

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Brentuximab Vedotin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Dezember 2016
von 10.00 Uhr bis 10.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Braun

Frau Kucka

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Hahn

Frau Knierim

Frau Nicht

Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen 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 Levin

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren nach § 35a SGB V zur Bewertung von Brentuximab. Wir haben es mit einer Orphan zu tun, und deshalb ist Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. November 2016, die Ihnen ja allen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Takeda, dann Herr Professor Engert, dann Medac, dann BMS, dann die DGHO und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für BMS ist Frau Kucka da – ja –, Herr Dr. Braun kommt verspätet, für die DGHO Herr Professor Wörmann; ich hoffe, Sie hatten einen guten Rückflug aus San Diego. Die Onkologische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland ist gefährdet, weil alle in San Diego herumlümmeln. – Ja, das ist schwierig. Dann haben wir Herrn Erdmann für Medac – auch da –, dann für Takeda Herrn Hahn, dann Frau Knierim – ja –, Frau Nicht – auch da –, Frau Dr. Rancea – ja – und für den vfa Herrn Dr. Rasch und Herrn Levin – jawohl, beide da. Damit haben wir auch alle aufgerufen.

Kurzer Hinweis zum Ablauf: Wir führen wie üblich Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen, entsendende Institution bzw. das Unternehmen nennen.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einem einführenden Statement geben. Für uns wäre wichtig, dass wir heute über die Fragestellung diskutieren: Patientenrelevanz der Endpunkte Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung und progressionsfreies Überleben im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dann sollten wir uns über die unerwünschten Ereignisse – da insbesondere über die Polyneuropathien –, und dann über die Frage unterhalten, ob die Risikofaktoren hinreichend etabliert sind, um Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv in der klinischen Praxis zu identifizieren. Selbstverständlich können wir und sollten wir auch über alle anderen Fragen, die aus Ihrer Sicht relevant sind, hier sprechen. Dann würde ich vorschlagen, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer beginnt. Wer macht das? – Frau Nicht, bitte schön.

Frau Nicht (Takeda): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank, dass wir heute hier noch einmal die Möglichkeit haben, zum Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin Stellung zu nehmen. Es wäre wichtig gewesen, glaube ich, die behandelnden Ärzte zu hören. Aus diesem Grund finden auch wir es sehr schade, dass die Anhörung heute einfach mit dem wichtigsten Hämatonkologen-Kongress, dem ASH in San Diego, zusammenfällt und wir auf diese Expertise heute verzichten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der ASH wollte aber seinen Kongress nicht verlegen.

Frau Nicht (Takeda): Wie bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der ASH wollte nicht verlegen und wir haben gesetzliche Fristen.

Frau Nicht (Takeda): Dann müssen Sie Ihr Stakeholdermanagement besser betreiben. Okay. Dann erlauben Sie mir kurz, das Takeda-Team vorzustellen. Einmal Herr Hahn: Herr Hahn ist Biostatistiker

und Mathematiker und ist verantwortlich für alle Analysen und Auswertungen im Nutzendossier. Michaela Rancea ist Gesundheitsökonomin und verantwortlich für das vorliegende Dossier. Julia Knierim ist ebenfalls Gesundheitsökonomin, leitet bei Takeda den Bereich HTA, und ich bin Sylvia Nicht, ich bin Juristin von Hause aus und leite die Abteilung Market Access bei Takeda. Wir sprechen heute über Brentuximab Vedotin. Wie Sie wissen, ist Brentuximab Vedotin bereits seit 2012 für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hotchkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation zugelassen, beziehungsweise nach zwei vorangegangenen Therapien, wenn die autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt. Zum Zeitpunkt der ersten Bewertung, 2013, und auch noch heute ist Brentuximab Vedotin in dieser Indikation und in diesem Bereich die effektivste Monotherapie. Im letzten Jahr wurde dann die Fünf-Jahres-Überlebensrate präsentiert, die bei 41 Prozent liegt. Dabei befinden sich 13 Prozent der Studienpopulation für diese damalige Indikation immer noch in kompletter Remission und können als geheilt gelten. Mit dem Wirkstoff wurde daher in einem zuvor palliativen Setting ein kuratives Therapieziel erreicht.

Heute geht es nun um die Indikationserweiterung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+-Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation, die ein erhöhtes Risiko für einen Progress oder für ein Rezidiv aufweisen. Genauer gesagt sprechen wir über circa 48 Patienten in Deutschland im Jahr, die zumeist sehr, sehr jung sind, im Durchschnitt 35 Jahre alt, im arbeitsfähigen Alter und oftmals wahrscheinlich gerade eine Familie gegründet haben.

Obwohl das Hodgkin-Lymphom, wie Sie wissen, zu den relativ gut behandelbaren Krebserkrankungen des lymphatischen Systems zählt, ist die Prognose für Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären Erkrankung sehr, sehr schlecht. Während nach der Erstbehandlung die Rezidivrate 10 bis 20 Prozent beträgt, erleidet etwa jeder zweite Patient nach einer autologen Stammzelltransplantation einen weiteren Rückfall. Für diese Patienten verschlechtert sich die Prognose dramatisch. Ab dem Progress ist die mediane Lebenserwartung 1,3 Jahre und die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt weniger als 20 Prozent. Die rasche und hohe Rezidivrate nach einer autologen Stammzelltransplantation torpediert somit die kurative Behandlungsintention der autologen Stammzelltransplantation. Wie gesagt, sind die Patienten sehr, sehr jung und im arbeitsfähigen Alter, sodass das Ergebnis der Stammzelltransplantation optimiert und das kurative Behandlungsziel der ASCT, wenn irgend möglich, stabilisiert und konsolidiert werden sollte. Zu diesem Zweck wird nun die starke Effektivität von Brentuximab Vedotin in der Ursprungsindikation für rezidivierte und refraktäre Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation vorverlagert auf Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen Progress oder ein Rezidiv haben; so wird sie auch schon in internationalen Leitlinien empfohlen. Doch die wichtige Frage – Sie haben es vorhin angemerkt – ist: Wie definiert man nun die Patienten, die ein erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation haben?

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse von Martinez et al. belegen, dass weniger die Qualität, sondern mehr die Quantität der Risikofaktoren einen Einfluss auf das PFS der Patienten hat. Auch in der retrospektiven Studie der German Hodgkin Study Group zeigte sich, dass Patienten mit einer Anzahl von durchschnittlich 2,7 Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für einen Progress oder Rezidiv nach einer ASCT haben. Auf Anforderung der EMA wurde daher dann eine Post-hoc-Analyse durchgeführt und festgestellt, dass Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren besonders von einer Konsolidierung nach der autologen Stammzelltransplantation profitieren. Dementsprechend wurde dies dann seitens der EMA auch im Label berücksichtigt. Dort steht ja gerade nicht, dass es sich um Patienten mit einem Risikofaktor handelt, sondern dort steht: Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Progress oder ein Rezidiv. In diesem Abschnitt wird dann auf 5.1 der Fachinformation verwiesen, wo sodann explizit

ausgeführt wird, dass Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren profitieren, und Patienten mit einem Risikofaktor nicht. Das ist explizit dargestellt, und darauf wird auch im Anwendungsgebiet verwiesen.

Letztlich ist das IQWiG dem in seiner Bewertung gefolgt. Der G-BA hat dann noch einmal darum gebeten, dass wir für diese klinische Rationale auch die statistische Absicherung noch nachreichen, und das haben wir dann im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens getan und den Nachweis einer Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren erbracht und nachgereicht.

Abschließend erlauben Sie mir noch ein Wort zum Overall Survival. Wie Sie wissen, ist die AETHERA-Studie die erste randomisierte doppelverblindete kontrollierte Studie in diesem therapeutischen Bereich. In diesem Anwendungsgebiet gibt es keine alternativen Therapien, und somit wurde in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde als Vergleichstherapie Placebo plus Best Supportive Care bestimmt. Aus ethischen Gründen war dieses Design nur vertretbar, weil man den Patienten dann erlaubt hat, nach einem Progress in dem Placebo-Arm hinterher Brentuximab Vedotin zu erhalten. Ich glaube, es waren 85 Prozent der Patienten, die quasi nach Placebo, wenn sie da einen Progress erlitten haben, Brentuximab Vedotin erhalten haben, und damit ist ganz klar, dass die Bestimmung des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben erschwert wird. Wie Sie wissen, erwarten wir die finale Analyse in 2020.

Mit diesen Worten bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit; wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank, Frau Nicht. – Ich schaue in die Runde. Fragen bitte. – Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Ich habe einige Fragen gerade zu dem letzteren Punkt bezüglich der Risikofaktoren. Da würde ich gerne noch einmal ein bisschen erläutern haben, wie Sie zu diesem – ich bezeichne es jetzt einmal als Risikofaktorenmodell – mit den fünf Risikofaktoren kommen, denn als Einschlusskriterien für erhöhtes Risiko hatten Sie drei Faktoren in die Studie gewählt, zum Beispiel keine B-Symptome – dazu habe ich später noch einmal eine Frage –, die aber später in dem Fünf-Risikofaktorenmodell dabei sind. Es ist ja eigentlich irrational, dass man eine stratifizierte Randomisierung macht, weil man denkt, dass unterschiedliche Effekte in diesen Subgruppen hinsichtlich vielleicht erhöhter Risiken auch für den Krankheitsfortschritt eintreten. Da haben Sie dann nur zwei Faktoren gewählt als Stratifikation, wobei auch einer der Faktoren gar nicht in diesen Einschlussfaktoren für die erhöhten Risiken vorkommt; und später haben Sie dann post-hoc dieses Risikofaktorenmodell von fünf Risikofaktoren gewählt, die, wie gesagt, nicht eins zu eins diesen Einschlussfaktoren und diesen wiederum unterschiedlichen Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung entsprechen. Von daher dazu Fragen:

Wie haben Sie denn letztendlich, weil Sie post-hoc fünf Risikofaktoren gewählt haben, diese Kombination ermittelt? Sind das gleichwertige Risikofaktoren, also haben die eine gleich hohe Wahrscheinlichkeit für das Fortschreiten einer Krankheit, für das Risiko, oder sind die unterschiedlich? Wie gesagt, warum haben Sie dann zum Beispiel die B-Symptome mit dazu genommen? Haben Sie diese Risikofaktoren in einer unabhängigen Studie evaluiert, um auf diese zu kommen? Also letztendlich ist für uns die Auswahl der Risikofaktoren, die Wertigkeit, und wieso jetzt gerade die für ein erhöhtes Risiko sprechen, nicht nachvollziehbar gewesen. Diese Fragen stelle ich auch vor dem Hintergrund, dass die EMA ja die Zulassung nicht eingeschränkt hat; es ist ja für alle Patienten mit einem Risiko zugelassen im Anwendungsgebiet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kulig. Wer macht das? – Frau Dr. Rancea.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Vielen Dank für die Frage. Der Hintergrund der Auswahl der Risikofaktoren ist zunächst ein Gespräch, zu dem sich Fachexperten, Hämatonkologen mit Takeda zusammengesetzt und beraten haben, welche Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs und einer refraktären Erkrankung nach autologer Stammzelltransplantation beeinflussen könnten. In diesem Fachgespräch haben eben die klinischen Experten die drei Einschlusskriterien, und zwar Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, refraktäre Erkrankungen nach Erstlinientherapie und Extranodalbefall im Rezidiv, definiert. Im Rahmen der Patientenerfassung und der Krankheitsmerkmale, Krankheitscharakteristika wurden natürlich auch weitere Faktoren erfasst und zusammengefasst. Im Rahmen der Zulassung der Studie wurde anschließend von der EMA erhöhtes Risiko mit mehreren Risikofaktoren angefordert. Diese fünf Risikofaktoren wurden eben erfasst, um den Ansprüchen der EMA zu genügen. Teilweise wurden weitere Daten eingereicht für sowieso erhöhtes Risiko mit größer gleich zwei Risikofaktoren, aber auch größer gleich drei Risikofaktoren, und auch Daten für Patienten mit nur einem Risikofaktor. Die EMA selber hat ja das Label definiert „mit erhöhtem Risiko“ mit Verweis auf Abschnitt 5.1, in dem Patienten mit Vorliegen von nur einem Risikofaktor keinen Vorteil im Sinne von PFS und OS bisher zeigen konnten, weil die Ereignisse sehr gering waren und die Patientenzahlen ebenfalls sehr gering waren. Es hat sich jedoch gezeigt, nicht nur bei unserer Studie, sondern auch bei anderen Studien, dass die Wichtigkeit der Risikofaktoren identisch ist. Es gibt also keinen Risikofaktor, der ein größeres Risiko für ein Relapse oder für eine refraktäre Erkrankung hat im Gegensatz zu anderen Risikofaktoren. Es zeigt sich nur, dass ein erhöhtes Risiko dann vorliegt, wenn mindestens zwei Risikofaktoren gegeben sind. Das ist nicht nur hier der Fall, sondern das wurde auch in diversen anderen einarmigen Studien gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kulig.

Herr Kulig: Nachfrage: Wie kam es dann zu der etwas anderen Wahl? Sie sagten ja, Sie haben ein Expertengremium, wenn ich Sie richtig verstanden habe, vor Studienbeginn befragt, um die Einschlusskriterien festzulegen für das erhöhte Risiko. Wie kam es dann zu der Auswahl der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung, die ja nicht diesen Faktoren entsprechen? Warum sind die anders gewählt, wenn man vorher im Expertenkreis gesagt hat: Ja, das sind offensichtlich Risikofaktoren, wo sich was tut oder was anderes abbildet.

Dann noch eine zweite Frage zu der Wahl des Fünf-Risikofaktorenmodells: Wie haben Sie diese Faktoren, also diese fünf, ermittelt? Warum haben Sie jetzt zum Beispiel da die B-Symptome mit aufgenommen? Sind die wirklich so gleichartig, dass man, egal wie die Risikofaktoren verteilt sind, jetzt zu diesen Ergebnissen kommt? Wie ist es mit der Wertigkeit – B-Symptome treten ja zum Beispiel auch nicht bei allen Patienten auf –, sind diese Faktoren wirklich gleichwertig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Rancea.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Das ist wirklich nach Expertenmeinung von Onkologen definiert worden. Nachträglich wurde ja unter anderem – darauf wollen Sie vielleicht auch hinaus – PET mit erfasst. Jedoch ist das nicht als Risikofaktor damals definiert worden, weil der wissenschaftliche Fortschritt noch nicht so weit war. Es wird ja heutzutage noch immer nicht von der Krankenkasse übernommen, und damals war der Fortschritt eben noch nicht so weit, als dass man das hätte nehmen können unter anderem. Ich glaube, das war 2009, und es hat sich einfach weiterentwickelt. Man lernt ja aus Studien, aus der Patientenerfahrung, und daher sind diese Risikofaktoren definiert worden. Wir haben

ja in Modul 3 auch noch viele weitere Risikofaktoren dargestellt, und es herrscht international kein Konsens darüber, welche Risikofaktoren für einen Rückfall definiert werden. Es gibt eine große Anzahl an Risikofaktoren, aber diese drei wurden ausgesucht und anschließend noch weitere post-hoc analysiert auf Nachfragen der EMA; aber es war damals eben der medizinische Stand und der Input, den wir bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Kulig?

Herr Kulig: Vielleicht können wir das später noch einmal diskutieren. Also mich würde es natürlich auch interessieren, von Herrn Wörmann vom klinischen Standpunkt noch etwas über die B-Symptome zu hören. Es wäre auch noch eine Frage gewesen, was die im Hinblick auf Therapieentscheidung für eine Rolle spielen. Wird dann, wenn die sehr ausgeprägt sind, therapiert? Also das wären dann auch noch einmal Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann könnten Sie vielleicht auch kurz Ihre Einschätzung generell noch einmal darstellen, Herr Professor Wörmann. Die DGHO sieht ja eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS und führt aus, dass die Überlebenszeit suggerieren könnte, dass Brentuximab mit gleicher Langzeitwirkung in der frühen Konsolidierung oder im manifesten Rezidiv eingesetzt werden könne. Sie verweisen dann aber auf die sehr häufige Nebenwirkung der peripheren Neuropathie, die bei 23 Prozent der Patienten zum Therapieabbruch geführt habe und deshalb sagen Sie: Angesichts der häufigen und belastenden Nebenwirkung der peripheren Neuropathie kann bei der Mehrzahl der Patienten ein Einsatz von Brentuximab im manifesten Rezidiv vorgesehen werden und sollte vorgezogen werden, aber nicht bei, ich sage einmal in Anführungszeichen normalem Rezidivrisiko. Vielleicht könnten Sie das dann auch sofort einflechten. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, vielen Dank. Vielleicht der erste Punkt zur Einordnung: Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe ist ja weltweit eine der führenden Hodgkin-Gruppen, und das Besondere ist, dass sie seit über 20 Jahren für die Erstmanifestation eine sehr differenzierte Stadieneinteilung in drei Gruppen gemacht hat. Da kommt B-Symptomatik rein, mediastinaler Befall, das wird retrospektiv validiert, und das sind dann in prospektiven Studien validierte Parameter, die prädiktiv sind. So werden die in drei Gruppen inzwischen aufgeteilt; das haben wir auch bei allen Diskussionen, für das Rezidiv nicht. Wir haben eine Reihe von Parametern, aber wir haben jetzt nicht eine so einheitliche und international akzeptierte Klassifikation wie für die Erstmanifestation der Patienten; das macht es jetzt ein bisschen schwierig.

Ich sehe natürlich, dass, wenn man mehr Risikofaktoren herausnimmt, die Unterschiede deutlich größer sind. Aber da ist eben ein weicher Parameter drin, weil der Ausfall dieser Parameter – das betrifft auch, Herr Kulig, was Sie sagen mit der B-Symptomatik – ein prognostisch relevanter Faktor ist, aber bisher nicht prädiktiv, sodass wir ihn bisher nicht eingesetzt haben. Obendrein wird ja in Deutschland durchaus schon bei einer Reihe von Patienten auch in klinischen Studien in Uni-Kliniken PET eingesetzt. Es scheint schon so zu sein, dass die Patienten, die noch leuchten nach der autologen Transplantation, noch aktive Tumormasse haben, mehr davon profitieren. Aber das ist alles retrospektive Analyse. Insofern haben wir schon vier, fünf Parameter, die man einsetzen kann.

Die kritische Frage, die wir unter uns gestellt haben, – das ist auch unabhängig davon, ob die Hodgkin-Experten jetzt hier sind, das haben wir jetzt schon unter uns diskutiert –: Wir lassen zurzeit die Patienten entscheiden. Wenn Patienten mehrere Risikofaktoren haben, lassen wir die Patienten

entscheiden, ob sie zur Konsolidierung Brentuximab Vedotin haben wollen, diskutieren mit denen und reden auch über die Neuropathie. Wenn sie aufritt, hören wir auf. Die Alternative ist eben, dass man es so lässt, weil wir ungefähr die Hälfte nach autologer Transplantation heilen; die sind langfristig rezidivfrei, und wir geben es dann im Rezidiv. Auch merken wir, dass das völlig patientenabhängig ist und ein bisschen unwissenschaftlich ist. Sie merken ja, wir haben das noch nie in der Gruppe diskutiert, einer Altersgruppe von 32 im Median. Es ist völlig unterschiedlich: Es gibt relativ viele Patienten, die hoch ängstlich sind, die ein Rezidiv haben, – was Sie sagen, Familienplanung –, und sich lieber konsolidieren lassen, wenn sie zwei, drei Risikofaktoren haben. Es gibt andere, die haben die Nase von uns voll und sagen: Wir lassen es darauf ankommen und nehmen dann im Rezidiv die Therapie. Da wir ja nun gesehen haben, dass bei 85 Prozent Cross-over zurzeit die Survival-Daten identisch sind, sind wir zurzeit nicht der Meinung, dass man es allen Patienten empfehlen muss. Wenn Survival-Daten für die frühe Therapie mit Brentuximab herauskämen, würden wir sagen: Man muss es behandeln. Im Moment sagen wir, es macht bisher noch keinen Unterschied, also wir machen keinen Fehler, wenn wir es den Patienten nicht ganz am Anfang anbieten, sondern sagen ihnen, sie könnten auch später damit behandelt werden. Deswegen ist die Empfehlung zurzeit, dass es Patientenmeinung ist.

Also wir merken übers Land, dass es eine ziemlich bunte Landschaft ist. Also bei uns an der Charité machen wir es exakt so, wie ich es gerade gesagt habe: Ich weiß, dass das Tumorzentrum Essen, das sehr viele Patienten hat, es so macht, und die Kölner machen das auch so. Also wir lassen zurzeit Patienten entscheiden. Wir haben eine Reihe von Patienten, die sich frühzeitig konsolidieren lassen, und dann nehmen wir eher zwei Risikofaktoren. Wir nehmen aber auch völlig unwissenschaftlich PET dazu, wenn noch einer leuchtet, weil wir das für einen hohen Risikofaktor halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Frau Müller, Sie hatten sich eben gemeldet, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Müller: Ein Großteil der Fragen, die ich stellen wollte, ist jetzt schon von Professor Hecken adressiert worden, teilweise auch von der FB Med, Sie haben auch schon viel beantwortet. Aber ich möchte an einem Punkt noch einmal nachhaken. Also jetzt ist klar geworden: Es gibt keine wirklich allgemein anerkannten Risikofaktoren, nach denen man entscheiden könnte: Wann setze ich Brentuximab ein? Darum geht es ja. Die erste Zulassung ist ja sozusagen im Rezidiv und jetzt geht es um die frühere Anwendung in der Konsolidierungsphase. Meine Frage ist: Wir müssen jetzt entscheiden, ob die Studie, die Sie vorgelegt haben, die AETHERA-Studie, etwas über den Nutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet aussagt; das zugelassene Anwendungsgebiet sind, wie auch immer man das interpretiert – da gibt es ja auch Unsicherheiten –, Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Einfach noch einmal die Frage: Wir haben ja hier im Placebo-Arm immerhin auch ein medianes PFS von 24 Monaten, ja? Die Frage geht vielleicht an den pharmazeutischen Unternehmer oder auch an die DGHO: Sehen Sie da diese entsprechende Hochrisikofraktion insgesamt abgebildet, oder sehen Sie sehen sie nur abgebildet durch die von Ihnen nachgereichten Daten zu Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren?

Frau Knierim (Takeda): Ich wollte dazu grundsätzlich eine Sache erst einmal sagen. Die AETHERA-Studie ist die erste randomisierte kontrollierte Studie in diesem Anwendungsgebiet und im Gegensatz zu den retrospektiven Analysen, die es bisher zu dem Thema Risikofaktoren gibt, sehen wir hier erstmals in einer prospektiven Studie, dass die Anzahl der Risikofaktoren eine Rolle spielt. Durch den Kommentar in der Fachinformation und den Verweis auf 5.1 ist für uns eine Einschränkung auf zwei

Risikofaktoren gegeben, weil die Patienten mit nur einem Risikofaktor von der Therapie zum jetzigen Zeitpunkt nicht profitieren.

Frau Dr. Müller: Okay, Sie sehen das Anwendungsgebiet durch die Zulassungsbehörde auf Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren eingeschränkt. Habe ich das so richtig verstanden?

Frau Knierim Takeda): So interpretieren wir das.

Frau Dr. Müller: Ah ja, das ist ja interessant. Noch eine Nachfrage dazu: Sie haben ja in der Stellungnahme für Patienten mit nur einem Risikofaktor vor dem Hintergrund plädiert, dass sie kein PFS und Overall Survival Benefit haben, dagegen Safety-Nachteile für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen für diese Gruppe. Warum, wenn Sie die Zulassung so interpretieren?

Frau Knierim (Takeda): Weil wir uns vom G-BA etwas in diese Rolle gedrängt gefühlt haben, da für die Patienten keine Aussage möglich ist. Aus diesem Grund haben wir gesagt: Für die Patienten kann man nichts sagen, also nicht quantifizierbar.

Frau Nicht (Takeda): Ich glaube, das Wichtige ist die Stellungnahme. Wir wollten noch darauf eingehen, was Sie eingefordert haben. Sie haben noch einmal die statistische Analysen nachgefordert, und es war klar, dass Sie, anders als das IQWiG, es so sehen, dass es eben die Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren gibt und die Patienten mit einem Risikofaktor und dass aus Ihrer Sicht die Population insgesamt betroffen ist von der Indikation. Das sehen wir anders. Wir haben diese Analysen nachgereicht, aber für uns war wichtig: Selbst wenn man Ihrer Auffassung folgen würde – das tun wir nicht, wir sehen das anders –, dann müssten Sie ja zu dem Schluss kommen, dass man aufgrund der nachgereichten statistischen Analysen den Zusatznutzennachweis jedenfalls aufsplitten müsste. Vielleicht ist das missverständlich herausgekommen.

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

Frau Dr. Müller: Also vielen Dank, das war wirklich etwas verwirrend. Da ist immerhin Ihre Ansicht jetzt klargestellt an dieser Stelle, wie Sie die Zulassung interpretieren. Das müsste man dann vielleicht noch einmal klären.

Ich hätte an die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie noch die Frage, wie ihre klinischen Erfahrungen sind mit den Neuropathien unter Brentuximab und vor allem damit, dass sie in der Studie ja häufiger zum Abbruch der Medikation geführt haben: Reversibilität, Behandelbarkeit, wie stark die Patienten darunter leiden.

Herr Prof. Dr. Wörmann Vielleicht noch einmal kurz zu den Zahlen. Es war ja so, dass wenn man einen und mehr Risikofaktoren nimmt wie in der von Moskowitz publizierten Studie, beim Vergleichsarm das mittlere progressionsfreie Überleben ziemlich genau zwei Jahre, 24 Monate beträgt. Wenn man sich dann auf zwei und mehr Risikofaktoren bezieht, ist die Vergleichsgruppe nur noch bei zwölf Monaten. Insofern ist das schon eine Selektion, wo man wirklich eine Gruppe herausfindet, die ein höheres Rezidivrisiko hat, auch im Kontrollarm, und es kommt jeweils heraus – das haben wir, glaube ich, deutlich herausgefunden –: Brentuximab ist schon eine hochwirksame Therapie. Dass wir ein progressionsfreies Überleben um 18 Monate verlängern, selbst in der nicht selektionierten Risikogruppe, und um 30 Monate in der mit den zwei Risikofaktoren, ist auch daran zu messen, dass wir hier schon Diskussionen gehabt haben um 1,3 Monate progressionsfreies Überleben oder 1,4; hier reden wir über anderthalb bis zweieinhalb Jahre. Das ist schon eine

hochwirksame Therapie nach unserer Einschätzung. Die Frage ist eben, wann wir sie einsetzen sollten.

Die Frage nach der Polyneuropathie – die reine Rate von Polyneuropathien war 56 Prozent in der Zulassungsstudie. Zum Therapieabbruch führte das bei 23 Prozent der Patienten. Wir haben keine wirksame Therapie gegen Polyneuropathie. Die einzige Chance, die wir haben, ist frühzeitig zu merken, dass jemand darunter leidet. Dann fragen wir die Patienten, wie weit sie davon belastet sind. Das Problem haben wir ja bei der Polyneuropathie, dass hier die objektive CTCAE-Klassifikation schlecht korreliert mit dem, was Patienten belastet. Es gibt Patienten, bei denen wir versuchen, das zu messen und denken, das ist relativ stark. Der Patient fühlt sich wenig belastet, und ein anderer Patient leidet extrem unter der Polyneuropathie, bei dem wir sagen, das ist gerade eins bis zwei. Weil wir so die Unterschiede sehen, deswegen sind wir da so empfindlich bei dem Bereich, weil es eben bei diesen Patienten mit potenziell doch längerer Lebenserwartung doch schon erheblich beeinträchtigend ist. Also ja, für uns ist die Ratio: Es ist kein Grund, das Präparat nicht zu geben; aber wenn die Polyneuropathie auftritt, dann muss man jedes Mal kritisch überlegen, ob man noch weiter machen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Weitere Fragen? – Herr Kulig bitte. – Ach so, Entschuldigung, Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich hätte noch eine Frage: Sie haben ja den EQ-5D eingesetzt. Aus den Unterlagen kann man sehen, dass der EQ-5D erst nach der Protokolländerung 2 aufgenommen wurde. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie es dazu kam, und ob es vielleicht Diskussionen gab, QLQ-C30 einzusetzen, und zwar nicht nur, weil wir hier nur die VAS-Skala dargelegt haben, sondern auch deshalb, weil hier quasi durch das Verzerrungspotenzial der Endpunkt gar nicht in die Bewertung mit einfließt. Vielleicht können Sie dazu kurz etwas sagen?

Frau Knierim (Takeda): Es ist natürlich wünschenswert, dass so viele Fragebögen oder Lebensqualitätsfragebögen wie möglich in den Studien eingeschlossen werden. Dies war nicht der Fall im initialen Studienprotokoll. Wir waren deswegen umso froher, dass der EQ-5D noch in dem zweiten Amendment mit in die Studie aufgenommen wurde. Aber da zu diesem Zeitpunkt schon einige Patienten in die Studie eingeschlossen waren, hat man sich darauf geeinigt, nur diesen Fragebogen noch mit aufzunehmen, keine weiteren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig bitte und dann Herr Dr. Carl.

Herr Kulig: Meine zwei Fragen zu Kurzrisikofaktoren bzw. Endpunkte richten sich bitte an beide, an den pharmazeutischen Unternehmer und den Kliniker. Einmal kurze Frage: Wir haben gesehen, dass da eine relativ große Imbalance zwischen den Gruppen bei den Geschlechtern ist, zwischen Männern und Frauen. Ist das ein prognostischer Faktor? Könnte das Auswirkungen auf den Effekt haben oder ist das eher zu vernachlässigen, sodass Verläufe eher gleich sind in den Geschlechtern?

Zweite Frage zum Endpunkt: Inwieweit ist die Zeit bis zur nächsten Behandlung relevant? Also, der pharmazeutische Unternehmer hat in seinen Stellungnahmen geschrieben, dass hier der Progress eine weitere Therapie induziert. Da halt noch einmal ein bisschen die Einschätzung: Ist das wirklich wie ein Automatismus? Wir haben ja vorhin gehört, dass auch gerade in diesem Stadium die Patientenentscheidung ganz relevant ist. Wenn ja, welche Therapie oder welche Kriterien liegen denn einer Therapieentscheidung zugrunde? Denn Sie haben ja einmal gesagt, als Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung, sehen Sie als relevant an. Wie kann man den überhaupt gut definieren,

operationalisieren? Dann auch die Zeit bis zur allogenen Stammzelltransplantation: Was ist so der Unterschied? Also das Wort „nächste“ umfasst ja vielleicht mehrere Therapieoptionen, wenn es die noch gibt, zusammen. Das eine ist: Wieso gerade die allogene Stammzelltransplantation, weil das Kompetenznetz Maligne Lymphome das ja als eine experimentelle Therapie beschreibt? Was ist so der Stellenwert? Relevanz dieser Endpunkte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Herr Hahn, bitte.

Herr Hahn (Takeda): Also was das Geschlecht angeht, so ist es grundsätzlich durchaus der Fall, dass Geschlecht ja prognostisch sein kann, das wissen wir. Allerdings ist das in Bezug auf die Anzahl der Risikofaktoren nicht mehr der Fall. Also wir haben das für die Endpunkte, auch für den Endpunkt PFS berechnet, und wenn wir alle möglichen Subgruppen oder Interaktionseffekte unter Beachtung des Effekts von der Anzahl der Risikofaktoren betrachten, dann bleibt nichts mehr übrig. Das heißt, die Risikofaktoren dominieren alles.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Zu der Zeit bis zur nächsten Therapie oder zum Therapieversagen lässt sich sagen, dass für Patienten mit erhöhtem Risiko bei Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren sowohl die Zeit bis zum Therapieversagen sowie bis zum Beginn der nächsten Behandlung mit Brentuximab Vedotin deutlich verlängert war, signifikant verlängert war. Auch die Zeit bis zur nächsten allogenen Transplantation zeigte ähnliche Ergebnisse. Für den Fall, dass die autologe Stammzelltransplantation versagt, gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien, die Therapieempfehlungen aussprechen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, es gibt Brentuximab Vedotin natürlich, wir haben Monotherapien mit verschiedenen Chemotherapeutika. Wir haben eine Reduced-Intensity-Conditioning-Alternative, und es gibt die allogene Stammzelltransplantation, aber auch noch einmal eine erneute autologe Stammzelltransplantation. Ich glaube, die Entscheidung darüber wird jedoch patientenindividuell getroffen, nach dem Gesundheitsstatus, nach den vorhergehenden Therapien.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkte kurz zu Männer/Frauen. Es gibt eine Vorgeschichte bei Kindern. Da macht es einen Unterschied zwischen Mädchen und Jungen, aber nicht was die Prognose angeht, sondern kurioserweise für die Toxizität der Therapie. Deswegen sind Mädchen und Jungen unterschiedlich zu behandeln, weil eines der Präparate, was bei den Kindern eingesetzt wird, bei Jungen zu Infertilität führt und bei Mädchen nicht. Bei Erwachsenen ziehen wir das nicht mehr durch, und da macht es keinen Unterschied, deswegen sehen wir es nicht als relevant an. Der höchste Risikofaktor wäre das Alter; Sie sehen das hier in der Studie. Wenn Sie die deutschen Daten der Hodgkin-Statistik sehen, der nationalen Krebsregister, soweit wir sie haben, gibt es einen Altersgipfel jetzt bei den jungen Erwachsenen und fast ein gleich hohen Altersgipfel bei den Erwachsenen bei 70 Jahren inzwischen. Die sind fast nicht in dieser Studie drin, auch weil es eine andere Gruppe ist und wir potenziell da zurückhaltender sind mit aggressiven Therapien, auch was die autologe Transplantation angeht, deswegen sind die hier nicht abgebildet, aber das ist eine ganze Gruppe, die herausfällt, die aber formal in der Zulassung nicht draußen ist.

Die Zeit bis zur nächsten Therapie ist höchst relevant für uns, weil – Sie haben es völlig korrekt gesagt – wir die allogene Transplantation nicht für eine Standardtherapie halten. Wenn es aber einen optimalen, zum Beispiel einen Familienspender gibt, dann diskutieren wir das mit den Patienten. Es werden eine Reihe allogene Transplantationen durchgeführt. Das Problem ist, dass die Frühmortalität relativ hoch ist; deswegen ist das keine Standardtherapie. Trotzdem: Wenn wir jetzt die Frage

rechnen: Ist das relevant, braucht man eine Zeit, bis man zur Transplantation kommt? – Ja. Weil natürlich eben wegen der Morbidität und Mortalität der allogenen Transplantation das schon noch ein Extrawort ist. Das, was wir zurzeit einbringen, ist, dass wir Patienten eher hineinbringen in eine Studie zu Nivolumab, nachdem sich gezeigt hat, dass Nivolumab in einer Phase-I/II-Studie erstaunlich hohe Remissionen macht beim Hodgkin. Es ist fast die überhaupt wirksamste Entität, weil dieser PDL1-Antikörper wirksam ist. Deswegen bringen wir die Patienten zurzeit in Phase-III-Studien ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Herr Carl und Frau Müller.

Herr Dr. Carl: Noch eine Frage zu den Polyneuropathien an Herrn Wörmann: Gibt es systematische Follow-up-Untersuchungen zur Reversibilität und zur symptomatischen Behandlungsmöglichkeit?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkt. Das Wichtige dabei ist, dass es sowohl sensorische als auch motorische Neuropathie ist. Das ist ein bisschen anders als bei anderen Präparaten, wo wir dominierend solche sensorische Neuropathie haben. Aber hier ist fast derselbe Prozentsatz auch von schweren Nebenwirkungen für sensorische und motorische Polyneuropathie. Ich – aber das ist jetzt mein Punkt – kenne jetzt keine Langzeit-Follow-up-Daten. Bei den Patienten, die wir selbst überschauen, merken wir, dass es reversibel ist; aber das ist, glaube ich, wie bei allen dieser Neuropathiepatienten: Je früher man aufhört beim ersten Auftreten der Symptome, umso höher die Wahrscheinlichkeit, dass es nicht zu einer langfristig kritischen motorischen Neuropathie wird. Therapie haben wir weiterhin nicht. Wir haben nur symptomatische Therapie. Alles, was versucht worden ist, Prophylaxe mit Kalzium und Magnesium, also Suche nach einem Ansatz für eine prophylaktische Therapie, ist aber alles nicht Standard, und es gibt eigentlich nur physikalische Therapiemaßnahmen, und weil sie sensorisch auch relativ schmerzhaft sind, dann eben Analgetika.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das hat die Frage beantwortet, Herr Dr. Carl? – Frau Müller bitte. Sie hat sich nicht gemeldet. Weitere Fragen? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Vilbrandt: Ich habe einmal eine Frage zu der Zeit bis zur nächsten Behandlung. Wenn ich das richtig gesehen habe, wurde die erste Therapie in Ihrer Auswertung nach Placebo bewertet. Ist das eine valide Auswertung oder sollte man nicht erst die zweite Behandlung nach Placebo nehmen, weil die erste Behandlung nach Placebo ja eigentlich Brentuximab in 85 Prozent der Fälle war. Das ist vielleicht auch eine Frage an Herrn Wörmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beginnt?

Frau Knierim (Takeda): Ja, könnte man sich noch einmal angucken. Können wir uns noch einmal anschauen. Wenn das möglich ist, würden wir das nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war Frau Knierim. Für das Protokoll noch: Herr Braun ist um 10.25 Uhr gekommen. – Herr Wörmann.

Frau Knierim (Takeda): Ich würde gerne ganz kurz noch eine Sache bezüglich der Reversibilität der Neuropathien ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, ja.

Frau Knierim (Takeda): Mit einer Nachbeachtung von drei Jahren konnten wir bei 66 Prozent der Patienten in der AETHERA-Studie ein komplettes Auflösen der Neuropathien sehen, bei 20 Prozent

eine deutliche Verbesserung, und bei 13 Prozent gab es noch eine bestehende Neuropathie von kleiner Grad 2. Ich glaube, das sind gute Ergebnisse zur Auflösung von Polyneuropathien und bedeutend für Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr – –

Herr Dr. Vilbrandt: Da möchte ich noch einmal nachfragen: Das waren aber alles welche, die beendet wurden mit der Therapie in dem Moment, wo die Polyneuropathie auftrat, oder wurden die im Rahmen der Studie durchbehandelt? Professor Wörmann sagt ja, sobald wir sehen, dass sie Polyneuropathie bekommen, hören wir auf. Ich denke, das haben Sie in der Studie nicht gemacht.

Frau Knierim (Takeda) Ich denke, Herr Wörmann sprach jetzt von der Praxis und nicht von der Studie. In der Studie brachen natürlich Patienten auch wegen Polyneuropathien ab. Aber es waren nicht alle Therapieabbrüche wegen der Polyneuropathie, und nur 20 Prozent der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, haben sie wegen einer Polyneuropathie abgebrochen; insgesamt haben 40 Prozent der Patienten abgebrochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rancea, bitte.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Sie dürfen in unserer Studie auch nicht vergessen, dass auch Patienten im Placebo-Arm Neuropathien erlitten haben. Das bedeutet, dass die Patienten sehr stark vortherapiert waren und auf Grundlage der vorhergehenden Chemotherapie bereits starke körperliche Einschränkungen auch in Bezug auf Neuropathien hatten. Und das zeigt sich eben auch bei den Patienten im Placebo-Arm, sodass nicht alles unbedingt Brentuximab zuzuschreiben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Aber die entscheidende Frage war ja, wenn ich das richtig gesehen habe: Sind die Zahlen, die Sie eben geschildert haben, wobei ich da auf 110 Prozent komme, dass 60 Prozent eben dann nach zwei Jahren völlig frei waren von Symptomen und Formen der Neuropathie, bei 30 Prozent eine deutliche Besserung eingetreten wäre und bei 20 Prozent dann eben kleiner oder gleich Schweregrad 2 eben noch neuropathische Symptome da wären? Waren das Patienten, bei denen in der Studie dann die Behandlung abgebrochen wurde, oder sind die weiterbehandelt worden und trotzdem konnte man hier jetzt eben die entsprechenden Erfolge beim In-den-Griff-Kriegen der Nebenwirkung erzielen? Das war ja die Frage, die gestellt worden ist. Ich meine, wenn die alle aus der Behandlung rausgehen, okay, dann hat die Behandlung an der Stelle versagt, und dann muss man gucken, was man eben machen kann. Spannend wäre es, wenn 60 Prozent trotz Weiterbehandlung dann eben möglicherweise nicht mehr unter den Folgen zu leiden hätten, wobei Sie noch einmal die Zahlen überprüfen sollten. Also ich habe zwar Jura studiert, weil ich naturwissenschaftlich nicht begabt bin, aber ich weiß, dass es bei 100 Prozent gemeinhin aufhört. Auflösen sollten wir, dass Sie auf 110 Prozent kommen. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es mit einer Zahl aus der Studie sagen, die in *The Lancet Oncology* publiziert war: 57 Prozent der Patienten mit Neuropathie haben trotzdem alle 16 Zyklen durchgezogen. 13 Prozent haben aufgehört. So sind die Zahlen, die in der Studie publiziert sind. Also durchaus die Hälfte hat es nicht als so gravierend gesehen, sodass sie die 16 Zyklen, die vorgesehen waren, noch zu Ende gebracht haben.

Herr Dr. Rodewyk: Und dann eben 60 Prozent von denen, die nach drei Jahren nichts mehr hatten? Das ist das, wo ich eigentlich – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, von denen, genau. Herr Kulig, Nachfrage?

Herr Kulig: Noch einmal Nachfrage: Also nächste Behandlung noch einmal nach den Kriterien. Gibt es für Sie als – hauptsächlich, sage ich vielleicht einmal – Kliniker Kriterien, nach denen Sie sagen würden: Ja, hier sollte man wirklich die nächste Behandlung beginnen? Wir haben vorhin gehört, dass das ja sehr stark auf Patientenentscheidung beruht. Es gibt auch die ängstlicheren und die nicht so ängstlichen Patienten. Aber gibt es, wie gesagt, von der Klinikseite Kriterien, wo man sagen würde: Ja, hier ist eine nächste Behandlung indiziert, oder ist das auch recht weich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal ganz deutlich: Wir reden hier über gut 30-jährige Leute. Alles, was überhaupt einen kurativen Anspruch hat, wollen diese Leute noch haben. Das heißt, wenn wirklich ein deutliches Rezidiv oder Progress da ist, dann wollen die behandelt werden. Da gibt es kaum einen mit Mitte 30, der sagt: Wir hören jetzt auf. Und deswegen sind die relativ schnell bereit, sich auf allogene Transplantationen oder neue Sachen wie PDL1-Antikörper einzulassen.

Wir haben keine Standardtherapie zum jetzigen Zeitpunkt. Aber es ist anders als bei den 80-jährigen Palliativen, wo wir überlegen, ob wir noch etwas tun für ein paar Monate. Die Patienten sind hochmotiviert, machen wer weiß was, um noch eine kurative Chance zu haben. Also Progress ist in der Regel Behandlungsindikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller jetzt. Frau Müller, hatten Sie sich jetzt gemeldet? Ja? Gut.

Frau Dr. Müller: ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für das Protokoll müssen Sie es noch einmal sagen.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur eine ganz kleine klarstellende Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar einfach zur Cross-over-Rate, wie hoch die war, de facto, weil es da ein bisschen Unsicherheiten gab, unterschiedliche Angaben.

Herr Hahn (Takeda): Also ich möchte nur ganz kurz sagen: Die Angaben, die in der Stellungnahme von uns genannt sind oder die im Dossier sind, sind korrekt. Das, was in der Stellungnahme der DGHO genannt wurde als Unklarheit, ist darauf bezogen, dass die zugrundeliegende Studie ja die gesamte ITT-Population umfasst, während wir im Dossier ja die zwei-plus-Risikofaktoren-Population dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht dann den Unterschied zwischen 85 und den 67 aus? Okay, ist klar. – Herr Mayer bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch einmal kurz eine Nachfrage zu den Neuropathien: Ist denn dieses Zahlenwerk, das Sie gerade zitiert haben, irgendwo im Dossier oder in der nachgereichten Stellungnahme nachlesbar? Also haben wir diese Zahlen? Dann entsprechend auch, was die Bezugsquelle ist, weil das ja davon abhängig ist, wer hat abgebrochen, wer nicht? Sprich: Sind alle Patienten drin, die nachbeobachtet worden sind, welche fallen raus, weil die Prozentzahlen davon extrem abhängig sind, wie die Bezugsgrößen letztendlich sind.

Frau Knierim (Takeda): Die Daten sind im Modul 4 im Dossier dargelegt für die Population mit größer gleich zwei Risikofaktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Müller.

Herr Müller: Können Sie noch einmal kurz darstellen, wie viele das sind im Verhältnis zur Gesamtstudie?

Frau Knierim (Takeda): Die Patienten mit einem Risikofaktor umfassten circa 15 Prozent der Studienpopulation.

Herr Hahn (Takeda): Also absolute Zahlen Risikofaktoren: Die Patientenpopulation mit einem Risikofaktor umfasste in der BV-Gruppe beim Brentuximab Vedotin 21 Patienten und in der Placebogruppe 28 Patienten. Bei den Zwei-plus Risikofaktoren dann 144 Patienten in der BV-Gruppe und 136 Patienten in der Placebogruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Dr. Mayer bitte.

Herr Dr. Mayer: Noch einmal eine kurze Nachfrage: Also, Sie hatten mich schon richtig verstanden, dass ich meinte, von den Patienten, die komplett aufgelöste Symptome, teilweise aufgelöste oder eben praktisch persistierende Symptome hatten. Diese Zahlen meinte ich jetzt. Diese 30-20-20, wo Sie gesagt hatten: Von allen die Neuropathien hatten, hatten nach drei Jahren soundso viel Prozent keine Symptome mehr oder geringe Symptome, möglicherweise aufgelöst nach motorisch oder nichtmotorischen Symptomen, weil das war ja das, was glaube ich, auch von Herrn Carl oder von dem Herrn Rodewyk nachgefragt worden wäre, ob sozusagen, wenn man durchbehandelt ohne Abbruch dann trotzdem eine komplett reversible Neuropathie möglicherweise trotzdem hat, also ob diese Daten für uns existieren.

Frau Knierim (Takeda): Nein, diese Daten haben wir nicht erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann müssen wir das so nehmen. Gut. – Fragen? Keine mehr. Dann würde ich Ihnen noch die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen, was wir jetzt hier in den letzten 55 Minuten diskutiert haben. Wer macht das? – Frau Nicht, bitte schön.

Frau Nicht (Takeda): Ja. Vielen Dank. Wir bedanken uns ganz herzlich für die Anhörung, heute hier zu Brentuximab Vedotin im neuen Anwendungsgebiet. Uns war es heute noch einmal wichtig, den Stellenwert darzustellen, den diese Therapie für Patienten mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation hat. Die Entscheidung über das Ausmaß des Zusatznutzens liegt jetzt in Ihren Händen. Sie müssen sich fragen, ob in der Tat die Behandlung wie in Ihrer initialen Bewertung keinen Vorteil im Hinblick auf den Krankheitsprogress der Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation mit einer schlechten Prognose hat oder ob Brentuximab Vedotin für diese Patienten trotz des enorm schlechten Risikoprofils nicht doch eine Chance auf eine effektive Therapiemöglichkeit bietet.

Für wen ist diese Entscheidung von Relevanz? Wir haben heute mehrfach noch einmal über die Patientenpopulation gesprochen. Es sind circa 48 zumeist junge Patienten, die sich wirklich Anfang 30 befinden und die eben aufgrund des Vorliegens von mehr als zwei oder zwei Risikofaktoren eine sehr schlechte Prognose nach der autologen Stammzelltransplantation haben. Jede erneute Therapie stellt, wie Sie wissen, auch eine starke emotionale Belastung für die Patienten dar. Oft befinden die

sich eben am Ende Ihres Studiums oder am Anfang Ihrer Familiengründung. Hier wird nach wie vor auch von den Zulassungsbehörden der Bedarf an effektiven und sicheren Medikamenten gesehen. Wir bitten daher den G-BA, in seiner Entscheidung den Stellenwert von Brentuximab Vedotin als Konsolidierung der autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur Nichtbehandlung genau anhand der vorgelegten Daten zu überprüfen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in die Bewertungen einbeziehen, was jetzt hier diskutiert worden ist. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10.55 Uhr