

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ibrutinib (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2016
von 10.55Uhr bis 12.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVieDeutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Glogger
Frau Dr. Wrisch

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

Herr PD Dr. Eisele
Herr Dr. Goebel
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



Beginn der Anhörung: 10.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir starten mit der zweiten Anhörung des heutigen Tages. Es geht jetzt um den Wirkstoff Ibrutinib, Handelsname Imbruvica. Pharmazeutischer Unternehmer ist die Janssen-Cilag GmbH.

Ich weiß, Sie alle kennen das Prozedere; aber ich muss es hier im Grunde genommen ganz formell für das Protokoll immer wieder festhalten. Ich gehe erst einmal die Teilnehmerliste durch. Ich begrüße von Janssen-Cilag Herrn Privatdozenten Dr. Eisele – er ist da; ich sehe ihn –, dann Herrn Dr. Goebel – er ist anwesend –, Herrn Dr. Sindern – ihn habe ich gesehen – sowie Herrn Dr. Tomeczkowski – ja –, dann von AbbVie Deutschland Frau Glogger – sie ist da –, ebenso Frau Dr. Wrisch – ja. Weiter stehen auf der Liste Herr Dr. Erdmann von Medac – er ist auch anwesend und war eben schon da –, Herr Professor Wörmann – ihn habe ich schon begrüßt – und wie eben Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Herzlich willkommen!

Sie kennen das Prozedere: Es wird Wortprotokoll geführt, es gibt eine Tonbandaufnahme. Meine Bitte ist trotzdem, dass Sie dann, wenn Sie einen Beitrag zur Diskussion leisten, Ihren Namen sowie das Unternehmen oder die Institution nennen, die Sie vertreten. Dann können wir insofern einsteigen. Mein Name ist Vöcking. Ich vertrete heute Herrn Hecken, der nicht in Berlin ist. Daher hat er mich gebeten, ihn zu vertreten.

Der Anhörung liegt eine IQWiG-Nutzenbewertung zu den verschiedenen Populationen insgesamt zugrunde. Nach meiner Übersicht gibt es kein Testat für einen Zusatznutzen. Es werden verschiedene Dinge infrage gestellt. Janssen-Cilag hat sich dazu geäußert. Es geht bei der Population 1a um die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse insbesondere aus der RESONATE-2-Studie; das wird von der EMA angenommen, aber infrage gestellt. Bei Population 1b geht es insbesondere um die Frage der Einschätzung des IQWiG, ob die zVT richtig umgesetzt ist, und dann noch einmal um einen neuen Datenschnitt der RESONATE-2-Studie. Meines Erachtens müssten wir uns mit diesen Themen insgesamt beschäftigen. Bei der Population 2 sind noch einmal neue Daten nachgereicht worden. Meine Bitte wäre dann, das noch einmal zu thematisieren, ohne dass die Stellungnahmen vorgelesen werden.

Uns interessieren insbesondere Ergebnisse aus den neuen Datenschnitten, dann andere Aussagen zum Zusatznutzen bei den Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommen, ebenso die Frage, inwieweit Chlorambucil für diese Patienten eine geeignete Umsetzung der zVT „Best Supportive Care“ ist. Das sind die beiden wesentlichen Fragen. Meine Bitte wäre, sich dazu noch einmal zu äußern.

Sie kennen das Prozedere bei den Anhörungen, dass in der Regel der pU mit einer grundsätzlichen Stellungnahme anfängt. – Ich gehe davon aus, Sie wollen das Verfahren genauso fortsetzen. Wer von Ihnen fängt an? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern(Janssen): Vielen Dank, Herr Vöcking. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Wir werden gerne auf einige Punkte, die Sie auch schon angesprochen haben, jetzt direkt eingehen.

Bevor ich beginne, möchte ich kurz die Kollegen vorstellen, die zusammen mit mir in der Anhörung für Ihre Fragen zur Verfügung stehen. Da ist zunächst Herr Dr. Jörg Tomeczkowski, den Sie schon aus vielen Anhörungen kennen und der bei Janssen hauptverantwortlich für die Erstellung der Nutzenbewertungsdossiers für Ibrutinib zuständig ist. Sodann sitzt zu meiner Linken Herr Privatdozent Dr. Lewin Eisele, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, der die methodischen Fragen bearbeitet, und neben mir Herr Dr. Benjamin Goebel, ebenfalls Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie aus der medizinischen Fachabteilung. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die Abteilung für Marktzugang bei Janssen.

Ibrutinib ist der erste zugelassene Inhibitor der Bruton-Tyrosin-Kinase. Sie spielt eine zentrale Rolle in der B-Zell-Rezeptor-Signalkaskade. Durch die Blockade dieser Signalkaskade kann Ibrutinib im Gegensatz zu chemotherapiebasierten Therapieregimen gezielt das Tumorwachstum bei B-Zell-Erkrankungen angreifen.

Ibrutinib wurde bereits in Bezug auf die Chronische Lymphatische Leukämie, auf das Mantelzell-Lymphom sowie auf Morbus Waldenström in drei verschiedenen B-Zell-Erkrankungen zugelassen, womit sich der G-BA ja erst kürzlich befasst hat. In der nun bereits dritten Nutzenbewertung für Ibrutinib geht es um die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit einer Ibrutinib-Monotherapie.

Die CLL ist die häufigste Leukämieform bei älteren Patienten, und die Inzidenz ist mit dem Alter zunehmend. In der Systematik der Lymphome wird die CLL zu den niedrigmalignen Lymphomen gezählt, die vielfach indolent verläuft. Der Verlauf der CLL kann sich allerdings individuell sehr unterscheiden. Ein Teil der Patienten benötigt lebenslang keine Therapie infolge der CLL, und viele Patienten versterben an anderen Ursachen als der CLL. Ein anderer Teil dagegen leidet unter einem aggressiven Tumorwachstum und hat eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung.

Forschungsbedarf besteht daher besonders für Patienten mit schlechten Prognosefaktoren, damit auch Patienten mit hohem Risikoprofil in Zukunft eine vergleichbare Lebenserwartung haben wie CLL-Patienten, die niemals behandlungsbedürftig werden. Ibrutinib ist hier sicherlich ein Kandidat, um künftig eine noch wichtigere Rolle in der CLL-Therapie einzunehmen. Auch die Erstlinientherapie der CLL ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Unter insgesamt über 190 in ClinicalTrials.gov aufgeführten Studien mit Ibrutinib befinden sich derzeit über 25 Phase-III-Studien, darunter sechs in der Behandlung therapienaiver CLL-Patienten mit Ibrutinib in Kombination oder in Monotherapie.

Bereits in die Leitlinie aufgenommen und hochrelevant für die Therapie ab der ersten Linie ist die Deletion des kurzen Armes an Chromosom 17 bzw. die Mutation des TP53-Gens. Bei Patienten mit dieser zytogenetischen Anomalie wird Ibrutinib bereits in der Leitlinie der DGHO für die Erstlinientherapie empfohlen. Der G-BA hat erst kürzlich einen Zusatznutzen von Ibrutinib für die Patienten mit del17p bzw. TP-53-Mutation anerkannt. Aufgrund des besonderen therapeutischen Bedarfs bei diesen Patienten ist die Zulassung der EMA durch Übertragung der Evidenz für die Therapie mit Ibrutinib bei vorbehandelten Patienten mit einer 17p-Deletion auf die unbehandelten Patienten erfolgt.

Eine vergleichbare Situation liegt im heute zu besprechenden Anwendungsgebiet vor. In der der Zulassung für die Erstlinie zugrunde liegenden Studie, der RESONATE-2, wurden keine Patienten eingeschlossen, die für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab geeignet waren. Dennoch hat die EMA die Zulassung für alle unbehandelten Patienten mit CLL erteilt. Es war der EMA hinreichend plausibel, dass Ibrutinib mindestens so gut wirkt wie FCR. Die EMA kommt zu diesem Schluss durch einen Vergleich der RESONATE-2-Studie mit Ibrutinib mit den Ergebnissen aus der CLL-8-Studie für FCR. In der CLL-8-Studie profitieren jedoch Patienten mit ei-

nem unmutierten Immunglobulin-HV-Gen signifikant weniger von FCR als die Patienten mit einem mutierten Gen. Unter Ibrutinib dagegen profitieren diese IgHV-unmutierten Patienten genauso wie mutierte. Sicherlich ist die Relevanz des IgHV-Status für die Therapieentscheidung derzeit nicht mit der der 17p-Deletion vergleichbar. Dennoch ist der IgHV-Status ein anerkannter Risikofaktor für einen schnellen Progress. Es ist daher plausibel, dass Ibrutinib auch bei FCR-geeigneten Patienten eine Alternative mit Zusatznutzen darstellt.

Nun zu der schon erwähnten Studie RESONATE-2. Es handelt sich um den kontrollierten und randomisierten Vergleich mit Chlorambucil. Ibrutinib war in der Studie in allen Wirksamkeitsparametern einschließlich des Gesamtüberlebens überlegen. Man kann sagen, dass Ibrutinib eine noch nie da gewesene Potenz als Einzelsubstanz gegenüber Chlorambucil gezeigt hat.

Wir haben vor etwa einem Monat einen neuen Datenschnitt für die RESONATE-2 erhalten. Die Publikation dazu wird demnächst erfolgen. Wir haben praktisch alle Analysen aus dem Dossier neu berechnet und zusammen mit neuen, zusätzlichen Analysen in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Es liegen nun sämtliche Ergebnisse aus 30 Monaten medianer Follow-up-Zeit vor, wodurch die Aussagen und Vergleiche valider werden. Der neue Datenschnitt bestätigt die Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie bei guter Verträglichkeit gegenüber Chlorambucil.

Hier müssen wir Sie allerdings um Verzeihung bitten, dass uns leider ein Fehler unterlaufen ist. Bei der Analyse der Nebenwirkungen, die wir in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, ist ein Fehler zum Nachteil von Ibrutinib unterlaufen. Wir werden Ihnen selbstverständlich die korrekten Analysen, bei denen dieser Nachteil von Ibrutinib dann nicht mehr vorhanden ist, nachreichen, was wir hiermit schon ankündigen wollen. Dafür bitten wir Sie noch einmal um Entschuldigung.

Die Studienpopulation der RESONATE-2 umfasst sowohl Patienten, die für eine andere Chemoimmuntherapie als FCR infrage kommen, als auch Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen, was den Populationen 1b und 2 entspricht.

Voraussetzung für aussagekräftige Analysen ist, dass man die Patienten aus der Gesamtpopulation den beiden Teilpopulationen zuordnen kann. Wir haben dazu im Dossier ein Kriterium verwendet, das auf Alter und Komorbidität beruht. Im Dossier haben wir so eine „Slow-go“-Population für 1b und eine „No-go“-Population für 2 identifiziert, die wir für unsere Analysen genutzt haben. Das IQWiG hat in seinem Bericht auf weitere mögliche Kriterien wie Gesundheitsstatus oder Genom-Anomalien hingewiesen. Diese Kritik haben wir in der schriftlichen Stellungnahme aufgenommen und dementsprechend bei einem neuen Zuschnitt der Population 2 für die neuen Analysen weitere Komorbiditätsparameter sowie die physische Fitness der Patienten und den genetischen Status der CLL berücksichtigt.

In der Population 1b, für diejenigen Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind, haben wir indirekte Vergleiche vorgelegt. Für diese Population konnte anhand des neuen Datenschnittes und unter Berücksichtigung der Kritik des IQWiG gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab/Chlorambucil besteht. Dieses Ergebnis wird durch einen ebenfalls statistisch signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben bestätigt. Dabei sind keine Nachteile bezüglich der Sicherheit festzustellen.

Uns ist sehr wohl bewusst, dass ein indirekter Vergleich mit Unsicherheit behaftet ist. Die Unsicherheit lässt sich allerdings abschätzen, und die verwendeten Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 sind aus unserer Sicht hinreichend ähnlich, sodass ein aussagekräftiger Vergleich möglich ist. Daher sehen wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung „beträchtlich“ in der Population 1b für Ibrutinib.

Kommen wir nun zu Population 2. Es handelt sich um eine kleine Gruppe von besonders behandlungsbedürftigen CLL-Patienten, die keine echte Behandlungsalternative haben. In dieser Population ist BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das IQWiG kritisiert die Wahl von Chlorambucil als

adäquaten Vertreter der zVT. Wir sehen dagegen im Einklang mit der Leitlinie der DGHO, dass Chlorambucil in angepasster Dosierung in einer supportiven Therapie enthalten sein kann. Damit liegt mit der RESONATE-2-Studie Evidenz für Ibrutinib aus einer direkt vergleichenden Studie gegen die zVT BSC für die Population 2 vor.

Die kumulative Chlorambucil-Dosis der „No-go“-Patienten in der RESONATE-2 war dabei deutlich niedriger als bei den restlichen Patienten der Studie. Dies belegt, dass Chlorambucil bei den „No-go“-Patienten tatsächlich in einer angepassten Dosierung eingesetzt wurde. Daher macht diese Analyse plausibel, dass die im Dossier verwendeten Kriterien zur Identifizierung der BSC-Patienten geeignet waren, um eine Aufteilung der Studienpopulation der RESONATE-2-Studie in Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet bzw. nicht geeignet waren, vorzunehmen.

Sowohl für die neu definierte Population als auch für die ursprüngliche „No-go“-Population zeigen sich eindrucksvolle Vorteile im progressionsfreien Überleben und im Gesamtansprechen. Die Patienten profitieren insbesondere durch eine Verbesserung ihrer Fatigue-Symptomatik. Hier sehen wir daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib.

Damit will ich meinen Vortrag zunächst beenden. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. Ich habe gleich eine Frage an Sie: Wann werden diese Daten zu den Nebenwirkungen, die Sie jetzt gerade angekündigt haben, kommen?

Herr Dr. Sindern(Janssen): Wir würden sie Ihnen bis zum Mittwochabend zuschicken.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Eine Frage gleich an Professor Wörmann: Wie sehen Sie das Thema Chlorambucil?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Problem mit der CLL und den ganzen neuen Medikamenten besteht darin, dass die Krankheit zu langsam ist. Die Krankheit läuft ja bei einigen Patienten über Jahre und Jahrzehnte, manche behandeln wir gar nicht. Es ist bei einer solchen langsam laufenden Krankheit immer schwierig, neue Arzneimittel kurzfristig zu evaluieren. Deswegen machen wir hier diese Klimmzüge und suchen uns diejenigen Patienten heraus, die besonders schwierig sind, diejenigen mit 17p-Deletion. Sie hatten noch einen anderen Marker, eben die IgHV-Mutation, angeschaut.

Zu dem Zeitpunkt, als die RESONATE-2-Studie anfang – sie ist ja unter Leitung eines deutschen Hämatologen, Herrn Burger, gestartet worden –, war ohne Frage Chlorambucil der richtige Standard. Die deutsche Studiengruppe hatte damals schon Daten, dass Rituximab in Kombination möglicherweise besser wäre. Das war aber noch nicht weltweit anerkannt. Das lag auch daran, dass zum damaligen Zeitpunkt noch keine Überlebensdaten zugunsten von Rituximab vorlagen. Deswegen haben wir eine Studie gegen Chlorambucil gemacht, was wir damit auch mitgetragen haben.

Zum heutigen Stand ist Chlorambucil nicht mehr der Standard. Heute würden wir mit einer Anti-CD20-Antikörper-Gabe, also Rituximab, kombinieren, wobei ich durchaus folgenden Einwand erhebe: Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, denen wir kein Rituximab geben würden, bei denen wir in der Tat nur mit Chlorambucil anfangen. Das sind Patienten in deutlich schlechtem Allgemeinzustand. Der Nachteil von Rituximab ist Folgender: Es ist so wirksam, dass es am Anfang eine Art Zytokinsturm auslöst. Dadurch, dass im Blut massiv Zellen zerfallen, werden Patienten extrem belastet. Das kann man jungen Patienten zumuten; alten Patienten kann man das nicht zumuten. Das ist auch der Grund, warum es da eine gestaffelte Dosierung gibt.

Es gibt also noch eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen Chlorambucil heute bei schlechtem Allgemeinzustand der Best-Supportive-Care-Standard wäre. Für die Mehrzahl der Patienten trifft das nicht mehr zu.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Gibt es Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe einige Fragen zu den Angaben in der Stellungnahme, aber auch jetzt erst noch einmal zu dem, was Sie gerade ausgeführt haben. Meine erste Frage: Sie haben gesagt, dass Daten zu unerwünschten Ereignissen zu Ibrutinib falsch wären. Was konkret meinen Sie?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet?

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): In den jetzt eingereichten Time-to-Event-Analysen wurde bei den Adverse Events, bei den Nebenwirkungen, der Zensierungszeitpunkt falsch gesetzt, und zwar wurde da sozusagen der Zeitpunkt der Last Observation, der letzte Beobachtungszeitpunkt, eingesetzt. Das führt insbesondere im Chlorambucil-Arm dazu, dass die Patienten weiter unter Risiko bleiben, obwohl überhaupt keine Treatment Emergent Adverse Events mehr auftreten können. Das ist zum Nachteil von Ibrutinib. Man erkennt das auch in den Kaplan-Meier-Kurven.

Dies haben wir jetzt bei der Neuberechnung korrigiert. Jetzt wird der richtige Zeitpunkt für die Zensierung eingesetzt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wenn ich das jetzt richtig verstehe, ist das also primär eine Änderung, die sich bezüglich der Zensierung auf den Vergleichsarm, den Chlorambucil-Arm, auswirkt, weil dort die Behandlung früher beendet worden ist. Aber Sie haben ja die unerwünschten Ereignisse über das Therapieende hinaus beobachtet. Das heißt, unter unerwünschten Ereignissen erfassen Sie ja nicht nur Nebenwirkungen, sondern auch zum Beispiel Komplikationen der Therapie, Symptome und sonstiges Hintergrundrauschen. Das, was Sie jetzt mit einer solchen Zensierung machen, besteht ja darin, dass Sie genau diese Dinge aus dem Chlorambucil-Arm herausnehmen, aber dadurch auch die Beobachtungszeit künstlich verkürzen und dies in der Kaplan-Meier-Analyse natürlich zum Nachteil für Chlorambucil wird. Ist das richtig?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Das wirkt sich hauptsächlich beim Chlorambucil-Arm aus. Das hängt damit zusammen, dass die Patienten, die Chlorambucil nehmen – – Wir schauen bei dieser Auswertung nach den Treatment Emergent Adverse Events, und dadurch, dass die Patienten mit Chlorambucil enden, stehen sie eben nicht mehr im Weiteren unter Risiko, ein Treatment Emergent Adverse Event zu bekommen, und dies wirkt sich eben zuungunsten von Ibrutinib aus –so würde ich das ausdrücken –, und das können wir so jetzt korrigieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Noch folgende Nachfrage dazu: Aber Sie haben doch auch in der Studie geplant und dargestellt, dass Sie die unerwünschten Ereignisse über das Therapieende hinaus erheben. Das ist doch richtig, oder?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann die Frage beantworten? – Herr Tomeczkowski.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Ich kann nur eine kurze Ergänzung vornehmen. – Wenn Sie sich die Kaplan-Meier-Kurven angucken, Herr Kaiser, dann sehen Sie, dass die Patienten weitergeführt wurden, aber keine Events hatten. Also, sie sind eben gerade nicht ausgewertet worden; sonst hätten Sie gesehen, dass dort weiter Events auftreten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ihre Angabe ist also, dass die unerwünschten Ereignisse nur bis zum Behandlungsende in der Studie erhoben worden sind. Es geht mir nicht darum, zu sagen, was für eine Art, sondern Sie haben unerwünschte Ereignisse nur bis 30 Tage nach Behandlungsende bei den Patienten erhoben und nicht darüber hinaus. Ist das richtig, oder ist das falsch?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Tomeczkowski, Sie antworten, oder wer antwortet?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Wie lange wir sie erhoben haben, kann ich Ihnen jetzt nicht genau sagen. Aber in der Kaplan-Meier-Kurve sind keine Events mehr ausgewertet worden. Also, wenn die Adverse Events über die 30 Tage hinaus erhoben worden sind, sind sie zumindest nicht in die Kaplan-Meier-Kurve eingegangen, und das hätte passieren müssen. Deswegen ist die Auswertung so falsch.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das kann natürlich auch darauf hindeuten, dass Sie die Angaben nach Behandlungsende nicht mehr in Ihre ja jetzt auch nachgereichte Analyse aufgenommen haben; sie haben Sie ja auch für die Nutzenbewertung erstellt. Also kann vielleicht diese Analyse auch schon falsch gewesen sein.

Ich glaube, wichtig ist, zu klären, ob die Beobachtung nach Behandlungsende fortgeführt worden ist oder nicht fortgeführt worden ist. Wenn die Beobachtung nur bis Behandlungsende bzw. bis 30 Tage danach fortgeführt worden ist, ist es nachvollziehbar, dass man dann zum Behandlungsende auch zensiert, so wie Sie es jetzt in der Korrektur vorhaben. Wenn Sie das allerdings nicht geplant haben, ist es überhaupt nicht nachvollziehbar, das zu machen.

Eine zweite Anmerkung dazu ist folgende: Es hat im Grunde genommen wenig Bedeutung für das jetzige Verfahren, weil Sie das ja nur in dem direkten Vergleich zu Chlorambucil haben, Sie aber entsprechende Überlebenszeitanalysen zu den unerwünschten Ereignissen für die Studie, die Sie für den indirekten Vergleich heranziehen, für die Vergleichstherapie nicht haben; das geben Sie ja selber in Ihrer Stellungnahme an. Ob das für die Teilpopulation 2, die ja auf der gleichen Studie beruht, eine Bedeutung hat, ist dann noch einmal eine andere Frage. Aber für die Teilpopulation 1b hat das meines Erachtens eine ganz untergeordnete Bedeutung, wie Sie auch selber in der Stellungnahme angeben. – Wenn ich vielleicht dann mit den anderen Fragen kurz weitermachen darf?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber ich würde darum bitten, dass vielleicht noch vom pU gesagt wird, was jetzt da gemacht worden ist und was nicht. – Wenn Sie Daten nachreichen, können Sie entweder jetzt die Antwort geben oder dann, wenn Sie sie nachreichen, dazu dezidiert Stellung nehmen.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Das, was wir jetzt nachreichen, sind in der Tat die Auswertungen der Treatment Emergent Events, also das, wozu innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Therapie die Daten noch erhoben wurden. Etwas Weiteres können wir noch einmal kontrollieren; das können wir Ihnen hier zusagen. Wir können auch gucken, ob darüber hinaus noch Adverse Events berichtet wurden, und dann könnten wir dazu die Daten auch noch zur Verfügung stellen. Was ich Ihnen jetzt nur sagen kann, ist Folgendes: Wir haben die korrigierten Daten – dort wird praktisch 30 Tage nach der Chlorambucil-Dosis nicht mehr weiter berichtet –, und das sind die korrigierten Kurven.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Also wäre meine Bitte nur, dass dann, wenn Daten kommen, entsprechend noch einmal im Grunde zu konstatieren, was jetzt wirklich der Fakt ist. – Okay. – Herr Kaiser. – Frau Müller, ich habe Sie gesehen; Sie sind auf der Agenda.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht ganz kurz zu der Fragestellung 1a: Sie geben an, auch in Ihrer Stellungnahme, dass die EMA auch für diese Population 1, die für FCR geeignet ist, Ibrutinib als eine Therapiealternative sieht. Das wird durch die Nutzenbewertung auch gar nicht infrage gestellt; dafür haben Sie ja eine Zulassung. Die Frage ist, ob Sie einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie haben. Dazu haben Sie ja gar keine Daten im Dossier vorgelegt. Sie argumentieren ein bisschen mit Effekten; aber einen wirklichen Vergleich haben Sie nicht vorgelegt. Insofern ist diese Sache meines Erachtens auch schnell erledigt.

Zu 1b stolpere ich über Ihre Argumentation in der Stellungnahme. Sie haben einen neuen Datenschnitt, und Sie haben zwei indirekte Vergleiche. Beide indirekten Vergleiche sind aus mehreren Gründen aus unserer Sicht nicht geeignet. Das bezieht sich zum einen darauf, dass die Populationen in der Studie nicht ausreichend ähnlich sind; dies ist eine Grundvoraussetzung für die Verwendung eines indirekten Vergleichs. Es bezieht sich aber auch auf die unterschiedliche Art der Anwendung von Chlorambucil in den beiden Studien. Das können Sie mit keiner Subgruppenanalyse, wie auch immer Sie sie zuschneiden, lösen; das ist ja ein inhärentes Problem in den Studien.

Den letzten Punkt haben Sie gar nicht adressiert; ihn können Sie auch nicht adressieren. Das führt also dazu, dass man grundsätzlich keine Ähnlichkeit herstellen kann. Aber Ihre Argumentation zur Verwendbarkeit des indirekten Vergleichs gegenüber Rituximab und des Vergleichs mit der COMPLEMENT-Studie – –

Was Sie gemacht haben, ist Folgendes: Sie haben aus Ihrer Studie, der RESONATE-2-Studie, die unter anderem Patienten eingeschlossen hat, die nicht für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen, diese sogenannte „No-go“-Population – sie soll man ja auch für Teilpopulation 2 heranziehen – herausgeschnitten. Das ist das Vorgehen, das Sie jetzt in der Stellungnahme gewählt haben. Solche Patienten befinden sich natürlich auch in der Studie der Vergleichstherapie. Das heißt, was Sie mit Ihrem jetzigen Zuschnitt gemacht haben, ist Folgendes: Sie haben die Population nicht ähnlicher gemacht, sondern Sie haben sie noch unähnlicher gemacht, weil Sie einseitig aus der Studie Ihrer Therapie Ibrutinib diese Population, die schwerer Erkrankten, herausgeschnitten haben, sie aus der anderen Studie aber nicht herausgeschnitten haben. Erst einmal: Das führt zu einer noch viel größeren Unähnlichkeit.

Jetzt bringen Sie noch folgende Argumentation: Sie bereiten die Daten für den Vergleich mit der CLL-11-Studie auf und sehen dort keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben, aber einen Nachteil bei unerwünschten Ereignissen. Ihre Gesamtzusammenfassung dazu ist: Dieser indirekte Vergleich ist wegen der Unähnlichkeit der Studien nicht zu verwerten; Sie folgen da dem IQWiG. Mir ist unklar, warum Sie trotzdem den Datenschnitt aufbereiten. Aber im Grunde genommen sagen Sie am Anfang, Sie folgten dem IQWiG, und dieser Vergleich sei nicht zu verwenden. Zu dem anderen Vergleich mit der COMPLEMENT-Studie, der diesen Nachteil für Ibrutinib nicht zeigt, aber eine viel größere Unähnlichkeit der beiden Populationen, sagen Sie dann: Das ist aber ein relevanter indirekter Vergleich. –Diese Argumentation kann ich nicht nachvollziehen. Also, wenn Sie zu A sagen, das ist irrelevant, dann müssten Sie zu B sagen, das ist dreimal irrelevant. – Vielleicht können Sie mir das erläutern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer erläutert? – Herr Dr. Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Sie haben das richtig beschrieben: Wir haben diese vorher definierte „No-go“-Population von der Gesamtpopulation RESONATE-2 gewissermaßen abgezogen und haben dann den indirekten Vergleich angestellt oder haben dann noch die SLL-Patienten herausgenommen. also Small Lymphocytic Lymphoma war in der RESONATE-2-Studie ein Ausschlusskriterium; in der COMPLEMENT-Studie waren solche Patienten – – Entschuldigung, ich muss mich korrigieren.

Die SLL-Patienten waren in der RESONATE-2-Studie und nicht in der COMPLEMENT-1-Studie enthalten. Wir haben dann, um aus unserer Sicht die Vergleichbarkeit zu vergrößern, die SLL-Patienten noch aus unserer Studienpopulation herausgenommen, und das nennen wir dann in der Stellungnahme „Slow-go“-minus-SLL-Population. Wenn man die Patientencharakteristika, also insbesondere zum Beispiel Daten zu IgHV und den Deletion-11-q-Patienten, vergleicht, dann gibt es schon eine gewisse Angleichung, also eine größere Vergleichbarkeit zwischen diesen Studienpopulationen. Die Unterschiede im CIRS-Score bleiben.

Dann gab es noch das Problem mit der Deletion-17p-Veränderung: Hier ist es so, dass es in RESONATE-2 ein Ausschlusskriterium war und in der COMPLEMENT-Studie solche Patienten mit enthalten waren. Diese Unterschiede konnten wir sozusagen auch nicht angehen. Dazu hätten wir aber die Einschätzung, dass dadurch, dass die 17p-Patienten häufiger im Chlorambucil-Arm waren –insgesamt in der COMPLEMENT-1-Studie 6 Prozent Patienten mit Deletion 17p, die sich aber zu 8 Prozent auf den Chlorambucil-Arm und zu 5 Prozent auf den Ofatumumab/Chlorambucil-Arm verteilen –, dass durch diese Ungleichverteilung tendenziell das Ofatumumab/Chlorambucil eher besser dastehen und deshalb im indirekten Vergleich eine Verzerrung eher zuungunsten von Ibrutinib entstehen wird. – Dies zur Vergleichbarkeit.

Ich fasse noch einmal zusammen: Wir haben einige Punkte versucht zu adressieren und sehen in den Patientencharakteristika schon eine gewisse Angleichung der Patientenpopulation. Das ist ein Grund, warum wir der Meinung waren, dass die COMPLEMENT-Studie eher für einen indirekten – – oder dass man diesen indirekten Vergleich durchführen kann. –Aber ich denke, Herr Tomeczkowski meldet sich dazu.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Tomeczkowski, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Ich würde kurz ergänzen. – Herr Kaiser, zu der ersten Frage: Warum haben wir die SUEs überhaupt eingereicht? Sie hatten sie angefordert, und wir wollten transparent sein. Also, wir sagen auch: Der indirekte Vergleich mit der CLL-Studie ist nicht durchführbar. Einfach nur aus Transparenzgründen und deshalb, weil wir den neuen Datenschnitt hatten, haben wir ihn eingereicht. Das ist der Hauptgrund: Transparenz.

Bei dem zweiten indirekten Vergleich mit der COMPLEMENT-Studie sahen wir, als wir praktisch die Gesamtstudie genutzt hatten, bereits einen Overall-Survival-Benefit. Sie haben die Population kritisiert. Wir haben das entsprechend dieser Kritik weiter zugeschnitten, also die „No-go“-Patienten und die SLL-Patienten herausgenommen, und wir sehen wieder einen Overall-Survival-Benefit und sind der Meinung, dass die Populationen vergleichbarer sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also vergleichbar gemacht. – Sie sagen, unähnlicher geworden. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Einfach nur noch einmal vom Grundsatz her haben Sie meiner Meinung nach Folgendes gemacht: Sie haben aus der Ibrutinib-Studie bestimmte schwerer erkrankte Patienten herausgenommen; das haben Sie bei der Vergleichsstudie nicht gemacht. Damit machen Sie erst einmal grundsätzlich die Populationen noch unähnlicher, als sie eigentlich waren. Sie sehen sowohl am CIRS-Score als auch am ECOG-Score, was sich da ändert. Bei Ihrer Studie werden die Patienten gesünder, und bei der anderen Studie, bei der die Patienten sowieso schon erheblich kränker waren, bleiben sie eben erheblich kränker. Das heißt, Sie machen die Studie noch unähnlicher.

Überhaupt nicht nachvollziehbar ist die Tatsache, dass Sie eine Argument fahren, dass Sie zu einem indirekten Vergleich, der negativ für Ibrutinib ausfällt, nämlich zu demjenigen mit der CLL-11-Studie, bei dem die Populationen, rein von den Basisdaten betrachtet, ein bisschen näher beieinander liegen

als der indirekte Vergleich mit der COMPLEMENT-Studie, sagen, er sei irrelevant, während der andere Vergleich relevant sei. Das ist doch eine ergebnisgesteuerte Sache.

Ich habe danach gefragt, was Ihre inhaltliche Argumentation ist, warum Sie den einen Vergleich als relevant betrachten, den anderen Vergleich als irrelevant, obwohl die Populationen noch weiter auseinander liegen. Da müssen Sie sich nur Ihre eigenen Daten anschauen. Also, das ist meine Frage dazu.

Vielleicht nur noch eine Anmerkung zur Zusammenstellung der sogenannten „Slow-go“-Population, zwei Punkte. Erstens sind innerhalb dieser Studie – diesen Punkt haben Sie gar nicht adressiert, obwohl wir auch ihn in unserer Dossierbewertung benannt hatten – ebenfalls Patienten enthalten, die für eine FCR-Therapie infrage kommen, weil Sie ja nur nach Alter eine entsprechende Eignung in der Studie festgestellt haben. Das haben Sie hier gar nicht berücksichtigt.

Der zweite Punkt: Wenn Sie sich die Zeit seit Diagnosestellung beim Studieneinschluss anschauen, dann haben Sie in Ihrer so zurechtgeschnittenen „Slow-go“-Population eine erhebliche Imbalance zwischen den Armen Ibrutinib und Chlorambucil. Sie führt sogar so weit – das ist sehr außergewöhnlich –, dass die gesamte Population, also die Spanne im Vergleichsarm, Zeit bis zur Diagnosestellung, unterhalb des Medians im Ibrutinib-Arm liegt. Das ist eine so erhebliche Imbalance, dass so etwas selten zu sehen ist. Wie erklären Sie sich das?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Eisele. – Er erklärt es jetzt.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Ich hoffe, ich kann es erklären. – Zu dem letzten Punkt: Sie beziehen sich, denke ich, auf die Tabelle 6 in unserer Stellungnahme, die Baseline-Charakteristika der „Slow-go“-Population minus SLL, von der wir jetzt gerade sprechen. Dort gibt es einen Eintrag „Zeit seit Diagnose“, den Sie jetzt gerade angesprochen haben. Dazu muss ich sagen, dass dies leider ein Fehler in dieser Tabelle ist. Das ist „Time on Treatment“. Das heißt, das muss ich korrigieren: Das, was Sie jetzt gesagt haben, ist eigentlich „Time on Treatment“. Wenn man sich „Zeit seit Diagnose“ anschaut, dann sind das im Median 37 Monate im Ibrutinib-Arm und 34 Monate im Chlorambucil-Arm. Das, so denke ich, kann ich aufklären.

Dann vielleicht noch ein Punkt zu der Unähnlichkeit bezüglich RESONATE-2 und COMPLEMENT: Sie hatten die Dosierung angesprochen. Da ist es so, dass der Abstand, der Unterschied bezüglich der Chlorambucil-Dosis im Vergleich mit der CLL-Studie deutlich größer ist als der Unterschied im Vergleich zur COMPLEMENT-Studie, und das war mit ein Grund, warum wir an dieser Stelle gesagt haben: Hier ist dieser Vergleich auf jeden Fall besser zu werten als der Vergleich mit der CLL-11-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zwei Punkte dazu: Der erste ist, dass dies die Frage nach den weiter auseinanderliegenden Populationen gar nicht beantwortet. Das ist ja erst einmal nur auf die Chlorambucil-Dosis bezogen, und in der COMPLEMENT-Studie haben Sie eine Chlorambucil-Behandlung, die jenseits der Fachinformation ist: Sie steigen da mit einer hohen Dosis ein, die über dem liegt, was in der Fachinformation erlaubt ist. Sie mögen da prozentual zwar gewisse Unterschiede haben; aber Sie haben natürlich den großen Nachteil – Sie sehen ja hier, in der Teilpopulation 2, auch einen Unterschied bei unerwünschten Ereignissen –, dass Sie eben hier in der COMPLEMENT-Studie mit einer so riesigen Dosis eingestiegen sind. Also, es ist völlig nachvollziehbar, dass Sie dann so hohe Raten unerwünschter Ereignisse sehen. Insofern halte ich das Argument nicht für stichhaltig, dass Sie einerseits sagen, na ja, da gibt es so gewisse prozentuale Unterschiede bei der Dosierung, aber andererseits völlig ignorieren, dass es eine nicht zugelassene Therapie ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Will sich jemand dazu äußern, Herr Dr. Eisele oder Herr Sindern oder sonst irgendjemand?

Herr Dr. Goebel (Janssen): Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Dosierung in Bezug auf die Fachinformation muss man sagen: In der COMPLEMENT-Studie war es durchaus so, dass auch eine Titration eingebaut war, und zwar in der umgekehrten Reihenfolge. Es wurde mit einer hohen Dosierung gestartet; aber dann war es möglich, die Dosierung herunterzutitrieren. Von der Spanne der Dosierungen her, die möglich waren, sind hier schon eine Ähnlichkeit zu unserer Studie und eine Ähnlichkeit zu der Fachinformation zu sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dann bringe ich es einmal auf den Punkt: Erstens haben Sie keine Ähnlichkeit, sondern Sie haben noch mehr als 20 Prozent Unterschied in der Dosis.

Auf die zweite Frage bitte ich um eine ganz konkrete Antwort: Halten Sie den Dosisbeginn von Chlorambucil in der COMPLEMENT-Studie für zulassungskonform, ja oder nein? Entspricht das der Zulassung?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Goebel, oder wer will? Ja oder nein?

Herr Dr. Goebel (Janssen): Es entspricht nicht der Zulassung, so wie es in der Zulassung formuliert ist. Ich sage nur, dass es eben durch die Titration eine Ähnlichkeit zur Zulassung hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Dann fragen wir Janssen-Cilag noch einmal. Herr Kaiser hat darauf hingewiesen: zur Population 1a keine Daten. Sie gehen davon aus, dass im Grunde genommen die Übertragbarkeit möglich ist. Wollen Sie sich dazu noch einmal äußern –ich habe es zu Anfang ja auch angesprochen –, oder soll das jetzt so im Raum stehen bleiben?

Herr Dr. Sindern(Janssen): Wir haben hier nur auf die Parallele zu dem anderen Anwendungsgebiet verwiesen. Auch bei der Del17p-Population sind die Daten übertragen worden; auch hier hat es einen Zusatznutzen gegeben. Wir sehen jetzt hier durchaus eine Vergleichbarkeit. Das betrifft die Patienten, die einen unmutierten IgHV-Status haben. Da endet dann auch die Vergleichbarkeit. Weiter soll das auch nicht gehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Frau Müller, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Wir haben auch noch ein paar Fragen – teilweise sind sie schon adressiert worden – zum Anwendungsgebiet 1b, zu der Frage der Dosierung und der Vergleichbarkeit der Population. Hinsichtlich Prognose und prädiktiven Markern wollen wir jetzt hier nichts mehr sagen.

Ich habe noch eine Frage zum Anwendungsgebiet 1a an den pharmazeutischen Unternehmer; das wurde von Herrn Vöcking gerade auch angesprochen. Sie haben ja hier insbesondere für Patienten ohne IgHV-Mutation mit einer schlechteren Prognose einen Zusatznutzen reklamiert, da bei diesen Patienten FCR nicht ausreichend wirksam wäre, und haben auf die CLL-8-Studie verwiesen. Jetzt ist meine Frage: Wie leiten Sie aus einem Vergleich gegen Chlorambucil aus der RESONATE-Studie eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu FCR ab? Dass FCR bei diesen Patienten schlechter wirkt als bei mutierten Patienten, heißt ja für mich noch nicht zwangsläufig, dass Ibrutinib bei diesen nicht mutierten Patienten besser als FCR wirkt. Vielleicht sagen Sie ein Wort dazu.

Dann noch eine kurze Frage an Sie als Unternehmer oder an die Fachgesellschaften: Wird der Mutationsstatus in der Praxis regelhaft bestimmt, und wenn ja, spielt er bei einer Therapieentscheidung für oder gegen eine FCR-Therapie eine Rolle? – Danach kommt dann noch etwas zu einem anderen Anwendungsgebiet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Wer antwortet auf Frage eins? – Herr Tomeczkowski.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Wir sehen keine Interaktion bei der Effektivität von Ibrutinib bei mutierten und unmutierten Patienten. Daraus schließen wir, dass es, wenn in der CLL-8-Studie herauskommt, dass die Unmutierten, also diejenigen mit dem Risiko, weniger von FCR profitieren, und wenn die EMA davon ausgeht, dass Ibrutinib bei diesen Patienten mindestens genauso gut wirkt – also im Vergleich der RESONATE-Studie mit der CLL-8-Studie –, einen Zusatznutzen für diese unmutierten Patienten geben muss. Grundannahme ist oder der Beleg dafür ist im Grunde genommen die gleiche Wirksamkeit bei Mutierten und Unmutierten in der RESONATE-2-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Also, FCR funktioniert da nicht gleich gut, und wir funktionieren bei diesen Patientenpopulationen gleich gut.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage zwei, CLL-Status. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Abkürzung IgVH steht für Immunglobulin-Schwerketten-Genumlagerung. Der Hintergrund ist folgender: CLL ist biologisch sehr heterogen, und das Spannende ist, ob die Schwerketten schon umgelagert sind oder nicht, das heißt, ob es naivere oder schon gebildete lymphatische Zellen sind. So ist das vom Immunsystem zu verstehen. Je nachdem, in welchem Status die Genumlagerung stattfindet, ändert sich die Biologie der Erkrankung. Das Problem mit dem IgVH-Status ist, dass es in den meisten Studien eine Post-hoc-Analyse war, dass zwar Proben vorher eingefroren wurden, aber dass es kein präspezifizierter Parameter und auch kein Stratifikationsmerkmal war. Deswegen finden wir das im Moment interessant, aber noch nicht relevant. Es ist spannend; aber wir sehen es noch nicht als Marker und haben es auch in die Leitlinie bisher nicht aufgenommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller, weitere Fragen?

Frau Dr. Müller: An den pU: Sie haben eben Ihre Begründung wiederholt. Allerdings war meine Frage, wie Sie einen Vergleich gegen FCR aus dem Vergleich gegen Chlorambucil ableiten; aber okay. Das ist sozusagen pi mal Daumen indirekt verglichen.

Ich habe noch eine ganz kurze Frage zum Anwendungsgebiet 1b und dann noch eine zum Anwendungsgebiet 2. Zu 1b nur folgende Frage: Sie haben ja, wenn ich das richtig verstehe, direkte Vergleichsstudien gegen die Chemoimmuntherapie laufen. Wann und zu welchen Parametern sind denn da Ergebnisse zu erwarten, insbesondere Overall Survival, aber selbstverständlich auch Sicherheit, Morbidität und gegebenenfalls Lebensqualität?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Goebel, Sie antworten?

Herr Dr. Goebel (Janssen): Die Studien, die zur Therapie der therapienaiven CLL-Patienten kommen werden, befassen sich zum einen mit einem Vergleich von Ibrutinib allein gegen Bendamustin/Rituximab und zum anderen mit einem dritten Vergleichsarm Ibrutinib plus Rituximab. Ich meine, in „Clinical Trials“ ist angegeben, dass die Ergebnisse Ende 2017 kommen.

Frau Dr. Müller: Was kommt da aktuell noch so aus Ihrer Einschätzung?

Herr Dr. Goebel (Janssen): Das kann ich Ihnen nicht sagen. Ich muss mich auf die Daten, die ich von „Clinical Trials“ habe, beziehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist dann aber für PFS als Endpunkt, nicht Overall Survival.

Herr Dr. Goebel (Janssen): Ja. – Des Weiteren läuft eine Studie bei therapienaiven CLL-Patienten, die nach aktuellem Therapiestandard nicht behandlungsbedürftig sind, das heißt, Patienten, die eine CLL mit einem intermediären oder einem hohen Risiko haben, und hierzu wird eben untersucht, ob Ibrutinib besser ist als zuzuwarten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Und wie ist dabei die zeitliche Perspektive? 2020? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jahre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): 2030, 2035?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, noch während Ihrer Tätigkeit hier beim G-BA. Es ist aber eine Erkrankung, die auch ohne Behandlung eine lange Prognose und eine lange Überlebenszeit hat. Insofern ist es für das Verfahren hier meines Erachtens nicht sehr relevant, auf diese Daten zu schauen.

Trotzdem glaube ich, dass die Botschaft durchaus relevant ist: Auch in Deutschland laufen weiter Studien Erstlinien-Ibrutinib gegen Chemoimmuntherapie, weil wir der Überzeugung sind, dass die Daten mit Ibrutinib zwar phänomenal gut sind – eine Hazard Ratio von PFS von 0,2 oder 0,16 wie hier sehen wir mit kaum einer anderen Substanz –, wir es aber eben bisher nicht gut zeigen können, auch nicht für das Gesamtüberleben. Deswegen halten wir es weiter auch ethisch für gerechtfertigt, randomisierte Studien gegen Chemoimmuntherapie zu machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, dementsprechend sah ja Ihre Stellungnahme aus. – Hier wird zitiert:

Ibrutinib gehört zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit und der besten Verträglichkeit, ...

Frau Müller, weitere Fragen? – Okay.

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch eine Nachfrage; ich weiß nicht, ob Sie es jetzt wissen: Wissen Sie auch, wann Ergebnisse zum Gesamtüberleben, falls sie überhaupt verwertbar sind – das weiß man ja nicht –, und zu weiteren Endpunkten aus der vergleichenden dreiarmligen Studie mit dem Arm Bendamustin/Rituximab vorliegen werden? Letzterer wäre ein Arm, der für das Anwendungsgebiet 1b infrage käme, der andere ja eher nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Goebel.

Herr Dr. Goebel (Janssen): Wann wir Ergebnisse zum Überleben haben werden, kann ich Ihnen leider nicht sagen. Bezüglich der CLL-12-Studie muss ich sagen, ich bin nicht ganz so pessimistisch wie Herr Wörmann. Meines Erachtens werden wir dazu auch schon früher Ergebnisse erhalten. Man muss schon sagen, dass die Patienten, die Ibrutinib bekommen und die gegen „Watch and Wait“ verglichen werden, schon diejenigen mit einem höheren Risiko sind, bei denen man auch schon gesehen hat, dass sie eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, relativ schnell behandlungsbedürftig zu werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hatte jetzt mehr nach dem Vergleich gegen Bendamustin/Rituximab gefragt, weil diese Frühtherapie zu einem Zeitpunkt, da man bisher nicht therapiert hat, ja eigentlich im Anwendungsgebiet bisher so noch gar nicht enthalten ist. Das war eher die Frage; aber wenn Sie das jetzt nicht wissen, dann können Sie das vielleicht, wenn Sie es noch erfahren, noch nachliefern. Das hielt ich durchaus für interessant, weil wir uns jetzt hier mit indirekten Vergleichen herumschlagen und lange diskutieren, inwieweit die Populationen vergleichbar sind usw. Wenn da eventuell irgendwann in absehbarer Zeit vergleichende Daten zu wirklich allen Endpunkten da sind, die eine Aussage erlauben, wäre das natürlich für uns interessant. – Gut.

Die letzte Frage, die ich noch habe, bezieht sich auf das Anwendungsgebiet 2 und richtet sich noch einmal an die DGHO: Sie haben sich dazu ja bereits geäußert; Sie haben klar gesagt, dass Chlorambucil über viele Jahre der Standard war, dass sämtliche neuen Chemoimmuntherapien dagegen auch untersucht wurden. Nun ist die RESONATE-Studie ja nicht als direkter Vergleich für das Anwendungsgebiet 1b –also gegen Chemoimmuntherapie, nicht FCR – vorgelegt worden, sondern vom Unternehmer für das Anwendungsgebiet 2. Dazu hatten Sie auch klar gesagt, dass es da eine kleine Gruppe gibt, die auch jetzt noch mit Chlorambucil behandelt wird. Sie selber empfehlen ja für diese Patientengruppe im Prinzip BSC.

Jetzt ist meine Frage noch ein bisschen genauer: Wie werden diese Patienten in der Praxis behandelt? Vielleicht noch weiter gefragt, weil das ja das Trennkriterium ist: Kann man hierbei scharf zwischen einem kurativen und einem symptomlindernden Therapieansatz unterscheiden? Ich frage dies, weil die Patienten, die früher mit Chlorambucil behandelt wurden, ja unter Umständen, da es noch keine Chemoimmuntherapien gab, sozusagen diejenigen sind, die heute im Anwendungsgebiet 1b, aber auch in der Zweier-Gruppe sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erstens eine Korrektur: Wir reden grundsätzlich bei der CLL bisher nicht von kurativ.

(Frau Dr. Müller: Ja!)

Inzwischen sehen wir mit den neuen Substanzen Ibrutinib, Idelalisib oder Venetoclax – es gibt ja drei, die jetzt kommen, die alle so extrem hoch wirksam zu sein scheinen – nun auf einmal molekulare Remissionen, die wir vorher nicht kannten. Das ist aber ein völlig neues Phänomen, ähnlich vielleicht wie bei der chronischen myeloischen Leukämie. Zurzeit würden wir uns nicht trauen, über Kuration zu reden. Wir reden also weiterhin über Symptomlinderung und potenzielle Lebensverlängerung, wobei dies für Chlorambucil nicht gezeigt werden konnte.

Vielleicht sollte ich noch kurz auf die Diskussion über die Chlorambucil-Dosierung eingehen. Herr Kaiser hat darauf hingewiesen, dass die Fachinformationen etwas anders lauten. Ich habe schon einmal darauf hingewiesen: Da sind wir manchmal in der Klinik bei Präparaten, die wir seit 60 Jahren kennen, etwas großzügig, uns danach zu richten, wobei wir schon anders vorgehen als in der Studie.

Die Titrierung ist üblich; allerdings erfolgt sie bei den alten, sehr morbiden Patienten von unten nach oben und nicht von oben nach unten. Das heißt, wir fangen mit einer niedrigen Dosis an – man kann ja im Blut wunderbar sehen, ob die Leukozyten abfallen – und steigern es dann. Dabei würden wir auch über Dosierungen hinausgehen, die in der Fachinformation so nicht stehen; das halten wir dann aus, wenn wir merken, der Patient verträgt es. Wir fangen aber nicht von oben nach unten an. Das riskiert natürlich, wie jetzt hier auch zu sehen, deutlich mehr Nebenwirkungen. Man geht von unten nach oben und behandelt mit der niedrigst notwendigen Dosis, um den Patienten möglichst symptomfrei zu haben. Symptomfrei heißt ja bei diesen Patienten, dass entweder große Lymphknoten kleiner werden, oder aber, dass Anämie verschwindet, weil die Verdrängung nicht mehr da ist, dass die Patienten nicht mehr transfusionspflichtig sind oder weniger Infekte haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, ist es damit ausreichend beantwortet? – Okay, gut. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu diesem Komplex zwei, drei Nachfragen, zu der Teilpopulation 2 und zu der Anwendung von Chlorambucil.

Sie haben gerade beschrieben, Herr Wörmann, dass Sie bei den älteren Patienten von unten anfangen. Das ist in der direkt vergleichenden Studie ja auch gemacht worden. Hier ging es eben um die COMPLEMENT-Studie, bei der der umgekehrte Weg gewählt worden ist, und zwar bei allen und auch bei den älteren Patienten. Nun hat der Hersteller eine entsprechende Population aus dieser Studie zurechtgeschnitten, die immerhin ein Drittel der gesamten Population ausmacht. Ich weiß nicht, ob Sie den Zurechtschnitt des Herstellers kennen, den er neu gemacht hat, weil er erst mit den Stellungnahmen vorgelegt worden ist. Er ist nicht so weit entfernt von dem, was im ursprünglichen Dossier war.

Die erste Frage, die ich dazu hätte, wäre erst einmal allein aufgrund der Größe und aufgrund dessen, wie er zurechtgeschnitten hat: Identifiziert das tatsächlich Patienten – wir reden ja hier von individueller Therapie wegen Best Supportive Care –, die quasi zwingend Chlorambucil bekommen sollten? Ich frage dies, weil alle Patienten hier Chlorambucil bekommen haben. Dass es für einzelne Patienten eine Option darstellen kann, steht außer Frage; aber es gibt eben auch andere Therapien, die für diese Patienten eine Option darstellen können. Die Frage ist also: Identifiziert der Zurechtschnitt des Herstellers diejenigen Patienten, die zwingend Chlorambucil bekommen sollten? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage, wenn wir von Dosisanpassungen reden, ist: Der Hersteller hat eben beschrieben, dass im Resultat in dieser zurechtgeschnittenen Population die kumulative Dosis geringer war als in der Gesamtpopulation, und das gilt sowohl für die jetzt neu zurechtgeschnittene Population als auch für diejenigen, die aus dem Dossier kommen; an ihr kann man das genauso diskutieren. Die Startdosis war allerdings identisch. Das heißt, das Resultat geringere Dosis in dieser Teilpopulation kann ja aus verschiedenen Gründen entstehen. Der eine Punkt kann zum Beispiel sein, dass man tatsächlich dann eine vorsichtigeren Auftitration vorgenommen hat. Der andere Punkt kann sein, dass es schlicht und einfach ältere und schwerer erkrankte Patienten sind, die einfach nicht so viel vertragen, das heißt, bei denen man schlicht und einfach die Therapie auch früher abbrechen oder beenden musste. Damit haben Sie natürlich auch eine geringere kumulative Dosis. Die Frage jetzt hier ganz konkret: Ist die Startdosis über alle Altersstrata und über die Population „No-go“ und „Slow-go“ – ich benutze jetzt einfach einmal diese Worte – identisch für Chlorambucil?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, wenn Sie antworten, wäre meine Bitte, dass Sie Ihr Kopfschütteln auch noch einmal zu Protokoll geben, damit es vermerkt werden kann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erste Frage zu dem Datenschnitt: Wir haben den neuen Zuschnitt nach Zurechtschneidung nicht gesehen; wir haben die Daten dazu nicht. Das ist andererseits der Sperreffekt. Ich kann das nicht komplett beantworten. Rein gefühlsmäßig würden wir die Anzahl der mit Chlorambucil behandelten Patienten für relativ niedrig halten. Ein Drittel ist eine relativ hohe Zahl. Das ist jetzt aber eine unwissenschaftliche Antwort, weil wir es nicht exakt aufeinander verglichen haben. Vielleicht kommt hier mit hinein, dass Patienten, die in Studien sind, tendenziell ohnehin etwas gesünder sind. Insofern scheint die Zahl relativ hoch zu sein.

Zweiter Punkt: Die Anfangsdosierung erscheint uns korrekt. Zu dem Punkt, den Sie gerade ansprechen, zu der Unterscheidung, ob man deswegen Chlorambucil dann in der Titrierung ändert, abhängig von Nebenwirkungen oder von Wirkungen: Ja, beides ist korrekt; wir sehen beide Möglichkeiten. Nebenwirkungen sind relativ selten bei Chlorambucil. Es kann schon sein, dass das bei Komedikation

so ist. Das müsste man aber eigentlich anhand der unerwünschten Wirkungen in diesem Arm gut herausrechnen können. Es könnte sein, dass zum Beispiel Übelkeit kritischer Art auftritt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht noch eine kurze Nachfrage zu dem letzten Punkt. Eine Frage, die ich noch hatte, war: Ist es über die Population und über die Patienten – ältere und jüngere Patienten – trotzdem die gleiche Startdosis und der gleiche potenzielle Algorithmus, unabhängig davon, ob man ihn beim individuellen Patienten dann einhält oder nicht einhält? Aber ist erst einmal der Algorithmus zur Dosistitration unabhängig vom Allgemeinzustand und vom Alter?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Aufsteigen-Modell ja, im Absteigen-Modell nein. Im Absteigen-Modell beginnen wir bei den älteren Patienten mit niedrigen Dosierungen. Aber wenn man das tut – – Ich glaube aber, die meisten von uns tun das nicht mehr, sondern wir fangen immer niedrig an. Das geht nach Kilogramm Körpergewicht von unten nach oben hoch, wenn das so ist. Da fangen wir aber bei allen mit niedrigen Dosierungen an; das ist bei Älteren und Jüngeren bei denjenigen, die man so behandelt, gleich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Frage beantwortet. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch eine ganz kurze Nachfrage dazu, was ich vorhin auch schon einmal ganz kurz angedeutet hatte. – Sie haben eben auf die Frage von Herrn Kaiser gesagt, Herr Wörmann, ungefähr ein Drittel für Chlorambucil, einmal so ganz grob geschätzt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nein, ich glaube, das ist ein Missverständnis.

Frau Dr. Müller: Ach so, das war die Vorgabe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann hat gesagt, ein Drittel sei relativ hoch.

Frau Dr. Müller: Es sei relativ hoch, okay, gut. – Meine Frage ist: Welche anderen Optionen werden in der Praxis in diesem Anwendungsgebiet noch eingesetzt, das hier unter Anwendungsgebiet 2 beschrieben ist, also den „No-go“-Patienten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt verschiedene Möglichkeiten. Die eine war grundsätzlicher, dass man einen Antikörper nimmt, beispielsweise Rituximab, was wir aber wegen der Nebenwirkungen selten tun. Aber der Hauptpunkt ist, dass wir nichtkausal behandeln, dass wir zum Beispiel Transfusionen geben. Wenn wir sehen, dass die Patienten nach aller Wahrscheinlichkeit nicht an der CLL versterben werden, aber dominierende Komorbiditäten haben, würden wir nicht auch noch Chemotherapie geben, wenn das nicht das Dominierende ist, was sie krank macht. Best Supportive Care wäre dann wirklich supportive Therapie ohne Zytostatika.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Ergänzung jetzt von Janssen-Cilag, Herr Sindern oder Herr Tomeczkowski? Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten will. – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern(Janssen): Ich möchte kurz eine Anmerkung zu dieser Frage nach einem Drittel machen. Wir hatten im Dossier ja eine Anzahl von 200 bis 300 Patienten genannt. Das haben wir aus Versorgungsdaten abgeleitet. Etwa fünf bis zehn Prozent sollten das sein.

Wir haben uns auch noch einmal aktuelle Daten für den Zeitraum 2015 angesehen und dabei gesehen, dass Patienten in Monotherapie behandelt werden, auch mit Chlorambucil, und auch hier war der Anteil in dieser Größenordnung von fünf bis zehn Prozent.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur zur Klarstellung, woher das eine Drittel von mir kam: Das ist der Anteil der Population, den Sie aus Ihrer Studie herausgeschnitten haben. Er erscheint mir eben auch relativ hoch in Bezug auf Patienten, für die Chlorambucil zwingend die Therapie ist; denn das ist ja das, was Sie in dieser Studie hier gemacht haben.

Herr Wörmann, Sie haben eben von unterstützender Therapie gesprochen. Würden Sie es in diesem Zusammenhang als problematisch oder unproblematisch ansehen, dass zum Beispiel in dieser Studie Erythropoetin in den ersten sechs Monaten verboten war?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich persönlich halte es für eine gute Idee, dass man es verboten hat. Es kann natürlich zu einer potenziellen Verzerrung führen. Ich glaube, ich habe seit Jahrzehnten bei diesen Patienten kein EPO mehr eingesetzt. Ich halte bei diesen Patienten wenig davon.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Und bei Thrombopoetin ist es das Gleiche?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Dr. Kaiser: Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber Thrombopoetin ist noch nicht einmal dafür zugelassen. Thrombopoetin ist ja nur bei ITP und bei Hepatitis C in der chronischen Form bei Patienten zugelassen. Es heißt ja nicht Thrombopoetin, sondern thrombopoeseestimulierende Agenzien. Bei EPO hat sich das Denken geändert. Ganz ursprünglich gab es ja auch einmal Indikationen; das ist aber wirklich über zehn Jahre her. Dann haben wir gesehen, dass Patienten, die mit EPO behandelt werden, wenn wir nicht ganz fix in einem engen Hb-Fenster zwischen 9 und 11 sind, unter EPO eine erhöhte Mortalität haben; wenn wir höher kommen, ereignen sich Todesfälle wegen thromboembolischer Komplikationen. Das hat dazu geführt, dass EPO bei diesen Patienten äußerst zurückhaltend eingesetzt wird, ohnehin, wenn sie noch eine hohe Leukozytose haben oder wenn es ältere Patienten sind. Deswegen glaube ich, dass ich nicht allein stehe, wenn ich sage, ich setze das so gut wie nicht ein.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ergänzende Frage dazu: Wie ist es mit der Kortikosteroid-Dosis, die dort in der Studie beschränkt worden ist? Wie schätzen Sie das ein?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß die Dosis jetzt nicht.

Herr Dr. Kaiser: Das ist ein Prednison-Äquivalent, bis 20 Milligramm pro Tag als Beschränkung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das halte ich für korrekt. Wir würden höhere Prednisolondosen nur bei Autoimmunphänomenen einsetzen. Dann gehen wir auf 50 bis 150 Milligramm, was Prednison-/Prednisolon-Äquivalent angehen würde, und bei den anderen würden wir niedrig hineingehen. Die deutschen Schemata sehen Prednison und Prednisolon nicht mehr vor, anders als im ursprünglichen

Schema dazu –das ist Knospe –, wo Leukeran und Steroid kombiniert werden, weil wir gesehen haben, dass die Komplikationsrate eher steigt, wenn das zu viel ist. Bis 20 Milligramm wäre es aber das, was akzeptabel wäre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Für das Protokoll und für das Tonband: Das war jetzt Herr Professor Wörmann. – Ich bitte um Nachsicht; aber ich versuche das nur in Richtung der Protokollanten richtigzustellen. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Letzte Nachfrage dazu: Können Sie sagen, in welcher Häufigkeit diese Autoimmunphänomene auftreten? Hat das eine Relevanz für eine Studie in dieser Größenordnung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, grundsätzlich scheinen Autoimmunphänomene ein sehr relevantes Problem zu sein. Allerdings sehen wir, dass Autoimmunphänomene vor allem bei höheren Stadien, also in späteren Krankheitsstadien vorhanden sind –sie treten vielleicht erst nach Jahren ein – und ein Teil der in letzter Zeit erheblich häufiger beobachteten Autoimmunphänomene sind Fludarabin-assoziiert gewesen. Offensichtlich ist die Fludarabintherapie dazu geeignet, Autoimmunphänomene hervorzurufen, vor allem auch im Bereich der Erythropoese dramatische Autoimmunphänomene. Im Bereich der Erstlinientherapie ist es ein selteneres Phänomen. Die Zahlen müssten ungefähr bei 5 Prozent liegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Wörmann. – Gibt es weitere Fragen zu den Themen? – Ich schaue noch einmal in die Runde. – Das ist nicht der Fall. Aber Herr Tomeczkowski, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Ich wollte nur kurz ergänzen. – Wir hatten einen Patienten mit einer autoimmunhämolytischen Anämie in unserer Studie und keinen in dieser zugeschnittenen Population, die wir für Population 2 zugeschnitten haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay; das nehmen wir so zu Protokoll. – Dann können wir die Anhörung jetzt schließen. – Herr Sindern, Sie kennen das Verfahren hier: Der pU hat das „letzte Wort“, jedenfalls, wenn es um die Anhörung geht. Wenn Sie wollen, können Sie das Wort ergreifen.

Herr Dr. Sindern(Janssen): Vielen Dank, sehr gerne. –Ich möchte zunächst noch einmal sagen, dass wir Ihnen an zwei Stellen eine Nachlieferung versprochen haben. Das möchte ich hier noch einmal festhalten. Das war zum einen die korrigierte Analyse zu den Nebenwirkungen und zum anderen zusätzlich die Klarstellung – Sie hatten das gesagt: konstatieren, was hier Fakt ist – zum Thema Erfassung, über welchen Zeitraum es geht. Zudem hatten Sie, Frau Müller, dann auch noch um Informationen zum Studienprogramm gebeten, welche Studien hier in der Firstline laufen oder wann Ergebnisse zu erwarten sind.

Wir hatten eine intensive Diskussion. Gerade jetzt zum Schluss ging es um die Population, bei der vielleicht der größte Behandlungsbedarf besteht. Das ist die BSC-Population. Hier haben wir eine Studie vorgelegt, die direkt vergleichend ist. Das heißt, wir haben hier auch nicht die Probleme, die wir vielleicht vorher in der 1b-Population mit den indirekten Vergleichen haben. Ich glaube, es wurde deutlich, dass Chlorambucil in angepasster Dosierung hier durchaus gegeben wird. Von daher haben wir einen Vergleich gegen die zVT vorgelegt. Wir haben einen Vorteil beim Gesamtüberleben, aber insbesondere bei Fatigue. Daraus leiten wir hier noch einmal den Zusatznutzen ab. – Damit möchte ich schließen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Wir werden natürlich im Lichte a) der heutigen Anhörung und b) dann, wenn die Daten noch einmal nachgereicht werden, das in die Bewertung einbeziehen.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie heute da waren, dass Sie Rede und Antwort gestanden haben. Ich schließe damit die Anhörung, wünsche Ihnen alles Gute, einen guten Heimweg.

Ende der Anhörung: 12.00 Uhr