

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Obinutuzumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2016
von 13.00 Uhr bis 13.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Dünzinger

Herr Dr. Flückiger

Frau Dr. Hoffmann

Herr Dr. Knoerzer

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

Herr Prof. Dr. Herold

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen zu der dritten Anhörung von heute, und begrüße jetzt insbesondere die Vertreter von der Roche Pharma ganz herzlich zum ersten Mal, die anderen Teilnehmer kann ich zum wiederholten Mal begrüßen; Verschiedene haben offensichtlich eine Dauerkarte heute gelöst. Herr Wörmann Ich nehme an, Sie werden demnächst zum Ehrenmitglied hier erklärt, oder? – Okay.

Ganz offiziell leite ich jetzt die Anhörung ein. Mein Name ist Vöcking, ich vertrete Herrn Hecken, der heute leider nicht anwesend sein kann. Ich bitte um Nachsicht, aber Sie müssen mit mir vorliebnehmen. Es geht um ein Orphan Obinutuzumab, Handelsname Gazyvaro, wenn ich das richtig ausgesprochen habe. Ich begrüße ganz herzlich die Vertreter von Roche Pharma: Herrn Dr. Dünzinger – ist anwesend – , dann Herrn Dr. Flückiger – ist anwesend –, Frau Dr. Hoffmann; Herrn Knoerzer habe ich schon begrüßt, herzlich willkommen. Vom vfa Herrn Rascher, Dr. Werner und, selbstverständlich, Herr Professor Wörmann. Wir können dann einsteigen in die Anhörung. Ach Entschuldigung, Herr Erdmann hat auch die Dauerkarte heute.

Ganz formell muss ich wieder darauf hinweisen: Es wird ein Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit und trotzdem bitte ich Sie, – das erleichtert einfach die Protokollführung –, wenn Sie sich äußern, Ihren Namen und das Unternehmen oder die Institution, die Sie vertreten, zu nennen. Meine Bitte wäre: Wenn wir gleich diskutieren, nicht dann irgendwelche Stellungnahmen von A bis Z vorzulesen, sondern ganz kurz, präzise und prägnant immer nur auf die Punkte einzugehen.

Zugrunde liegt ein Ergebnis der G-BA-Nutzenbewertung durch die Fachberatung Medizin. Kurze Zusammenfassung: Statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben in der GADOLIN-Studie gegenüber Bendamustin. Nach dieser Bewertung keine Unterschiede hinsichtlich Morbidität, der Lebensqualität und den unerwünschten Ereignissen. Das sind im Grunde die Highlights und die Punkte daraus. Wir werden uns insbesondere beschäftigen müssen oder sollen, – wir tun noch einmal – mit den nachgereichten Daten aus dem Ergebnis des neuen Datenschnitts vom 1. April 2016. Das verstärkt vielleicht das Thema statistisch signifikanter Überlebensvorteil, Rücklaufquote EQ-5D und dann geht es weiter zu gesundheitsbezogener Lebensqualität. Was uns interessieren würde – mich jedenfalls –: Gibt es jetzt eigentlich aus diesem neuen Datenschnitt – vielleicht können Sie darauf eingehen –, noch weitere sich manifestierende zusätzliche Ergebnisse zum Zusatznutzen, und wie ist das Verzerrungspotenzial bei den unterschiedlichen Endpunkten hinsichtlich der Nebenwirkungen einzuschätzen? Das sind zwei Punkte, die ich jetzt einfach so herausgegriffen habe.

Es ist üblich, dass der pU zu Anfang ein Statement abgibt. Frage: Wollen Sie dies? Und wenn ja: Wer macht das? – Herr Flückiger, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Flückiger (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die einleitenden Worte, Herr Dr. Vöcking, und für die Einladung zur mündlichen Anhörung heute.

Ich möchte hier die Gelegenheit nutzen, kurz unser Team vorzustellen. Zu meiner Linken: Frau Linda Hoffmann. Sie ist die zuständige Managerin, die die Erstellung des Dossiers in der Verantwortung hatte. Neben mir Herr Ulrich Dünzinger, er ist Hämatonkologe von Hause aus und wird hier heute die Medizin vertreten. Zu meiner Rechten: Herr Dietrich Knörzer. Herr Knoerzer leitet bei uns im Hause die Abteilung Epidemiologie und Statistik. Und ich selber: Mein Name ist Olivier Flückiger, ich habe Anfang diesen Monats die Abteilung übernommen, die für die Erstellung der Dossiers zuständig ist.

Wir freuen uns, heute vertiefend Stellung nehmen zu können zu Gazyvaro und die relevanten und wesentlichen Punkte mit Ihnen diskutieren zu können. Gazyvaro wird in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Gazyvaro bei Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom angewendet. Wir nennen diese Therapie auch G-Benda. Diese besagten Lymphompatienten, die gegenüber einer vorangegangenen Chemoimmuntherapie refraktär sind, haben eine deutlich schlechtere Lebenserwartung und deshalb auch einen fortgesetzten hohen Bedarf für eine gut wirksame Folgetherapie. Aus diesem Grund sind die folgenden Punkte aus der Nutzenbewertung für uns von besonderer Bedeutung.

Die Zulassungsstudie GADOLIN ist eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Gazyvaro im Anwendungsgebiet mit Bendamustin vergleicht. Die Studie wurde bereits viel früher als erwartet, mit Erreichen des primären Endpunktes PFS, beendet. Dieser erste Schnitt fand im September 2014 statt. Zu diesem Zeitpunkt war der OS-Vorteil, das Hazard Ratio 0,71, aber noch nicht statistisch signifikant.

Es gab einen erneuten Datenschnitt im Mai 2015. Da zeigte sich zum ersten Mal ein OS-Vorteil, der auch statistisch signifikant war. Diese beiden Datenschnitte sind auch in das Dossier eingeflossen, sind Ihnen also auch zur Verfügung gestellt worden bei Dossiereinreichung. Es gab nun aber einen weiteren Datenschnitt am 1. April 2016, und dieser Datenschnitt konnte sehr gut noch einmal bestätigen, dass ein OS-Vorteil für G-Benda besteht im Vergleich zu Bendamustin.

Diese Ergebnisse sind in das aktualisierte Modul 4 eingeflossen, das wir auch der Stellungnahme beigelegt haben. Die Daten aus diesem Schnitt zeigen, dass die Hazard Ratio nunmehr 0,58 beträgt. Das heißt, die Patienten haben ein reduziertes Verstärkerisiko von 42 Prozent im G-Benda-Arm versus den Benda-Arm. Wenn man das berechnet, kommt man auf einen Überlebensvorteil von 3,2 Jahren für G-Benda. Das alles wird erreicht, ohne Kompromisse einzugehen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit.

Vor diesem Hintergrund und in der Gesamtschau stellen die Effekte, die durch G-Benda erzielt werden, eine nachhaltige und bisher im Anwendungsgebiet nie erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies entspricht aus unserer Sicht mindestens einem beträchtlichen Zusatznutzen für G-Benda.

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf eine anregende Diskussion mit Ihnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Flückiger. – Frage an das Gremium: Gibt es Fragen? – Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Zwei hauptsächliche Fragen unsererseits einmal zu dem neuen Datenschnitt aus den nachgereichten Daten; das sind ja sehr umfangreiche Daten, also Sie haben aktualisiert das ganze Dossier eingereicht. Ja, was uns ein bisschen Schwierigkeiten macht – nicht nur, dass das vielleicht nicht zur Stellungnahme gegangen ist – aber auch für uns die kurze Auswertungszeit, wenn so umfangreiche Daten nachgereicht werden. Auch, weil ja bei ein paar Endpunkten doch einige Limitationen oder Aspekte des Verzerrungspotenzials auch in der Erstversion unserer Nutzenbewertung zu beachten waren. Deswegen die Frage: Was ist denn Anlass für diesen erneuten Datenschnitt?

Der zweite Datenschnitt, der dem Dossier als aktuellster Datenschnitt zugrunde lag, war ja, wie Sie eben auch sagten, der 1. Mai 2015, von der FDA angefragt. Jetzt haben Sie zum 1. April 2016 einen gemacht. Das sind auch nicht 12 Monate – das hätte ich ja verstehen können – sondern 11 Monate.

Aber es ist auch so, dass es zur ursprünglichen Dossiereinreichung doch nicht vorlag; dann hätte man vielleicht 10 Monate machen können und es gleich zur Dossiereinreichung mitliefern können. Also noch einmal einfach bitte Hintergrund zum Datenschnitt!

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also, ich habe jetzt eine Frage verstanden, nämlich die: Was hat den Datenschnitt getrieben? Der Datenschnitt wurde nicht von Roche intern getrieben, sondern der wurde von dritter Seite angefragt. Da ging es um Folgendes: Für viele Leute war das OS-Ergebnis eines, das man quasi durchdenken musste, und die haben bei Roche nachgefragt, ob man diesen Datenschnitt macht. Der kam also nicht von uns.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer war die dritte Seite? – Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das waren Investigatoren, die das nachgefragt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Weitere Fragen? – Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Also gab es denn besondere Gründe – Sicherheit, Effektivitätsgründe –, warum das dann von den Investigatoren nachgefragt wurde? Das ist einmal die erste Nachfrage.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also es wird da nicht die Filiale angefragt, sondern global. Es ging wohl darum, dass man wissen wollte: Wie stabil sind jetzt diese OS-Ergebnisse?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen?

Herr Dr. Kulig: Ja, noch einmal, wie gesagt, eine Nachfrage. Für Morbidität, also für den EQ-5D-VAS-Scale hatten Sie zu dem ursprünglichen Datenschnitt, also 1. Mai 2015, der dem Dossier aktuell zugrunde lag, keine Daten eingereicht, nur zum vorigen Datenschnitt, also 2014. Jetzt, zu dem erneuten, kamen aber erstaunlicherweise doch zum EQ-5D Daten. Warum dann nicht zum Datenschnitt 1. Mai 2015? Das würde ich noch einmal gerne abklären.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Wir haben uns dazu entschlossen, den EQ-5D im Dossier nicht darzustellen. Die Daten, auf die Sie anspielen, die sind ja im CSR dargestellt für den Datenschnitt von 2015. Die Rücklaufquoten EQ-5D-VAS lagen nur für einen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn für Zyklus 3 Tag 1, über 70 Prozent. Danach sind sie unter 70 Prozent im Benda-Arm, und deswegen haben wir uns dafür entschieden, die anderen werttragenden Endpunkte darzustellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kulig, Nachfrage? – Okay, gut. – Herr Müller.

Herr Müller: Im zweiten Datenschnitt sind ja etwa 20 Prozent der Patienten verstorben, und das mediane Überleben wurde nicht erreicht. Können Sie einmal kurz zusammenfassen, wie das in dem Datenschnitt ist, den Sie jetzt eingereicht haben?

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das kann ich tun. Ich fange mit dem medianen Überleben an. Das wurde im Vergleichsarm, also im Benda-Arm, wurde das erreicht. Im G-Benda-Arm wurde das, zum guten

Glück für die Patienten, noch nicht erreicht. Es sind insgesamt aber so viele Ereignisse, nämlich 39 versus 64, dass wir sagen, die Daten sind bereits belastbar. Das ist der erste Teil.

Der chronologisch erste Teil Ihrer Frage ging dahin, dass ja nur 20 Prozent der, sagen wir einmal, geplanten Events tatsächlich erreicht wurden. Da ist jetzt der Hintergrund, dass wir in der Planung dieser Studie ein Hazard Ratio, also einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, von 0,73 angenommen haben. Dann ergibt sich, dass etwa 226 Events gebraucht werden, um einen möglichen Unterschied statistisch signifikant nachzuweisen.

Jetzt hat sich aber gezeigt, im Verlaufe der Studie, dass das Hazard Ratio sehr viel günstiger für die neue Behandlung ist, nämlich 0,58, und da würde jetzt eine fiktive Fallzahlplanung, wenn man eine machte, 106 Events fordern, eben nicht 226, sondern 106. Von diesen 106 Events sind 103 mit diesem Datenschnitt, den wir zum 1. April erhalten haben, bereits erfolgt, also 97 Prozent aller Daten. Insofern ist diese Prozentzahl immer ein bisschen schwierig, weil sie auf die Annahme in der ursprünglichen Fallzahlplanung geht. Würde man die heutigen Werte nehmen, hätte man 97 Prozent aller benötigten Events gesehen.

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

Frau Dr. Müller Ich habe auch noch eine Frage zu zwei Punkten, die eben angesprochen wurden. Das eine war, warum jetzt dieser dritte Datenschnitt gemacht wurde. Sie haben ja gesagt, es wurde von den Investigatoren nachgefragt. Einfach meine Frage: Ist das ein übliches Vorgehen, dass Sie sozusagen von dieser Seite da eine Anfrage haben, einen Datenschnitt zu machen?

(Herr Dr. Flückinger nickt)

Die zweite Frage – ich weiß nicht, es war vielleicht ein Missverständnis –: Sie haben eben etwas gesagt von einer Überlegenheit von 3,2 Jahren. Ist das richtig bezüglich des Gesamtüberlebens, auf den dritten Datenschnitt bezogen? Wie haben Sie das berechnet, wenn das mediane Gesamtüberleben im Obinutuzumab-Bendamustin-Arm ja noch gar nicht erreicht war? Das ist nur meine Frage. Wie haben Sie das quantifiziert?

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Zur Frage „Ist es üblich?“ Also wenn die Studie noch Endpunkte hat, die qua Protokoll inferenzstatistisch, also schließend ausgewertet werden müssen, dann ist es nicht üblich. Weil das Verfahren, das die Studie verwendet hat, aber mit der Interimanalyse, bei der die PFS signifikant war, beendet war, kann so etwas dann schon einmal vorkommen. Also ja, in diesem Stadium der Studie kann man so etwas tun. Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage nach dem medianen Überleben: Wie gesagt, wir haben es ja vorher schon einmal gesagt: In dem G-Benda-Arm haben wir zum guten Glück für die Patienten das mediane Überleben noch nicht gesehen. Das ist, um Ihnen deutlich zu machen, wie groß der zu erwartende Unterschied ist – – Also, jetzt wird es sehr methodisch. Man kann über das Verhältnis der Mediane auf das Hazard Ratio schließen und umgekehrt kann man das natürlich, wenn man das Hazard Ratio und einen Median kennt, über einen Dreisatz, wenn Sie so wollen, berechnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, Sie können gerne nachfragen. Ich schaue ins Gesicht von Professor Wörmann, der stutzt genauso ähnlich wie ich. Ich habe es noch nicht kapiert, aber okay.

Frau Dr. Müller: Einfach meine Nachfrage noch mal: Das mediane Überleben bildet ja sozusagen einen bestimmten Zeitpunkt ab, während die Hazards sozusagen den gesamten Verlauf abbilden. Deshalb ist mir das nicht so ganz klar, trotzdem noch nicht, wie Sie da das mediane Überleben aus dem Hazard schätzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer, versuchen Sie das doch einmal einem Juristen zu erklären.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): In einer idealen Welt – – Oder fangen wir andersherum an.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer, ganz langsam, damit wir es alle kapieren.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Okay. Also: Das Hazard Ratio ist ein sperriges Maß, um es zu interpretieren, das verstehe ich schon; es hat aber einen großen Charme. Wenn diese Kurven einmal proportional verlaufen, dann tun sie das für eine sehr lange Zeit und Sie können an jedem beliebigen Zeitpunkt schauen und das Hazard Ratio würde immer gleich sein. Das ist das Schöne.

Das mediane Überleben müsste sich in einer idealen Welt eben auch aus dem Hazard Ratio ergeben. Jetzt haben Sie, Frau Müller, wie Sie es richtig gesagt haben, da immer die Unsicherheit, dass Sie nur einen Patienten angucken. Wenn dieser eine Patient jetzt sein Event drei Monate vorher oder zwei Monate später hat, dann verschiebt es sich ein bisschen. Aber im Prinzip beschreiben die Mediane eben auch einen Punkt in diesen Kurven, und weil die Annahme eben sagt, dieses Hazard Ratio bleibt proportional, ist es so, dass empirisch meist das Verhältnis der Mediane eben auch dieses Hazard Ratio widerspiegelt. Nicht in jeder Studie, deswegen haben wir ja gesagt, es ist ein numerisches Beispiel, um es zu quantifizieren. – Aber grosso modo kann man zeigen, dass quasi das Hazard Ratio und das Ratio der Mediane im Faktor 1,001 zueinander liegen. War das immer noch zu technisch? Ich gebe mir alle Mühe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also Frau Müller, ich glaube das jetzt einfach einmal.

Frau Dr. Müller: Ich würde sagen, die Unsicherheit wäre dann schon etwas größer. Also die Hazards sind ja hier auch nicht gleich geblieben bei den verschiedenen Zeitpunkten, muss man sagen.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Frau Müller, da haben Sie völlig recht. Es ist natürlich so: Es dauert eine gewisse Zeit, bis – – Also am Anfang sind ja alle Patienten Gott sei Dank am Leben. Dann fangen die in den beiden Armen an zu versterben, und dann dauert es eigentlich eine gewisse Zeit, bis sich dieser Unterschied manifestiert. Erst ab dann spricht man von proportionalen Hazards. Das heißt, es gibt eine Anfangszeit, wo das eben nicht der Fall ist, und dann ist das über lange Zeit gegeben. Nun bloß noch einmal als Beispiel: Dieses mediane Überleben für den G-Benda-Arm kann man natürlich auch am unteren Ende des Konfidenzintervalls berechnen, dann kämen 2,5 Jahre heraus. Aber wichtig schien uns eigentlich zu sein: Es ist ein Bereich zwischen deutlich über zweieinhalb und wahrscheinlich um drei Jahre. Aber so ehrlich müssen wir sein: Beobachtet ist er noch nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Ich nehme an, das wird auch ein Moment sein, weshalb Sie oder die DGHO sagen, dass man momentan im Grunde eigentlich den echten Vorteil, den man manifestiert, erst bei einer weiteren Betrachtung sehen kann, oder?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist glaube ich, vielleicht ganz unglücklich, was ich jetzt sage, aber: Für uns ist es sowieso schwierig; wir haben die Daten nicht gesehen. Ich hänge jetzt hier im

luftleeren Raum; ich kenne die Daten nicht. Wenn Sie so einen klaren Unterschied sehen, dann gibt es zwei Erklärungen. Entweder ist Obinutuzumab mit Bendamustin so gut, oder der Bendamustin-mono-Arm ist so schlecht. Das heißt, wir müssen uns auch noch angucken, ob die Daten irgendwie vergleichbar sind mit anderen Bendamustin- oder ähnlichen Daten. Was wirklich ungewöhnlich ist, ist, dass wir bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die eigentlich lange leben, der Unterschied immer größer wird, das heißt, auch in dem schneller rezidivierenden Arm mit Bendamustin nicht aufgefangen wird durch Zweit- oder Drittlinientherapien. Das spricht alles nicht dagegen, dass das stimmen kann, aber deswegen hänge ich hier in der Luft. Man müsste sich wirklich andere Kurven angucken, und gucken, ob die vergleichbar sind. Nicht, dass der Unterschied deswegen so schön aussieht, weil der Benda-Arm ungewöhnlich schlecht läuft. Das heißt nicht, dass das so ist. Deswegen bin ich so kritisch gewesen und habe es in unserer Stellungnahme so ein bisschen vage ausgedrückt. Wir gehören auch sicher zu denen, die jetzt gefragt hätten nach einem zweiten Datenschnitt, weil es ungewöhnlich ist, dass der erste Datenschnitt keinen Unterschied gezeigt hat und dann kam er und wird jetzt immer größer. Also muss man sich Sorgen machen, warum die Bendamustinleute so schnell versterben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Herr Knoerzer, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Wörmann, ich bin bei Ihnen: Das ist unglücklich, dass Sie die Daten nicht haben. Unsere Erklärung ist die, dass diese 0,71, die wir zu Anfang gesehen haben, noch im Bereich dessen sind, wo die Kurven erst in diesen proportionalen Verlauf kommen. Und diese 0,62 in diesem Datenschnitt von der FDA und die 0,58, da würden wir sagen, das ist jetzt Unschärfe. Und jetzt sind wir in dem proportionalen Bereich. Jetzt kann ich nicht für OS sprechen. Ich weiß, für PFS haben wir es uns angeguckt mit dem Benda-Arm. Und da sieht der Benda-Arm eher günstiger aus als sonst.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Herr Rodewyk. – Herr Dünzinger, wollen Sie jetzt ergänzen?

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ja, ich wollte dazu noch etwas ergänzen. Herr Wörmann hat ja angesprochen, dass er es ungewöhnlich findet, dass der Bendamustin-Arm, der Monotherapiearm, so schlecht gelaufen ist. Er ist in der Betrachtung zumindest des progressionsfreien Überlebens besser gelaufen als die Zulassungsstudien für das Bendamustin, und zwar um etwa vier Monate. Da kam auch die Frage nach den Folgetherapien auf. In der Betrachtung der Folgetherapien, die diese Patienten erhalten haben, war das im Wesentlichen ausgewogen, insbesondere war die Rate an allogenen und autologen Stammzelltransplantationen gleich in beiden Armen, so dass wir jetzt derzeit auch nicht davon ausgehen, dass diese Patienten eine Untertherapie hatten in dem Bendamustin-Arm.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Autolog und allogene haben keinen Einfluss auf Gesamtüberleben beim follikulären Lymphom.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war eine markante Aussage. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe noch eine Frage an Professor Wörmann. Ich kann mich erinnern, dass es am Anfang geheißen hat: Bendamustin eigentlich nur einmal geben; die Leute sind ja vorbehandelt mit Rituximab und Bendamustin, denke ich einmal. Kann es damit zusammenhängen, dass möglicherweise das Bendamustin dann in der zweiten Gabe irgendwelche toxischen Probleme macht, von denen man am Anfang angenommen hat, dass sie häufiger kämen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will wirklich nicht zu spekulativ sein. Ja, es kann durchaus sein, dass die Thrombozytopenie, die typisch ist, noch ein bisschen schlimmer wird. Wirklich, ich bin in einem

schwierigen Bereich. Ich säe jetzt hier Zweifel, für die ich nicht wirklich Daten habe, weil ich die Daten auch selbst nicht gesehen habe. Nur, wenn ich mir die Daten angucke zur Interpretation, so bleibt trotzdem ein klarer Unterschied zugunsten. Das ist dort so ein bisschen ähnlich wie bei der letzten Anhörung: Bei diesen sehr langsam laufenden Lymphomen wie bei der CLL, bei diesen neuen Präparaten, ist es für jedes Präparat nach wenigen Jahren schwierig, einen Unterschied zu zeigen. Wenn man dann versuchen will, etwas zu zeigen, dann muss man sich eine High-Risk-Population nehmen. Und das scheint hier offensichtlich gelungen zu sein. Dass man wirklich die Rituximab-refraktären als besonders ungünstig identifiziert hat, das würde auch dem entsprechen, was wir Unmet Medical Need nennen würden. Also es gibt schon für diese Gruppe einen ungedeckten medizinischen Bedarf, der grundsätzlich auch bestätigt wird durch den relativ schlecht laufenden Bendamustin-Arm. Ich wollte mich nur zurückhalten, weil Frau Müller auch jetzt immer wieder danach fragte. Es fällt mir jetzt schwer, die Jahreszahl jetzt auch schon zu nehmen, obwohl die Daten eigentlich nicht da sind und ich den Vergleichsarm selbst auch noch nicht mit allen Daten gesehen habe. Also eine Erklärung hätte ich, aber es ist auch schon gut möglich, dass hier wirklich ungedeckter medizinischer Bedarf mit einer offensichtlich passenden Substanz behandelt wird.

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

Herr Dr. Rodewyk: Dann jetzt ein etwas anderes Thema: Die infusionsbedingten Probleme, sind die vergleichbar mit dem, was die Rituximabpatienten kennen, oder ist das etwas ganz anderes, was da jetzt kommt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die sind etwas intensiver. Das ist grundsätzlich die Erfahrung; das haben wir vor allem bei der CLL gelernt: Wir haben mehr Thrombozytopenien. Wahrscheinlich wegen der höheren Affinität gibt es mehr Zytokin-Release-Syndrome initial. Wir lernen aber, dass es wie bei uns auch ist; wir kommen damit zurecht. Weiterhin wird das komplett ambulant gegeben. Man muss offensichtlich etwas vorsichtiger sein, man muss mehr auf die Patienten achten. Aber diese insgesamt höhere Affinität und etwas höhere Effektivität des Antikörpers führt infusionsbedingt zu mehr Zytokin-Release-Syndromen, und zwar durch den frühen Zerfall, dem direkt zytotoxischen Effekt oder immunvermittelt zytotoxischen Effekt der Substanz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich würde da gerne eine Frage anschließen. Ihrer Stellungnahme, das heißt von der DGHO, habe ich entnommen, dass die Rate der schweren Nebenwirkungen durch die Kombination nicht gesteigert wird. Wie muss ich das interpretieren? Ist das jetzt positiv oder ist das negativ? Insgesamt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist positiv. Für diese Gruppe von Patienten, die intensiv vorbehandelt sind und eine schlechte Prognose haben, ist das ein Vorteil. Also wenn wir jetzt eine große Rate hätten von Zytokin-vermittelten Komplikationen, die zu stationären Aufenthalten geführt hätten, dann würden wir das hier viel kritischer sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Kulig?

Herr Dr. Kulig: Ja, ich habe noch eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Zu der Erfassung ist es in der Studie ja etwas unterschiedlich für die beiden Arme gelaufen, bzw. dann während der Studie durch ein Protokolladment geändert worden, angepasst worden. Also im ursprünglichen Protokoll, da es ja zwei unterschiedlich lange Arme sind, ist es einmal eine Induktionsphase für Bendamustin und Induktions- und Erhaltungstherapie im Obinutuzumab-Arm, da sind die unterschiedlich lange erfasst worden. Das wurde, wie gesagt, dann geändert, sodass auch im Vergleichsarm die länger erfasst

wurden über das Treatment-Ende hinaus. Es war aber so, dass diese Protokolländerung ja erst in Kraft trat, nachdem 150 der Patienten der Studie schon nach dem alten Protokoll, in dem diese Nebenwirkungen also nicht so lange erfasst wurden, behandelt wurden.

Sie haben jetzt in Ihren Stellungnahmen geschrieben, dass dies durch Spontanmeldung entsprechend hätte behoben werden können. Das ist uns noch nicht so einsichtig, denn eine Spontanerfassung ist ja doch etwas anderes als eine systematische Erfassung innerhalb einer Studie. Können Sie das mal bitte erläutern?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? Herr Knoerzer?

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Kulig, da haben Sie recht. Die Erfassung in der Studie und eine Spontanmeldung ist nicht das Gleiche. Deswegen haben wir der Bewertung des G-BA ja insofern zugestimmt, dass wir gesagt haben: Wenn es einen signifikanten Vorteil zugunsten von G-Benda gibt, ist das als gesichert anzusehen, weil das ja viel länger beobachtet wird. Den Fall gibt es. Wir haben nur beschrieben, dass es eben ein paar Kategorien von AEs oder UEs gibt, zum Beispiel alle AEs, die so häufig auftreten, dass sie bereits nach der Induktionsphase bei gleicher Beobachtung schon abgedeckt sind. Aber im Prinzip sind wir bei Ihnen. Es wurde ungleich erfasst, aber – wichtig! – zuungunsten von Verum.

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

Frau Dr. Müller: Ja, da hätte ich auch noch einmal eine Nachfrage zu diesem Punkt, zu Ihrer Einlassung in der Stellungnahme, dass es eine Verzerrung zuungunsten von Obinutuzumab bei der Safety gegeben hätte, insbesondere bei den infusionsbedingten Reaktionen. Jetzt ist meine Frage: Sie haben hier ja ein offenes Studiendesign gewählt gehabt. Meine Frage ist a), warum haben Sie das gemacht und wie sehen Sie da vor diesem Hintergrund – da gibt es ja auch möglich Verzerrungen bei Safety, Morbidität, Lebensqualität – wie sehen Sie das in diesem Zusammenhang? In welche Richtung könnte die gehen und warum haben Sie dieses Design gewählt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer, Sie müssen Ihr Geld heute richtig verdienen hier.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Leider wahr!

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Sie sind an der Reihe.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Da haben Sie recht, ein offenes Studiendesign hat per se Nachteile gegenüber einem verblindeten. Aber ich fange einmal mit einem prinzipiellen Werbeblock an: Das RCT ist ein Randomised Controlled Trial, und das ist ja das Entscheidende, was wir bei denen tun müssen, um größere Verzerrungen so weit möglich zu verhindern. Das haben wir jetzt in einer kleinen Indikation auch gemacht, aber ich bin völlig bei Ihnen: Speziell in Situationen, wo der Patient nach seiner Sicht auf die Dinge gefragt wird, wie bei PROs, also Fragebögen, da ist es natürlich immer schwierig mit einem offenen Design. Das ist sicher auch mit ein Grund von mir jetzt, dass wir den EQ-5D-VAS eben nicht ganz so in den Vordergrund gespielt haben. Bei den AEs, da ist es immer so eine Einschätzungsfrage, da gibt es bestimmt welche, bei denen es Verzerrungspotenzial gibt. Aber es gibt eben leider auch andere, ich sage einmal, UEs mit Todesfolge. Da ist es ja dann so, dass wahrscheinlich kein – wie soll ich sagen? – Einfluss durch die Kenntnis der Therapie ist.

Jetzt zu der Frage: Warum haben wir das so gemacht? Es ist ja in Onko ganz oft so, dass es eben spezifische Nebenwirkungen für ein Produkt gibt. Man versucht, dem Vergleichsarm, der quasi dann

eine Double-dum, also eine Verblindungstherapie bekommen müsste, das zu ersparen, weil die Annahme die ist, dass der Investigator um das Nebenwirkungsprofil weiß und deswegen sehr schnell die Studie ohnehin entblinden könnte. Das steckt dahinter.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer, ich schließe eine Frage an. Ich weiß nicht, ob Sie das beantworten können. Sind noch irgendwelche Studien in der Pipeline, die in absehbarer Zeit dann kommen, oder wie sieht das aus? – Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Derzeit ist eine Studie bei uns in der Bearbeitung in der First-Line FL mit Gazyvaro.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Und sie kommt wann, wie, wo?

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Wir denken, dass es im nächsten Jahr kommt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber nicht das Ergebnis. Da stimmt leider meine unhöfliche Antwort von vorhin. Bei der Erstlinientherapie wird man auf ein Ergebnis Jahre warten müssen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich jetzt wieder zu meiner Lebenserwartung äußern?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie nicht nachtragend sind. In der Erstlinientherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom rechnen wir mit progressionsfreiem Überleben von im Median bis zu fünf Jahren. Also entsprechend lange müssen die Studien laufen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke für den Hinweis. Gibt es weitere Fragen? – Herr Mayer hat sich gemeldet. Dann noch einmal Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch zwei Fragen, die erste bezüglich dieses Datenschnitts zum Overall Survival. Der nächste, sage ich jetzt einmal, a priori definierte Datenschnitt nach dem 1. Mai ist aber letztendlich der finale, der nach 226 Events. Sehe ich das richtig? Also dieser Datenschnitt, der ja durch pUs getriggert war, durch – Entschuldigung – durch Investigatoren getriggert war, der war ja willkürlich, sage ich einmal. Aber der nächste, letztendlich a priori definierte, war der nach 226 Events. Das war die erste Frage.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also ich fange einmal damit an: Ja, der Datenschnitt, der jetzt geliefert wurde vom 1. April, der war nicht geplant. Es gibt im strengen Sinne für diese Studie keinen finalen Datenschnitt mehr, weil das Testverfahren an Best Overall Response abgebrochen hat. Das heißt, wir sind in einem beobachtenden Teil. Warum wir so die OS-Ergebnisse eben trotzdem mit gutem Gewissen interpretieren können, ist ja, dass an der Studie nichts verändert wurde. Es gibt genau zwei Patienten, die ein Cross-over gemacht haben. Wir haben das gar nicht. Das heißt, die Ergebnisse bleiben belastbar. Aber einen finalen Datenschnitt kann man in dem Sinne nicht mehr machen. Ich gebe Ihnen insofern recht: Dieser Datenschnitt mit den 226 Events, das war der ursprünglich geplante. Aber noch einmal: Der war geplant, als man gedacht hat, dass der Behandlungsunterschied sehr, viel kleiner ist. Beantwortet das Ihre Frage, oder nicht ganz?

Herr Dr. Mayer: Eher so halb. Ich kenne es einfach aus anderen Studien oder Anwendungsgebieten, dass man warten muss, bis gewisse Eventdaten einfach von der Gesamtpopulation da sind. da ist ja

dann schon eigentlich eine willkürliche Auswahl: Wir nehmen ja den Zeitpunkt A, B oder C doch willkürlich. Das heißt, und da kann das ja auch, auch wenn Sie sagen, wenn die Kaplan-Meier-Kurven parallel verlaufen, ist das erst einmal so anzunehmen, aber trotzdem ja nicht bewiesen, erst einmal bis eine gewisse Eventzahl erreicht ist. Von daher ist dann doch normalerweise eine a priori definierte finale Aussage im Overall-Survival meines Wissens immer gegeben, oder ist zumindest postuliert.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Ich habe eine kurze Ergänzung zu dem „willkürlich“, was Sie ansprachen. Also der aktuelle Datenschnitt vom 1. April 2016, dieser Zeitpunkt wurde nicht willkürlich gewählt. Er war zwar nicht a priori geplant, allerdings sind diese 30 Monate Behandlungsdauer ein prognostischer Zeitpunkt, der sich in anderen Studien gezeigt hat, und deswegen haben die Investigatoren diesen Zeitpunkt vorgeschlagen, um die Ergebnisse noch einmal anzuschauen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ergänzung, Herr Knoerzer?

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich habe noch eine methodische Ergänzung. Also, Sie haben natürlich recht, natürlich wird man weiter OS-Daten auslesen. Aber was ich versucht habe, zu sagen, ist: Da kommt kein Datenschnitt mehr, der mehr Evidenz hat als der jetzige. Man kann auf diese 226 Events warten, das wird man wahrscheinlich auch tun „for formal correctness“, sage ich jetzt einmal. Aber mehr Evidenz wird er nicht mehr haben. Wie gesagt, das Testverfahren ist ja beendet, also das statistische Testverfahren. Man wird das machen, aber vernünftigerweise wäre kein anderes Ergebnis zu erwarten, mit Ausnahme dessen, dass das Konfidenzintervall immer kürzer wird.

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

Herr Dr. Mayer: Ja, das muss ich jetzt erst einmal so hinnehmen. Da werde ich mich noch einmal schlau machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es ist, wie es ist.

Herr Dr. Mayer: Nein, nein, das ist jetzt hier abgeschlossen an dieser Stelle. Ich hätte aber noch eine zweite Frage, noch einmal zum Vergleichsarm Bendamustin und der auch ein bisschen von Herrn Wörmann in den Raum gestellten Frage: Ist hier Bendamustin „so schlecht gewesen?“ Auch eine Frage an Herrn Wörmann dann gleich: Wie weit sehen Sie hier die Abänderung der Fachinfo-konformen Dosierung von alle drei Wochen Bendamustin einzusetzen im Gegensatz zu hier, alle vier Wochen einzusetzen, als eine relevante Änderung letztendlich des Dosierungsregimes?

Das ist Frage eins und eine zweite ist auch die wegen der Dauer. Hier wurden ja sechs Zyklen vorgegeben. Es gab die Zulassungsstudie von Bendamustin, die letztendlich da Wahlfreiheit gehabt hat. Da wurden, glaube ich, bis zu neun Zyklen gegeben. Zwar im Median auch nur fünf, aber zumindest war die Möglichkeit da, länger zu dosieren. Hier war ja auch das progressionsfreie Überleben jetzt in der Studie, glaube ich, im Bendamustin-Arm bei Dreizehn Komma irgendetwas Monaten. Das heißt, der Progress ist da auch im Median spät eingetreten. Da hätte ja nichts dagegen gesprochen, hier Bendamustin bis zur Verträglichkeit oder im Progress weiter zu dosieren. Warum sind jetzt hier genau diese sechs Zyklen, die in der Fachinformation auch nicht begrenzend eigentlich festgehalten sind?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben recht, wir würden das normalerweise nach sechs Zyklen nicht begrenzen. Andererseits war das vorhin schon als Frage von Ihnen da. Die Antwort lautet, dass wir schon ein Problem mit kumulativer Toxizität unter Bendamustin haben. Das heißt, es gibt schon eine relativ große Gruppe von Patienten, die entsprechend vorbehandelt sind, die es nicht aushalten, weil die Hämatotoxizität begrenzend ist; das heißt, was ich vorhin kurz nebenbei sagte, dass die Thrombozytopenie bei diesen Patienten begrenzend ist, insofern ist ein Vier-Wochen-Intervall nach

follikulären Rezidiven sinnvoll; allerdings würden wir bei Patienten, die es gut tolerieren, die eine gute Reserve haben, über sechs Zyklen hinaus behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: War nicht auch die Zulassungsstudie, die in der Fachinformation genannten Studien von Bendamustin auch bei rituximabrefraktären Patienten, das heißt, also auch bei frühen letztendlich ja, Relapsen, das heißt also, war die Population so anders, die zur Fachinformationsdosierung von Gazyvaro geführt hat?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da müsste ich mich noch einmal belesen. Nach meinem Wissen sind die ersten Studien vor der Rituximab-Ära gelaufen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Bendamustin kennen wir ja schon seit relativ vielen Jahren und die Studien in Deutschland und eine von Leipzig aus sind in den 90er Jahren gelaufen. Das ist vor der Rituximab-Ära gewesen. Da dürfen Sie mich belehren, wenn es eine andere Studie gibt, aber Bendamustin ist ja ungefähr 40 Jahre alt und es ist nicht primär entwickelt worden bei Rituximabrefraktärität.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Also ich habe jetzt eine Studie gefunden von Friedberg, die letztendlich Bendamustin bei rituximabrefraktären Patienten untersucht hat, die auch in der Fachinformation zitiert wird und wo eben dieses Alle-drei-Wochen-Schema angewandt worden ist. Also mir ist natürlich jetzt auch nicht bekannt, wie jetzt dieses Drei-Wochen-Schema in die Fachinformation hineinkam, aber ich hätte jetzt gedacht, es müsste eine dieser beiden Studien gewesen sein, die alle diese Drei-Wochen-Daten geliefert haben, und die ist von 2008, also da gab es rituximabrefraktäre Patienten bereits.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wörmann, DGHO. Diese Studie muss ich noch einmal nachholen, ich kann ich Ihnen kurz eine Mail dazu schreiben, ob ich es für eine valide Einschränkung halte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Will sich jemand von der Roche Pharma dazu äußern? Herr Dünzinger, Sie hatten sich eben dazu gemeldet und jetzt Frau Hoffmann. Ich weiß nicht, wer das Wort ergreifen will? – Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Ich würde gerne kurz auf die Zyklenzahl eingehen und auf die Dosierung, die wir gewählt haben. In der Studie war das nicht prinzipiell, sage ich mal, eine Erfindung von Roche, in Anführungszeichen, sondern diese Dosierung basiert auf einem Konsens internationaler Experten, die eben diese Dosierung und auch die Zyklenlänge so vorsehen; auch die FDA hat sich das für die Studie so gewünscht, und deswegen wurde es so angewendet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, wichtiger Hinweis. Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller, Sie haben sich noch einmal gemeldet?

Frau Dr. Müller: Ja, ich habe jetzt noch eine Frage an die DGHO, die mehr in die klinische Richtung geht oder in das Therapiegebiet insgesamt. Wie sehen Sie eigentlich aus klinischer Sicht den Stellenwert von diesem Obinutuzumab add-on Bendamustin für diese Patientengruppe im Vergleich zu anderen möglichen Therapieoptionen? Sie haben ja hier ein Medical Need oder etwas in der Richtung oder einen medizinischen Bedarf auch formuliert. – Ja, genau. Welche Rolle spielt die Bendamustin-Monotherapie insbesondere in Bezug auf die Nebenwirkungen in der Praxis für diese Patienten?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt zurzeit zwei Alternativen. Das eine ist Lenalidomid, dazu gibt es eine Studie, und die zweite Studie ist zu Idelalisib. Idelalisib ist hier auch besprochen worden schon, allerdings mit einer Phase-II-Studie. Da laufen noch Phase-III-Studien, allerdings auch mit Kombinationen, Chemotherapien, und die Lenalidomid-Studie setzt das Lenalidomid auch ein. Bendamustin ist heute nicht mehr das, was wir bei Rituximabrefraktären als Zweitlinie einsetzen würden; wir würden in den Kinase-Inhibitor oder in Lenalidomid hineingehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? Ich schaue einmal in die Runde. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Eine Frage an die Firma Roche. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass ein signifikanter Unterschied für schwerwiegende IRR entgegen der Darstellung in der Nutzenbewertung nicht vorliegt. Können Sie das noch einmal erklären? Plausibel ist das ja eigentlich nicht.

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

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Es ist so, dass der Unterschied zwar numerisch suggeriert wird, aber jedoch nicht statistisch signifikant war, weder in der Betrachtung der Induktionsphase noch in der Betrachtung der gesamten Studiendauer. Die schweren infusionsbedingten Reaktionen sind aufgetreten in der Induktion. Habe ich Sie da richtig verstanden? – Das war die Frage?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp, Frage beantwortet? – Okay, gut. Noch weitere Fragen? Ich schaue in die Runde. – Keine. Okay, dann können wir die Anhörung schließen. Herr Flückiger, ich weiß nicht, wieweit Sie jetzt schon den Ritus kennen hier, aber der pU hat immer die Gelegenheit, noch ein letztes Wort an das Gremium zu richten. Sie hätten diese Gelegenheit jetzt auch.

Herr Dr. Flückiger (Roche): Herzlichen Dank, Herr Dr. Vöcking. Herzlichen Dank auch für die interessante Diskussion, die wir gerade mit Ihnen führen durften. An dieser Stelle bleibt mir eigentlich nur, noch einmal zusammenfassend die Punkte hervorzuheben, die aus unserer Sicht relevant sind für G-Benda. Zum einen der Aspekt der Sicherheit: Wir sehen in beiden Armen vergleichbare Sicherheit, obwohl der G-Benda-Arm zuungunsten vom Benda-Arm verzerrt ist. Außerdem sehen wir auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Vergleichbarkeit in den beiden Armen. Hinsichtlich der beiden Aspekte Sicherheit und Lebensqualität im Lichte der Effektivität, die wir gesehen haben, auch wenn wir hier Diskussionen geführt haben über die Berechnung dieser 3,2 Jahre, sind wir doch der Meinung, dass diese hocheffektive Therapie bei einer guten Sicherheit und bei Erhalt einer hohen Lebensqualität durchaus einen hohen Mehrwert in die Therapie für diese Patienten bringt. Insgesamt entspricht dies für uns für G-Benda in diesem Anwendungsgebiet einem bisher nicht gezeigten Mehrwert im Sinne der Therapie und deswegen auch durchaus einem beträchtlichen Zusatznutzen. – Herzlichen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Flückiger. – Sie können davon ausgehen: Alles wird jetzt noch einmal reflektiert, was wir heute hier in der Runde gesehen und gehört haben. Schönen Dank jedenfalls für die Teilnahme und Anhörung. Ich kann sie damit ganz offiziell schließen. Sie ist damit beendet. Ich bedanke mich für die Anwesenheit, für die Beiträge insbesondere von Herrn Knoerzer, der sich jetzt wieder etwas gelassen in den Sessel setzen kann. Schönen Dank. Ich schließe die Sitzung.

Ende der Anhörung: 13.43 Uhr