zunächst einmal hat, nehme ich an, Herr Kandlbinder das Wort zur Einführung. Bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Wir sind heute nur zu dritt. Unsere Kollegin ist leider kurzfristig und für uns nicht vorhersehbar ausgefallen. Sie hat maßgeblich das Dossier betreut. Insofern möchte ich um Nachsicht bitten, falls wir bei der Fragenrunde eventuell auf das eine oder andere nicht optimal eingehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir helfen Ihnen.

Herr Kandlbinder (Gilead): Eventuell könnten wir solche Fragen zurückstellen und Ihnen die Antwort dann schriftlich nachreichen.

Ich fange jetzt an. Es geht heute um die Anhörung im Indikationsgebiet der chronischen lymphatischen Leukämie und insbesondere um die Frage, ob die neu vorgelegten Daten von Gilead zum Präparat Zydelig den vom G-BA vor einem Jahr festgestelltem Zusatznutzen bestätigen können. Wir waren genau vor eineinhalb Jahren hier in diesem Raum – ich habe noch einmal nachgesehen, es war der 9. – und haben in der mündlichen Anhörung erstmals dieses Produkt in dieser Wirkstoffklasse besprochen. Es war neu und erstmals in der Nutzenbewertung. Wir hatten auch lange und intensiv diskutiert. Da gab es in der Diskussion viele Herausforderungen, die zu bestreiten waren, die in der Regel immer mit hochinnovativen Wirkstoffen zusammen auftreten, und zwar in der Regel der hohe medizinischen Bedarf im Indikationsgebiet, gepaart mit einer Studiensituation, die zwar zur Zulassung führt, weil sie hochsignifikante Effekte zeigt, die aber in der Regel nicht den Anforderungen an die Nutzenbewertung genügt. Deshalb ist es so wichtig, dass wir heute beim G-BA wieder darüber sprechen können und die Versorgungsrelevanz bei einer Bewertung einbeziehen können.

Der G-BA hatte im März letzten Jahres einen Zusatznutzen für Zydelig bestätigt, und zwar insbesondere vor dem Hintergrund des Gesamtüberlebens und beim progressionsfreien Überleben beim Einsatz des Produktes im Indikationsgebiet der CLL und insbesondere für zwei Populationen: einmal die vorbehandelten Patienten, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind, und zum Zweiten für Hochrisikopatienten in der Erstlinientherapie. Der damalige Beschluss wurde befristet, weil die Laufzeit der Zulassungsstudie 116 für den G-BA zu kurz erschien, also die Daten als unreif eingestuft worden sind. Kurz zur Erinnerung: Die Studie 116 war vorzeitig abgebrochen worden, weil die Daten damals dramatische Effekte zeigten und die Studie aus ethischen Gründen nicht fortgeführt werden können. Gilead liefert jetzt für dieses Verfahren neue, wir sagen: reife Daten ein. Wir haben eine Nachbeobachtungszeit von weiteren zwei Jahren, die sich in diesen Daten zeigen. Man sieht ein konsistentes Bild zu den bisherigen Ergebnissen, die bereits vorlagen. Deshalb sind die neu eingereichten Daten sehr wohl dazu geeignet, den früher festgestellten Zusatznutzen wieder zu bestätigen, also für die beiden Populationen, wie ich sie schon genannt hatte.

Im Dossier hatten wir für Sie interessanterweise für die Hochrisikopatienten keinen Zusatznutzen beantragt, was wir jetzt im Stellungnahmeverfahren nachgeholt haben. Lassen Sie mich bitte kurz die Hintergründe dazu schildern, Herr Hecken hat es schon angesprochen. Es ging um das sogenannte PRAC-Verfahren bei der Europäischen Kommission. Wir hatten damals im März oder April eine neue Zulassung erwartet, die genau mit der Befristung, über die wir hier heute sprechen, zusammenfiel, und wir hatten den G-BA damals gebeten, die beiden Nutzungsbewertungsverfahren zu synchronisieren und in einem Verfahren aufgehen zu lassen. Der G-BA gab damals dem Antrag statt. Wenige Tage, bevor wir das synchronisierte Dossier einreichen wollten, fing das PRAC-Verfahren an, und zwar startete die Kommission dieses Verfahren zum 11. März vor dem Hintergrund von Sicherheitsbedenken. Zu Beginn dieses Verfahrens wurde die Zulassung der Erstlinientherapie für die Hochrisikopatienten eingeschränkt. Zusätzlich hatte die Kommission auch die damalige CHMP-Zulassungserweiterungsempfehlung nicht umgesetzt. Insofern hat sich für uns für das Dossier eine komplett neue Si-

tuation dargestellt. Folgerichtig hat der G-BA die Zusammenführung der Dossiers wieder aufgelöst, und Gilead musste innerhalb von, ich glaube, sieben Tagen das schon fertige Dossier komplett umgestalten, um sich an die neue Zulassungssituation richtig anzupassen. Wir möchten uns an dieser Stelle ausdrücklich beim G-BA für diese konstruktive Vorgehensweise in dieser wirklich besonderen Situation bedanken. Sonst hätten wir das Dossier wahrscheinlich nicht fristgerecht einreichen können.

Nach der Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung am 1. Juli 2016 hatte sich die Zydelig-Situation schon wieder erheblich verändert. Warum? Am 8. Juli bestätigte der PRAC der Zulassungsbehörde das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für Idelalisib auch in der Hochrisikopopulation, bei der anfangs eingeschränkt worden war. Das CHMP, also der Ausschuss, der der Kommission dann die Zulassung empfiehlt, bestätigte wiederum den PRAC-Beschluss. Trotz des Risikobewertungsverfahrens ist also der Nutzen von Idelalisib in diesen Verfahren nicht infrage gestellt worden, der Nutzen ist lediglich neu eingeordnet worden: zur Behandlung der Hochrisikopatienten. Dies erklärt auch, warum Gilead in seiner schriftlichen Stellungnahme dann nachträglich die Hochrisikopatienten doch wieder aufgenommen hat, um einen Nutzen abzuleiten, und zwar genau den Nutzen, der damals, 2015, im Erstverfahren vom G-BA abgeleitet wurde.

Zur Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung vom 1. Juli möchte ich nur kurz anmerken, dass uns das Ergebnis „kein Zusatznutzen für Idelalisib“ als solches nicht wirklich gewundert hat. Die Herausforderungen der Studiensituation als auch die formalen Anforderungen an die Nutzenbewertung hatten sich auch nicht geändert. Was uns jedoch verwundert hatte, ist der Umstand, dass der G-BA bereits im letzten Jahr auf Basis der Zulassungsstudie einen Zusatznutzen abgeleitet hat und im Rahmen eines Beratungsgesprächs, das Anfang dieses Jahres zum neuen Dossier stattfand, abermals festgestellt hat, dass die Zulassungsstudie geeignet ist, Zusatznutzen abzuleiten. Trotzdem schaut sich das IQWiG die neu eingereichten Daten vermutlich noch nicht einmal an, es gab jedenfalls keinerlei Bewertung dazu, sondern es wird alleine auf Kritikpunkte aus der alten Nutzenbewertung aus 2015 referenziert.

Vor diesem Hintergrund würde ich gerne, Herr Professor Hecken, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, an meinen Kollegen Philipp Eißmann übergeben, der die einzelnen Punkte insbesondere zu den neuen Daten und warum der Zusatznutzen auf Basis dessen bestätigt werden kann, darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne. Bitte schön, Herr Dr. Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte darauf eingehen, was Idelalisib von anderen Therapien unterscheidet und was es besonders macht. Idelalisib ist der erste und bisher einzige Inhibitor der Delta-Isoform der PI3-Kinase. Es weist also einen einzigartigen Mechanismus auf. Über die hochselektive Hemmung der PI3-Kinase greift Idelalisib gezielt in den B-Zell-Rezeptor-Signalweg ein, der bei vielen hämatologischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Dieser deutlich andere Wirkmechanismus ist insofern von entscheidender Bedeutung, als es sich bei der chronischen lymphatischen Leukämie um eine, wie der Name schon sagt, chronische Erkrankung handelt, die immer wieder auftritt. Das heißt auch, das Rezidiv ist vorgezeichnet. Ab der dritten Therapielinie gibt es keine standardisierten Therapieempfehlungen mehr. Es gibt hier also immer noch einen hohen Bedarf an neuen Optionen der medizinischen Behandlung. Mit Idelalisib konnten genau bei diesen Patienten, also bei Patienten, für die es keine geeigneten Behandlungsoptionen gibt, Patienten, die als austherapiert galten, sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die klinischen Daten, die wir auch wieder vorgelegt haben, zeigen hohe Ansprechraten, lange Remissionsdauern und daraus resultierend ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben. In der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 wurde Idelalisib bei vorbehandelter CLL an einer chemotherapeutisch aus-

therapierten Patientenpopulation untersucht. Im Durchschnitt hatten diese Patienten drei Vortherapien, und alle hatten einen Krankheitsprogress innerhalb von 24 Monaten. Das war ein Einschlusskriterium dieser Studie. Alle Patienten hatten also ein Frührezidiv. Die aktuellen Leitlinien ordnen diese Patienten schon in der zweiten Therapielinie als Risikopatienten ein, unabhängig von weiteren Faktoren.

Zur Patientenpopulation. Im Durchschnitt waren diese Patienten 71 Jahre alt. Sie hatten mehrere Komorbiditäten, ein Großteil hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion und die Mehrheit eine eingeschränkte Knochenmarkreserve. Das Patientenkollektiv entspricht also durchaus einem Patientenkollektiv, wie es in späteren Linien im Versorgungsalltag zu finden ist. Zusätzlich hatte ungefähr die Hälfte, genauer gesagt 42 Prozent, ein sogenanntes Hochrisikoprofil. Das bedeutet eine genetische Veränderung, 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die per se ein Ansprechen auf eine Therapie stark limitiert. Das macht diese Patienten für eine Chemotherapie ungeeignet.

Gilead stand jetzt vor der Aufgabe, diese Patienten in einer randomisiert-klinischen Studie zu untersuchen, die natürlich auch ethisch vertretbar durchgeführt werden musste. Hierfür einen Komparator zu finden, war nicht einfach. Da Chemotherapie, wie schon gesagt, für diese Patienten nicht mehr infrage kam, waren als antineoplastische Behandlungsoption eigentlich nur noch Rituximab oder Ofatumumab, beide mit ihren jeweiligen Einschränkungen in Bezug auf die Zulassung, verfügbar. In Absprache mit den Behörden hat Gilead sich daraufhin für den Komparator Rituximab in der Monotherapie entschieden. Zusätzlich war es allerdings für den behandelnden Arzt möglich, ein breites Spektrum an Begleitmedikation zu geben, Begleitmedikation im Sinne von Best Supportive Care, und das wurde in dieser Studie auch intensiv genutzt. Daher ist die Zulassungsstudie geeignet, den Zusatznutzen für Idelalisib abzubilden.

Wie Herr Kandlbinder schon erwähnte, aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse mit hochsignifikantem progressionsfreiem Überleben und außerordentlich guten Ansprechraten wurde diese Studie jetzt vorzeitig abgebrochen. Derartige Effekte waren, als die Studie eingeleitet worden ist, nicht zu erwarten gewesen. Jetzt hat Gilead Daten mit längerer Nachbeobachtungszeit vorgelegt, die genau die guten Ergebnisse aus dem ersten Datenschnitt bestätigen. Die mediane Behandlungsdauer der Extensionsstudie im Idelalisib-Arm ist nun dreimal so lang, das mediane PFS – es wurde in beiden Studienarmen erreicht – beträgt 19,4 Monate im Verum-Arm gegenüber 6,5 Monaten im Kontroll-Arm. Der primäre Endpunkt, PFS, ist also weiterhin signifikant. Das Gleiche gilt für das Gesamtüberleben. Patienten im Verum-Arm haben ein um 50 Prozent geringeres Risiko, zu versterben.

Von großer Relevanz für die Bewertung ist auch, dass Idelalisib die gute Wirksamkeit konsistent über alle Subgruppen zeigte. Das heißt, Patienten mit zytogenetischem Hochrisikoprofil, also 17p-Deletion oder TP53-Mutation, profitieren ebenso von Idelalisib wie Patienten ohne diese Risikofaktoren. Genau diese Daten, wohlgermerkt bei vorbehandelten CLL-Patienten, haben die europäischen Zulassungsbehörden dazu bewogen, unter Hinzunahme limitierter Daten bei nicht vorbehandelten Patienten aus einer einarmigen Phase-II-Studie Idelalisib für diese Hochrisikopatienten auch in der Erstlinie zuzulassen. Diese guten Ergebnisse in diesem Patientenkollektiv konnten inzwischen in zwei weiteren Phase-III-Studien bei vorbehandelten CLL-Patienten bestätigt werden.

Ich möchte zusammenfassend festhalten, dass mit Idelalisib sowohl in der vorbehandelten CLL als auch in der nicht vorbehandelten CLL bei Patienten mit Hochrisikoprofil sehr gute Effekte gezeigt wurden, bei Patienten, für die es bis dahin keine geeigneten Behandlungsoptionen mehr gab. Für die Bewertung des Nutzen von Idelalisib bedeutet dies nun Folgendes: Die Zulassungsstudie in der vorbehandelten CLL, ergänzt um Daten mit längerer Nachbeobachtungszeit, ist geeignet, den Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care zu be-

legen. Nach einer vorübergehenden Einschränkung der Zulassung empfehlen das PRAC und das CHMP nun wieder den Einsatz von Idelalisib in der Erstlinientherapie bei CLL-Patienten mit Hochrisikoprofil, für die keine anderen Behandlungsoptionen geeignet sind. Für diese Patientenpopulation ist es gerechtfertigt, alle verfügbaren Daten unabhängig von der Therapielinie zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Während des Artikels-20-Verfahrens wurden alle Studiendaten nochmals genau geprüft. In seinen Empfehlungen bestätigt das PRAC Idelalisib ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Nach Ansicht von Gilead ist die vorgelegte Evidenz eine Evidenz, aufgrund derer bereits ein Zusatznutzen zugesprochen wurde und die jetzt durch weitere Daten ergänzt wurde, daher ausreichend und geeignet, den Zusatznutzen von Idelalisib in der Teilpopulation 1b, also Patienten mit vorbehandelter CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, und der Teilpopulation 2, Erstlinientherapie bei Hochrisikopatienten, zu bestätigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich würde gerne, bevor Frau Wieseler und Frau Müller das Wort bekommen, eine kurze Frage an die AkdÄ und die DGHO stellen. Die AkdÄ hat in der Patientenpopulation 1a, also für diejenigen, bei denen die Chemotherapie angezeigt ist, keinen Zusatznutzen gesehen. Bei der Patientenpopulation 1b, die für eine Chemotherapie nicht mehr infrage kommt, merkt die AkdÄ zunächst an, dass regelhaft auch eine Behandlung mit Idelalisib infrage kommen könnte und im Regelfall auch Ibrutinib als Alternative zur Verfügung stünde, sodass Best Supportive Care in der Fragestellung eigentlich überholt sei. Angesichts der deutlichen Unterschiede in der Mortalität hat man sich im ersten Verfahren für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierten Zusatznutzen ausgesprochen, sieht jetzt natürlich die neuen Daten zur Toxizität, die die Sicherheit dieser Annahme einschränken. Aber dann kommt die Aussage, dass bei strikter Auslegung der fehlenden Eignung für eine Chemotherapie die AkdÄ weiterhin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sieht.

Patientenpopulation 2: Aufgrund der eben dargestellten Wirrungen des europäischen Verfahrens sieht die AkdÄ derzeit keine belastbare Evidenz. Die DHGO sagt, Best Supportive Care ist möglicherweise nicht mehr die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Daraus, dass Vergleichsarme wirksamer als BSC sind, leitet die DGHO ab, dass möglicherweise die Wirkungen und der Effekt von Idelalisib unterschätzt werden. Die DGHO sagt, dass Idelalisib zusammen mit Ibrutinib zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie gehört und deshalb aus Sicht der DGHO hier ein Zusatznutzen ausgesprochen werden sollte, der aber aufgrund der noch nicht vollständig ausgewerteten Daten weiterer informativer Studien bedarf und dessen Quantifizierung nicht möglich ist. Sie haben hier zweimal ein Urteil, wobei ich mir nicht sicher bin – Herr Wörmann, Sie können vielleicht etwas dazu sagen –, ob Sie sich auf 1b und 2 beziehen, 1a lassen Sie, glaube ich, außen vor, weil Sie die Unterscheidung, die Herr Ludwig und die AkdÄ, vielleicht auch Herr Spehn, getroffen haben, nicht teilen. Dies nur zum Einstieg. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben bei Idelalisib zwei Probleme. Das erste Problem ist das, was aktuell mit den Nebenwirkungen kam. Das hat uns im März ziemlich beunruhigt. Wir müssen kritischerweise sagen, dass die Daten zu der erhöhten Mortalität nicht aufgrund der Zulassungsstudien kam, sondern aufgrund von drei anderen Studien, die parallel liefen, bei denen Idelalisib jeweils mit anderen Substanzen kombiniert wurde. Was uns trotzdem nicht ganz erstaunt, ist, dass es typische Nebenwirkungen bei langdauernder Immunsuppression sind. Offensichtlich macht Idelalisib in Kombination mit diesen Chemotherapien eine so profunde Immunsuppression, wie wir sie zum Beispiel nach allogener Stammzelltransplantation sehen. Das sind typischerweise Pneumocystis-carinii-Pneumonien oder eben CMV-Reaktivierungen. Das alles ist für uns nicht neu, wir kennen das, wir

haben es nur bei diesem CLL-gezielten Arzneimittel bisher nicht gesehen. Insofern ist es für uns nicht ganz so kritisch. Wir haben sowohl für *Pneumocystis carinii* eine Prophylaxe durch Cotrim als auch bei CMV-Reaktivierungen die Möglichkeiten, zu reagieren. Das müssen wir heute tun. Wir haben daraufhin von der DGHO in den Empfehlungen Idelalisib für die Hochrisikopatienten an die zweite Stelle hinter Ibrutinib gesetzt, weil wir bei Ibrutinib diese Nebenwirkungen nicht sehen, und werden formulieren, dass Idelalisib bei Patienten eingesetzt werden soll, für die Ibrutinib nicht geeignet ist. Das soll wiederum nur bei denen eingesetzt werden, bei denen andere Therapien nicht geeignet sind. So ist zurzeit unsere Maßgabe. Problem: Ibrutinib macht Einblutungen. Das kann man bei Patienten zum Teil sehen. Die bekommen eingeblutete Hautliden. Es ist ziemlich schrecklich anzuschauen. Einige Patienten neigen dazu. Bei solchen Patienten, die eine Kontraindikation haben, ist Idelalisib eine wirksame Alternative. Wir sehen, die Remissionsraten sind dramatisch gut, das progressionsfreie Überleben ist gut. Es ist also schon eine hochwirksame Substanz, aber eine, mit der wir das Umgehen lernen müssen. Dies ist zurzeit unsere Maßgabe.

Zur Frage: Wie gehen wir mit den Standardpatienten, mit der Standardtherapie um? Ich finde, das Problem von Idelalisib ist, dass die Vergleichstherapien unglücklich gewählt sind. Die Studien sind nicht gut. Ich glaube nicht, dass wir auf die Dauer unbedingt Kombinationen einsetzen werden müssen, Rituximab und Idelalisib oder Antikörper und Idelalisib, vielleicht sind wir mit der Monotherapie genauso gut dabei. Das ist aber bisher nicht beantwortet. Dann ist es auch bei den Zweitlinientherapien nicht gegen Chemotherapie verglichen. Insofern haben wir gesagt: Ja, es ist eine hochinteressante Substanz, hochwirksam, aber die Studiensituation ist ganz unglücklich. Sie ist durch eine zweite Studie etwas besser geworden, verglichen mit der Erstbewertung, wo wir nur die Rituximab-Vergleichstherapie hatten. Jetzt haben wir auch eine mit Ofatumumab als Vergleich. Schön, ja, das bestätigt das, dass es offensichtlich hochwirksam ist. Aber ob das jeweils die Situation ist, bei der wir es auf die Dauer langfristig positionieren werden, können wir aus diesen Studien bisher nicht ableiten. Deshalb unsere zurückhaltende Formulierung. Wir können noch nicht quantifizieren, wo es hingehört. Natürlich warten wir auf eine Studie, in der Idelalisib gegen Ibrutinib und das ebenfalls so hochwirksame Venetoclax verglichen wird. Deswegen haben wir uns nicht aus dem Fenster gehängt und gesagt, wir können das heute schon positionieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Konkrete Nachfrage: nicht quantifizierbar für die Patientenpopulation 1b oder auch für 2?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Für beides, sowohl für die Hochrisikopatienten als auch für die Zweitlinientherapie, jeweils für die, für die die anderen Substanzen nicht geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Wer möchte von der AkdÄ? – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich möchte jetzt nicht so ausführlich darauf eingehen, wie ich das am 9. Februar 2015 gemacht habe. Ich möchte mich kurzfassen. Ich möchte nur daran erinnern, dass wir damals eindeutig darauf hingewiesen haben, dass diese Substanz immunsuppressiv wirkt und dass wir uns auf Nebenwirkungen, die daraus resultieren, einrichten müssen, was sich in den anderthalb Jahren eindeutig bestätigt hat. Ich sehe nicht alle Punkte so wie Herr Wörmann, auch aus meiner klinischen Erfahrung. Ich persönlich habe in diesen anderthalb Jahren mehrere Patienten mit dem Wirkstoff Idelalisib behandelt und war sehr beeindruckt von den pulmonalen Nebenwirkungen. Da ist es nicht nur infektiöse, sondern auch Pneumonitis, die man nicht mit Cotrim oder mit einer CMV-

Behandlung beheben kann. Das sind Nebenwirkungen, die auch aus den Studien eindeutig belegt sind, auch aus aktuellen Studien.

Der zweite Punkt ist, dass wir jetzt eigentlich in einer Situation sind, dass wir wirklich nicht so wahn-sinnig viele neue Daten haben. Deswegen haben wir uns auch mit einigen Bauchschmerzen ent-schieden, aufgrund der doch eindrucksvollen Ansprechraten und der Verlängerung des progressions-freien Überlebens einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Indikation 1b zu sehen, wie wir es damals mehr oder weniger angedeutet haben. Ich glaube auf der anderen Seite, dass die Ein-schätzung des IQWiG rein methodisch absolut nachvollziehbar ist. Es gibt heute eine eindeutige al-ternative Therapie für diese Patienten. Das ist Ibrutinib. Mit diesem Wirkstoff haben zumindest wir in Buch schon sehr viel länger Erfahrungen als mit Idelalisib und eher nicht die sehr schlechten Erfah-rungen gemacht, die Herr Wörmann geschildert hat. Das, was wir generell in der Onkologie immer wieder beklagen, können wir auch am Beispiel der CLL sehr schön verdeutlichen. Wir haben eine Vielzahl von neuen Studien, Idelalisib gegen Bendamustin und Rituximab gegen Ofatumumab, zwei Phase-III-Studien, die nicht wesentlich besser sind als die zulassungsrelevante Studie. In einer übr-igens – da muss ich Sie korrigieren – ist bisher kein Überlebensvorteil gezeigt worden, es war die Studie gegen Ofatumumab. Da gibt es allerdings nur Abstract-Daten, und auf die Publikation werden wir möglicherweise noch eine Weile warten müssen. Das heißt, so eindeutig ist der Einfluss auf das Überleben nicht da. Unabhängig davon – dies habe ich 2015 gesagt – halte ich es für eine wichtige Substanz, ohne Zweifel ein Fortschritt, allerdings brauchen wir aufgrund der vorliegenden Studien und aufgrund unserer Erfahrungen im klinischen Alltag weitere vernünftige Studien, vor allen Dingen brauchen wir etwas, was wir leider nie bekommen: Head-to-Head-Vergleiche mit der einzig relevan-ten Substanz im Augenblick, Ibrutinib. Ich glaube, darauf werden wir noch einige Zeit warten müssen. Vor diesem Hintergrund: 1b nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, 1a und 2 kein belegter Zusatznut-zen.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern auf eine Frage zurückkommen, die Herr Kandlbinder in den Raum gestellt hat, nämlich ob wir die nachgereichten Daten überhaupt angeschaut hätten. Da kann ich Ihnen versichern, dass wir die selbstverständlich sehr sorgfältig angeschaut haben. Die Daten, die in dem Dossier, das Sie eingereicht haben, tatsächlich neu sind, sind ja die, die nach der Beendigung der Studie erhoben und ausgewertet wurden. Mit Beendigung der Studie wurde die Studie entblindet, und alle Patienten wurden in die Longterm-Follow-up-Studie aufgenommen. In dieser Studie haben alle Patienten Idelalisib erhalten. Das heißt, anhand dieser neuen Daten ist es nicht möglich, irgend-welche Effekte zu beschreiben, also einen Vergleich zu einem wie immer geeigneten Komparator. Das haben Sie im Dossier selbst so beschrieben. Sie selbst haben im Dossier geschrieben, dass Sie den Zusatznutzen deshalb aus den gleichen Daten ableiten wie im ersten Dossier und dass diese neuen Daten aus Ihrer Sicht für eine Beschreibung von Effekten nicht vergleichbar sind. Da stimmen wir ihnen zu, dem können wir folgen. Deshalb haben wir auch auf Basis dieser neuen Daten kein an-deres Ergebnis beschrieben, als wir das in der Erstbewertung hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie replizieren? – Herr Dr. Eißmann, bitte.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Ich möchte gerne zu einigen Punkten etwas sagen. Es ist richtig, dass wir für die Herleitung des Zusatznutzens die verblindeten Daten herangezogen haben. Nichtsdestot-rotz zeigen aus unserer Sicht die Daten der Extensionsstudie, dass der Mortalitätsvorteil auch nach einer deutlich längerer Nachbeobachtungszeit und einer deutlich, wie ich gesagt habe, dreimal so langen medianen Behandlungszeit weiterhin hochsignifikant positiv für Idelalisib ist. Das Zweite, was

man auch sieht, ist: Es konnten Patienten aus dem vormaligen Placebo-Arm nach Ende der Verblindung in die Extensionsstudie wechseln und somit auch auf Idelalisib therapiert werden. Auch hier zeigen sich sofort sehr gute Ansprechraten und auch ein zu erwartendes progressionsfreies Überleben. – Danke.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte auf die Safety-Risiken und das, was da diskutiert wird, zurückkommen. Viele Aspekte haben Sie in der Diskussion schon aufgegriffen. Aber vielleicht noch etwas genauer. Herr Wörmann hat schon darauf hingewiesen, dass die opportunistischen Infektionen insbesondere unter einer Kombination mit Chemotherapie aufgetreten sind; ich nehme an, in der Studie in der Kombination mit Bendamustin. Sie sind nach meinen Informationen auch in einer Studie aufgetreten, in der ein weiteres Indikationsgebiet betrachtet wurde, dann wieder mit einer anderen Kombination, nämlich überhaupt das indolente NHL und nicht nur die CLL. Könnten Sie sich als pharmazeutischer Unternehmer dazu äußern, wo die genau aufgetreten sind? Ich denke, das ist sehr wichtig. Wir betrachten hier die Kombination Idelalisib und Rituximab, nicht die mit Ofatumumab, die wir später noch betrachten werden, und schon gar nicht die mit Bendamustin. Jetzt ist für uns eine ganz entscheidende Frage: Haben sich die Signale primär aus der Kombination mit Bendamustin ergeben?

Noch etwas – ich weiß nicht, ob Sie da so tief drinstecken –: Was auffällt, ist, dass sowohl Idelalisib als auch Bendamustin eine relative hohe Plasmaproteinbindung haben. Haben Sie da irgendwelche Erkenntnisse, ob das eine Rolle spielen könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eißmann, bitte.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Ich möchte noch einmal darauf eingehen, welche Studien hier direkt betroffen waren und zur Einleitung des Artikel-20-Verfahrens geführt haben. Das waren drei Studien, in denen diese Ereignisse aufgetreten sind. Das eine war eine Studie, in der Idelalisib untersucht wurde, in, wie Sie richtig gesagt haben, Kombination mit Bendamustin gegenüber Placebo und Bendamustin und Rituximab, allerdings in der Erstlinientherapie der CLL. Das Zweite war eine Studie beim vorbehandelten indolenten Non-Hodgkin-Lymphom in der Kombination mit Rituximab. Die dritte Studie war auch beim vorbehandeltem indolenten Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Das heißt, in allen drei Studien wurde Idelalisib mit Kombinationspartnern untersucht, die so in diesen Patientengruppen bisher nicht zugelassen waren. Ich denke, das ist wichtig hier zu sehen. Die Europäische Kommission hat daraufhin über das PRAC ein Risikobewertungsverfahren eingeleitet. Hier wurden – ich denke, auch das ist wichtig zu betonen – die bisherigen Zulassungsstudien nochmals überprüft. Diesen wurde jetzt vor kurzem durch das PRAC und dann auch durch das CHMP ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bescheinigt. Das heißt, in diesen Studien konnten die Effekte, die in den abgebrochenen Studien gesehen wurden, wohl nicht gesehen werden. Wir warten noch auf die finale Entscheidung der Europäischen Kommission und dann natürlich auf die Veröffentlichung des entsprechenden Reports hierzu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Müller?

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine Nachfrage. Ich wollte einfach, dass wir das hier sagen. Sie haben aber keine Hinweise, woran das liegen könnte? Es wäre interessant, ob diese Kombination auch ein erhöhtes Risiko ist. Professor Ludwig hat sehr deutlich gesagt, dass die Immunsuppression auch unter dieser Kombination – ich nehme an, dass Sie sich darauf bezogen haben – seiner Meinung nach deutlich zu beobachten und auch klinisch relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe mich darauf bezogen, dass auch Patienten nicht mit CLL, sondern mit folliculären Lymphomen das erleiden, und auch unter einer Monotherapie mit Idelalisib und nicht nur in Kombination mit Chemotherapie. Vielleicht sollte man, damit alle den gleichen Kenntnisstand haben, kurz zitieren, was das PRAC geschrieben hat. Sie haben aufgrund der Auswertung der Nebenwirkungen gesagt, man kann wieder Idelalisib verordnen unter der Voraussetzung, dass sie nicht eine alternative Therapie einnehmen können, und unter der Voraussetzung, dass man die Infektionsprophylaxe so macht, wie das jetzt vorgeschrieben ist. Das ist aufgrund meines Einblicks in diese Gremien schon eine sehr deutliche Formulierung, die eher selten gewählt wird, und die zeigt, dass das Infektionsrisiko erheblich ist. Auch hier ist es so, dass bei der neuen erweiterten Zulassung, die Professor Hecken vorhin angesprochen hat, „any other therapies“ steht. Das bedeutet aber natürlich auch andere Kinase-Inhibitoren wie Ibrutinib. Wie das dann im klinischen Alltag umgesetzt wird, da bin ich wirklich gespannt.

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

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Ich möchte hierzu noch einen Kommentar machen. Die neue Zulassung, die Herr Professor Ludwig gerade vorgelesen hat, bezieht sich vom Wording her explizit auf die Erstlinientherapie bei Hochrisikopatienten, bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten. Auch bei FL nach mehreren Vortherapien ist die Einschränkung mit den anderen geeigneten Therapien nicht gegeben. Was natürlich gegeben ist, sind die Empfehlungen zur Risikominimierung. Hier sind sicherlich auch schon mit der vorläufigen neuen Fachinformation weitere Maßnahmen umgesetzt worden, die genau dieses Risiko von infektionsbedingten Nebenwirkungen minimieren sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Nachfrage an die AkdÄ bezüglich deren Einschätzung zum Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet 1b. In Ihrer Stellungnahme haben Sie für die Gruppe 1b einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care gesehen, obwohl da strikt betrachtet keine geeignete Studie vorliegt. Gleichzeitig haben Sie auch darauf hingewiesen, dass Best Supportive Care mittlerweile als überholte Therapie zu betrachten ist. Die Frage ist: Wie würden Sie den Zusatznutzen für Idelalisib einschätzen gegenüber Ibrutinib, auch wenn da kein Head-to-Head-Vergleich vorliegt?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Bevor ich an Herrn Spehn weitergebe: Diese Frage würde ich herzlich gern beantworten. Aber ich habe vorhin sehr deutlich gesagt, dass ich Sie mit der Antwort wahrscheinlich noch zwei bis drei Jahre verträsten muss. Da ich in der Diskussion zu 1b nicht dabei war, würde ich gern Herrn Spehn bitten, diese Frage zu beantworten.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben in der Arbeitsgruppe genau wie anderthalb Jahre vorher lange über diesen Punkt der Gruppe 1b diskutiert und waren beim Abwägen angesichts des erheblichen Unterschieds in der Mortalität der Meinung, dass trotz der Schwächen, nämlich der Vergleichsgruppe, die in der Tat schwach ist – es ist in der letzten Anhörung von allen befragten Klinikern bestätigt worden und nachzulesen, dass die eben nicht eine optimale Standardtherapie darstellt –, und trotz der höheren Toxizität in dem Update die Zahl der schweren Effekte auch ein Stück höher ist.

Ich habe an Sie die Frage – dies fehlt uns –, ob Sie etwas zur therapiebedingten Mortalität sagen können. Wir haben es nicht gefunden, vielleicht aber nicht gut genug geschaut. Am Ende kamen wir aber dahin, dass wir angesichts der erheblichen, signifikanten und relevanten Unterschiede im Gesamtüberleben sagten, dass wir einen Zusatznutzen annehmen, eben auch in der Gruppe der 17p-Deletion oder der TP53-Mutation, und dass wir den nicht quantifizieren können. Angesichts der Unsicherheiten speziell hinsichtlich der Kontrollgruppe ist es nur ein Anhalt. Aber wir haben es diskutiert.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich möchte bei dem einhaken, was kurz anklang, nämlich der Vergleichstherapie, des Komparators und welche Rolle BSC als Vergleichstherapie spielt. Die AkdÄ hat sich – auch die DGHO, allerdings etwas vorsichtiger – kritisch geäußert und hat gesagt, dass es für die Subgruppe 1b, also für die vorbehandelten Patienten, jetzt nicht mehr das wäre, was man empfehlen würde. Jetzt ist meine Frage: Wird in der Klinik für diese Patienten inzwischen regelhaft eine zielgerichtete Therapie eingesetzt, und wie ist die Situation in der Erstlinientherapie? Bisher wurde immer Rituximab gegen BSC verglichen, und Sie haben das kritisiert.

Die zweite Frage wurde von Herrn Wörmann schon beantwortet, aber ich richte sie explizit an die AkdÄ. Sie haben darauf verwiesen, dass Patienten, die für Idelalisib infrage kommen, in der Regel auch Ibrutinib erhalten können. Sie haben explizit gesagt, dass das das Geeignete wäre. Gibt es trotzdem Patienten, die nur für Idelalisib und nicht für Ibrutinib infrage kommen? Es gab eine Äußerung dazu, die Blutungen wurden genannt. Wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten. Gibt es diese Patientengruppe?

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das ist jetzt alles niedrigster Evidenzgrad, was ich Ihnen sage, weil es einfach auf der klinischen Erfahrung beruht.

(Frau Dr. Chr. Müller: Genau!)

Ich sehe diese Patienten nicht – um es ganz klar zu sagen. Ich glaube, dass in den Situationen, in denen wir mit ungünstigen genetischen Konstellationen umgehen müssen und aufgrund unserer Erfahrungen auch wissen, dass die herkömmlichen Standardtherapien, Kombinationen, Chemotherapie, Immuntherapie, entweder bereits versagt haben oder nicht in Betracht kommen, beide Substanzen derzeit eingesetzt werden können. Ich sehe keine Indikation, wo ich ausschließlich Idelalisib einsetzen würde. Das bezieht sich jetzt alles auf die CLL. Sie wissen, dass bei den Lymphomen die Situation anders ist. Da gibt es zwei unterschiedliche Anwendungsgebiete. Wie rational diese Entscheidung ist oder ob es einfach ein Effekt ist, in welchen Bereich man gehen möchte, möchte ich dahingestellt sein lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Könnten Sie noch etwas zur BSC sagen?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das ist, Frau Müller, eine extrem schwierige Frage, weil die CLL trotz ihrer klaren Morphologie und ihres klaren Immunphänotyps eine extrem heterogene Erkrankung ist. Wir haben Patienten, die wir über 10, 15 Jahre immer wieder mit unterschiedlichen Chemoimmuntherapien behandeln können und damit in einem sehr guten Zustand belassen. Wir haben Patienten, die sehr schnell progredient sind, möglicherweise ungünstige genetische Konstellationen haben, bei denen wir, wenn sie in einem guten körperlichen Zustand waren und unsere Standardtherapie RFC ver-

sagt hat, wirklich sehr schnell mit dem Rücken zur Wand stehen. Das ist wirklich eine Frage, die man so nicht beantworten kann, die auch durch die vorliegenden Studien in keiner Weise beantwortet wird. Es ist eine sehr individuelle Entscheidung. Jeder – Herr Wörmann wird das, denke ich, bestätigen – sieht Patienten, bei denen man über die Jahre immer wieder unterschiedliche Kombinationen Chemotherapie einsetzt und man derzeit nicht auf den Gedanken käme, einen der neuen B-Zell-Antigen-Rezeptor-Signalweg-Hemmer einzusetzen, sondern bei der herkömmlichen Therapie bleibt. Ob mittelfristig die neuen Wirkstoffe, also Ibrutinib oder Idelalisib, für diese Patienten, die einen eher benignen Verlauf haben, dann einen deutlichen Vorteil bringen, ist durch die vorliegenden Daten derzeit nicht zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie waren angesprochen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht wäre bei diesen Patienten Therapie nach Wahl des Arztes das Korrekte als Best Supportive Care gewesen. Im Grunde verhalten wir uns so. Ich finde es schon nachvollziehbar, dass es völlig unrealistisch ist, bei diesen Patienten eine Studie zu machen, bei der man nichts gibt. Insofern wird man sich für irgendetwas Standardisiertes entschieden haben. Wir müssen sagen, dass bei allen alten Substanzen, die wir haben, nirgends über Jahrzehnte eine Überlebenszeitverlängerung gezeigt wurde, auch nicht für die Antikörper. Es war immer Standard bei der CLL: Man kann alles machen, aber die Überlebenszeitverlängerung ist nachweisbar nicht signifikant. Insofern konnten wir fast einsetzen, was wir wollten. Deswegen kann man Rituximab als Best Supportive Care nehmen. Aber wir würden Ofatumumab und Rituximab nur ganz selten bei diesen Patienten als Monotherapie eingesetzt haben. Für ein Studien-Setting kann man das machen. Das passt zu dem, was ich am Anfang sagte. Die Studien sind nicht perfekt durchgeführt. Aber ich glaube, es ist nicht schlechter als alles andere, was man sonst machen würde. Ich glaube nicht, dass man im Vergleich sagen kann, dass die Mortalität durch Rituximab gesteigert wurde. Deswegen haben wir vorsichtig geschrieben: Vielleicht haben wir den Effekt von Idelalisib im Vergleich zu Rituximab unterschätzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Meine Frage schließt sich daran an. Ich kann die Frage sehr kurz machen: Gibt es diese perfekte Studie, oder ist diese perfekte Studie initiiert worden? Der G-BA hatte ja bei seinem Nutzenbeschluss konstatiert, dass die Studie grundsätzlich die Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erfüllt. Wir haben den Beschluss befristet. Da wäre es irgendwie naheliegend, eine Studie anzuleiern, die diese Bedingung erfüllt. Läuft da irgendeine Studie, oder haben Sie eine Studie in dieser Indikation angefangen, um die Anforderungen besser zu erfüllen als in der Studie gegen Rituximab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eißmann, bitte.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Es sind keine neuen Studien angefangen worden. Es laufen noch wenige Studien. Es sind, wie Sie auch gehört haben, Studien aufgrund des Risikobewertungsverfahrens abgebrochen worden. Was, denke ich, zum Beispiel wichtig ist, ist, dass wir in Deutschland und ausschließlich in Deutschland eine PASS laufen haben, die insgesamt 300 Patienten einschließen wird. Wir sind hier so weit, dass wir die erste Interimsanalyse gerade planen und die ersten Ergebnisse im Prinzip aus dem Real World Setting für Ende des Jahres erwarten werden.

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

Herr Dr. Eyding: Ich nehme an, die PASS ist eine übliche PASS ohne Vergleichsgruppe?

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Da haben Sie Recht. PASS in dem Sinne, es werden „nur“ Patienten eingeschlossen, die auch entsprechend der aktuellen Zulassung behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Weitere Fragen? – Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zwei Fragen an Herrn Dr. Eißmann. Das eine ist: Gibt es etwas Neues zur therapiebedingten Mortalität? Wie gesagt, das haben wir nicht gefunden. Das wäre im Zusammenhang mit der Diskussion über Infektionen relevant. Die zweite Frage: Für uns überraschend haben Sie gesagt, dass für die Gruppe 2, die Vorbehandelten mit einer ungünstigen Mutation, ein Zusatznutzen reklamiert wird. Auf welcher Datenbasis sollten wir dazu Stellung nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eißmann, bitte.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Zu Ihrer ersten Frage. Zur therapiebedingten Mortalität kann ich Ihnen jetzt so direkt auch nichts sagen. Da müssten wir eventuell noch einmal in die Daten gehen und es nachreichen.

Können Sie zur zweiten Frage noch einmal ein Stichwort geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Woraus Sie den Zusatznutzen für die Patientengruppe 2, also die Hochrisikopatienten, ableiten.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Der Zusatznutzen für die Patientengruppe 2 wird aus den Daten in der vorbehandelten CLL abgeleitet, also den Daten in dieser Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie 116 im Einschluss der Daten aus einer einarmigen Phase-II-Studie. Wir sind uns dabei bewusst, dass die Patientenzahl sehr gering ist. Wir leiten einen Zusatznutzen ab, weil auch die EMA diese Daten herangezogen hat, um zu belegen, dass es zu einer Zulassung kommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig, zum Evidenztransfer.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte ganz kurz zwei Punkte noch ansprechen. Sie haben, glaube ich, vergessen zu sagen, dass die PASS natürlich eine Studie ist, die von der EMA verlangt wurde, also eine beauftragte Studie. Das war jetzt keine Initiative des pharmazeutischen Unternehmers, sondern bei der Zulassung hat wie alle neuen Wirkstoffe auch Idelalisib erst einmal sein schwarzes Dreieck bekommen, weil es beim Einsatz dieses Medikamentes einer besonderen Überwachung bedarf. Zum Zweiten hat man diese PASS aufgrund der Nebenwirkungen in der für die Zulassung relevanten Studie verlangt. Das ist das eine. Ich glaube, Herr Eyding fragte mehr nach Studien, die aus eigener Initiative kamen.

Der zweite Punkt betrifft jetzt nicht unser eigentliches heutiges Thema, aber ich möchte diesen Kreis gerne darauf aufmerksam machen, in welchem Dilemma wir Ärzte uns befinden. Wir haben ohne Zweifel eine neue Wirkstoffgruppe, die interessant ist, mit der wir gerne unsere Patienten behandeln würden, wenn wir denn ausreichende Erkenntnisse zur Wirksamkeit und vor allen Dingen zur Sicherheit haben. Wir sind nicht in der Lage, in absehbarer Zeit davon auszugehen, dass wir diesen absolut vernünftigen Vergleich Ibrutinib gegen Idelalisib bekommen, weil natürlich in erster Linie Interessen der jeweiligen Hersteller dagegensprechen. Ich finde das als Kliniker extrem unbefriedigend. Es fällt mir auch schwer, das unseren Patienten in einer solchen Situation zu erklären. Deswegen haben wir

damals – jetzt mache ich etwas Reklame pro domo – in unserem Gutachten für das BMG klar geschrieben, wir brauchen in den Situationen, in denen wir uns jetzt befinden, unbedingt ein Gremium, das unabhängig von den Interessen des pharmazeutischen Unternehmers sinnvolle Studien nach der Zulassung in Auftrag gibt. Wir wissen leider, dass weder die FDA noch die EMA derzeit in der Lage ist, diese Post-Marketing-Situation so zu beeinflussen, dass wir diese Erkenntnisse bekommen. Ich finde das, muss ich sagen, sehr frustrierend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Herr van Poppel, bitte.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage an den pU zum besseren Verständnis der Patientengruppe 2. Wenn ich es richtig mitbekommen habe, sehen Sie nach der Positive Opinion des CHMP jetzt einen Zusatznutzen, aber die aktuell gültige Zulassung ist noch die Zulassung, die im aktuellen Verfahren als eine Fortsetzung der Therapie definiert worden ist. Verstehe ich es richtig, dass Sie für diese Population keinen Zusatznutzen sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Sie haben Recht. Die aktuelle Fachinformation und somit auch die Zulassung ist noch die, die im Prinzip als vorläufige Einschränkung gegeben wurde, als das PRAC-Verfahren initiiert wurde. Das heißt, Idelalisib ist in der Erstlinientherapie weiterhin zugelassen bei Patienten zur Fortsetzung einer Therapie, das heißt Patienten, die schon mit Idelalisib antherapiert waren. Neuintitiierungen sollten sicherheitshalber nicht mehr stattfinden. Die Situation hat sich von daher geändert, weil das PRAC und auch das CHMP jetzt, nach Abschluss des Artikel-20-Verfahrens, die Erstlinientherapie wieder ausdrücklich empfehlen bei Patienten, wie wir schon gehört haben, für die es keine andere geeignete Behandlungsoption gibt. Die PRAC-Empfehlung lag uns zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Deswegen ist die Ableitung des Zusatznutzens in der Teilpopulation nicht enthalten gewesen. Wir haben aber, da uns die Empfehlung dann vorlag, als wir die Stellungnahme eingereicht haben, über die Stellungnahme im Prinzip die Ableitung des Zusatznutzens wieder aufgenommen. – Ist das für Sie so verständlicher? Es ist sicherlich eine etwas ungewöhnliche Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Eine kurze Nachfrage. Das bedeutet, dass Sie alleine aufgrund der PRAC-Empfehlung, auch wenn sich die Zulassung für die Gruppe 2 aktuell noch nicht geändert hat, für die Fortführung der Therapie, was im aktuellen Verfahren bewertet wird, einen Zusatznutzen sehen? Oder doch nicht?

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Doch, wir sehen dafür einen Zusatznutzen, genau, im Prinzip den Zusatznutzen, der schon vor einem Jahr für die Teilpopulation 2 abgeleitet worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie gründen die Gewissheit darauf, dass wir nicht nur die PRAC-Empfehlung haben, sondern dass sich auch das CHMP in entsprechender Weise schon geäußert hat und deshalb mit einer Veränderung der Zulassung zu rechnen ist – um das formaljuristisch richtig auszudrücken. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Da wollte ich noch einmal einhaken. Haben Sie irgendwie Kenntnisse, wann das zu erwarten ist? Üblicherweise wird dem – natürlich nicht hundertprozentig – gefolgt. Haben Sie irgendwelche zeitlichen Vorstellungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Wir erwarten die Entscheidung der Europäischen Kommission zu diesem Verfahren Ende August bis Mitte September, also sehr zeitnah.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie werden uns auch zeitnah in Kenntnis setzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wird er aus eigenem Interesse tun, denn wir entscheiden jetzt auf der Basis des aktuellen Zulassungsstatus und nicht auf der Basis irgendwelcher Empfehlungen. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: In diesem Zusammenhang wollte ich eine Frage stellen, die eher perspektivisch auf das neue Anwendungsgebiet zielt. Gibt es bei den Fachgesellschaften Anhaltspunkte, wie viele Patienten es sein könnten, die in der Erstlinie alternativlos sind? Der letzte Beschluss hatte im Anwendungsgebiet 200 bis 300 Patienten angegeben, also dem Anwendungsgebiet 2, mutierte Patienten. Wie ist jetzt das Verhältnis, wer bleibt übrig, bei denen es alternativlos ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Antwort ist, dass das eine sehr kleine Gruppe sein wird, denn die haben nicht „keine“, sondern „keinerlei andere Therapiemöglichkeit“ gesagt, also erst wenn alles ausgeschöpft ist. Wir haben auch für die Gruppe 1b – um das noch nachzutragen – den Anhalt für einen nicht quantifizierbaren Nutzen gesehen, wenn strikt klar ist, dass diese Patienten nicht noch eine Chemotherapie bekommen konnten. Das war in dem Kollektiv der 116er-Studie auch nicht der Fall. Wenn das mit der Chemotherapie ganz strikt gehandhabt wird, selbst hochdosiertes Kortison noch draußen ist und dann die Patienten eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber Ibrutinib haben, dann, so verstehe ich es, gilt die Zulassung. Aber das ist eine äußerst kleine Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn ich an das anknüpfen darf, was Herr Professor Ludwig auf der Basis der von ihm zugegebenermaßen so apostrophierten Bauchevidenz oder niedrigstschwelligen klinischen Evidenz formuliert hat: Er hat noch keinen gesehen, bei dem dieser Fall einträte. Das war doch richtig? Nur dass wir das an dieser Stelle noch einmal in Erinnerung rufen. – Herr Wörmann, Sie kennen einen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kenne auch mehrere davon. Es wird im einstelligen Prozentbereich sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, Anregungen? – Keine. Dann würde ich Ihnen, Herr Kandlbinder, die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen, was sich in der letzten Stunde hier aus Ihrer Sicht ergeben hat. Bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead): Danke, Herr Professor Hecken. Kurz und knapp kann man wieder festhalten, dass es ein sehr komplexes Indikationsgebiet mit einer sehr schwer kranken Patientenpopulation ist, die auch schwierig zu behandeln ist. Wir hatten diese Feststellungen auch schon im letzten Verfahren 2015 umfassend diskutiert. Im Ergebnis kann man weiterhin festhalten: Trotz Bedenken im Risikobereich ist diese Therapieoption für die Patienten, die hier betroffen sind, relevant. Vor diesem Hintergrund sollte, wie wir eingangs schon dargestellt haben, in den Populationen 1b und 2 weiterhin ein Zusatznutzen gegeben werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank für die Diskussion der letzten Stunde. Danke, dass Sie hier waren. Wir werden das, was besprochen worden ist, selbstverständlich in die Bewertung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.03