

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Idelalisib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Februar 2017
von 15.08 Uhr bis 15.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**

Frau Glogger
Frau Dr. Wrisch

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Gilead Sciences GmbH**

Herr Dr. Eißmann
Herr Ellis
Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch

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

Herr Dr. Graebert
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldeter Teilnehmer der **Firma Medac GmbH (Medac):**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.**

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Levin
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel G-BA zum 35a-Verfahren Idelalisib neues Anwendungsgebiet in Kombination mit Ofatumumab zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie, Basis: IQWiG-Dossierbewertung vom 5. Januar 2017, zu der zum einen Gilead Sciences GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, dann die DGHO, dann Janssen-Cilag, AbbVie, Medac und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Für das Protokoll muss ich wieder die Anwesenheit feststellen. Wir müssten hier haben zum einen Herrn Dr. Eißmann von Gilead; er ist da, ja, dann Herrn Ellis von Gilead, er ist auch da, dann Herrn Kandlbinder und Herrn Nowotsch von Gilead, ja. Dann müssten wir von AbbVie Herrn Dr. Baierl haben, ja, und Frau Dr. Wrisch, ja, dann für die DGHO Herrn Wörmann und Herrn Stilgenbauer, dann für Janssen Herrn Dr. Graebert, ja, und dann für Janssen Herrn Dr. Tomeczkowski, ja, für Medac Herrn Dr. Erdmann, ja immer noch, und für den vfa Herrn Dr. Rasch und Herrn Levin. – Keiner da, der nicht aufgerufen worden ist.

Nun die üblichen geschäftsleitenden Hinweise: Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen und jeweils entsendendes Unternehmen oder entsendende Organisation nennen.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst das Wort zu einer einleitenden Stellungnahme geben. Für uns wäre wichtig zum einen die Frage, ob es klinisch relevante Unterschiede zwischen Rituximab und Ofatumumab hinsichtlich Wirksamkeit, Nebenwirkungen aus Ihrer Sicht gibt. Welche Patienten würden in der Praxis eher mit der Kombination aus Idelalisib und Ofatumumab behandelt werden? Da geht es ein bisschen um die Abgrenzung. Dann Anwendungsgebiet 2 wurde ja bekanntermaßen im Vergleich zur Erstbewertung von Idelalisib von der EMA aufgrund von Sicherheitsbedenken eingeschränkt. Deshalb Frage: Welchen Stellenwert hat Idelalisib in der Versorgung bezogen auf diese konkrete Indikation? Da müssten wir uns über die Patientenzahlen in beiden Anwendungsgebieten noch einmal unterhalten.

Aber zunächst der pU; ich nehme an, Herr Kandlbinder wird beginnen. – Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, wir sind heute zum dritten Mal in einer mündlichen Anhörung mit unserem Wirkstoff Idelalisib. Ich glaube, das Produkt und damit sein Innovationsgrad sind hier eigentlich schon recht gut bekannt, und man könnte an dieser Stelle bereits aus unserer Sicht auch bereits festhalten, dass sich an dem Innovationsgrad in den letzten zwei Jahren nicht viel geändert hat, eigentlich nichts geändert hat. Idelalisib war im September 2014 erstmals in den Markt gekommen. Die damalige Studiensituation in Bezug auf die formalen Anforderungen der Nutzenbewertung war auch damals schon komplex; die eingereichten Daten hatten aber trotzdem einen sehr großen Eindruck hinterlassen, sodass der G-BA damals einen Zusatznutzen beschlossen hatte für zwei Teilpopulationen, und zwar die Population 1b, die Patienten, die keine Chemotherapie mehr bekommen können, und die Population 2, die 17p-Deletionen und TP53-Mutationspatienten. Der Zusatznutzen war damals für ein Jahr befristet worden. Bei den Teilpopulationen 1b und 2 handelt es sich bekanntermaßen um die sehr schwerkranken Patienten, die eben mit herkömmlichen Chemotherapieregimen nicht mehr behandelt werden können, aber unter Idelalisib signifikante Behandlungserfolge erzielen.

Im zweiten Verfahren, das in 2016 stattgefunden hat, hat der G-BA nach Vorlage von weiteren Daten, konsistenten Follow-up-Daten, die wir vorgelegt hatten, den Zusatznutzen in der Population 1b erneut

bestätigt. In der Teilpopulation 2 war damals aufgrund eines nicht abgeschlossenen PRAC-Verfahrens bei der europäischen Zulassungsbehörde die Zulassung kurzfristig eingeschränkt worden, und der G-BA konnte damals im Rahmen des Verfahrens diese Population nicht erneut bewerten. Inzwischen ist diese Umsetzung aber erfolgt und die Zulassung wurde entsprechend angepasst. Demnach ist Idelalisib jetzt wieder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation für die Patienten zugelassen, allerdings nur für solche Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind. Insofern sind mit der aktuellen Zulassung auch hier wieder die Voraussetzungen für die Ableitung eines Zusatznutzens gegeben.

Im heutigen Verfahren geht es hauptsächlich um die Bewertung der Studie 119 – das sind die neuen Daten, die wir hier eingereicht haben, wo Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab betrachtet wird. Kurz und knapp kann man sagen, dass auch diese Daten ein konsistentes Bild von Idelalisib aufzeigen und die bisherigen Ergebnisse aus der Studie 116 bestätigen. Vor diesem Hintergrund bittet Gilead den G-BA um erneute Bestätigung des Zusatznutzens für Idelalisib sowohl in der Teilpopulation 1b als auch in der Teilpopulation 2.

Damit wäre ich mit der Einführung zu Ende und würde jetzt, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, gerne an Herrn Eißmann übergeben, der noch einmal die Relevanz der Studie 119 in Bezug auf die Teilpopulationen darstellen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. Bitte schön, Herr Eißmann.

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, wie Herr Kandlbinder gerade schon ausgeführt hat, bestätigt die Zulassungsstudie 119 die sehr guten Ergebnisse der pivotalen Studie, also der Kombination von Idelalisib mit Rituximab inklusive der Extensionsstudie. Ich möchte deshalb an dieser Stelle noch einmal etwas genauer auf die 119-Studie eingehen. Es handelt sich hierbei um eine kontrollierte randomisierte Open-Label-Studie der Phase III. Im Gegensatz zur Studie 116, also der Studie Idelalisib plus Rituximab gab es in dieser Studie 119 formal keine Einschlusskriterien, die eine Nichteignung für eine Chemotherapie definierten. Es ist daher auch nicht möglich, die Patienten der Teilpopulation 1a oder 1b zuzuordnen. Allerdings war laut Protokoll definiert, dass nur Patienten eingeschlossen werden durften mit einer Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Abschluss der letzten vorangehenden Therapie. Wenn wir uns heute die Leitlinien anschauen, ist dies für sich genommen schon ein Kriterium dafür, diese Patienten der Teilpopulation 1b zuzuordnen. Es handelt sich hierbei um Patienten mit einem Frührezidiv und somit nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse um Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt wäre.

In dieser Patientenpopulation erzielte die Kombination von Idelalisib und Ofatumumab überzeugende Ergebnisse. Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, wurde erreicht. Zudem hatten 40 Prozent der Patienten eine Deletion 17p und/oder eine TP53-Mutation. Auch bei diesen Hochrisikopatienten erzielte Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab signifikante Ergebnisse bei allen Wirksamkeitsendpunkten einschließlich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Vor allem für diese Teilpopulation 2 in der eng eingegrenzten Patientengruppe, für die keine anderen Therapien geeignet sind, stellt Idelalisib jetzt sogar die einzige Möglichkeit einer lebensverlängernden Behandlung dar, ohne die man bereits in der ersten Therapielinie ausschließlich auf symptomlindernde Maßnahmen zurückgreifen müsste. Auch die aktuellen Leitlinien der DGHO reflektieren dies. Wörtlich heißt es hier: „Falls eine Kontraindikation gegen Ibrutinib besteht, ist Idelalisib/Rituximab eine Alternative“. Ich denke, das macht die Lage sehr deutlich. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich als Erstes Herrn Kaiser, dann Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Ebenfalls vielen Dank. – Ich habe aus dem Modul 4 und aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme ganz andere Ausführungen. Also lese ich einmal Modul 4 vor: „Die Ergebnisse der Studie 199 werden weder in Teilpopulation 1a und noch Teilpopulation 1b als direkte Evidenz herangezogen.“ Das steht in Ihrem Dossier drin; damit haben Sie selber haben gesagt: Die Studie ist nicht zu verwerten. Wenn man Ihre Stellungnahme jetzt anschaut, sagen Sie: Hinsichtlich der Fragestellung, die das IQWiG formuliert, Kombination mit Ofatumumab, schließt sich Gilead Science der Feststellung an, dass weder für Teilpopulation 1a noch für 1b Daten vorgelegt werden konnten, ganz eindeutig. Vielleicht können Sie gleich einmal diese Diskrepanz erklären.

Die zweite Frage, die ich hätte: Sie haben ja einen Widerspruch innerhalb des Dossiers gehabt, dass Sie bei den Patientenzahlen angegeben haben, es wären 300 Patienten in der Teilpopulation 2, und haben das damit begründet, das stehe ja auch bei Ibrutinib in der Bewertung. Sie haben allerdings – das vielleicht auch zum Innovationsgrad – jetzt eine Nachrangigkeit gegenüber Ibrutinib durch die Zulassung bekommen; die dürfen nur noch eingesetzt werden, wenn Ibrutinib nicht mehr eingesetzt werden kann/darf, was auch immer. Es können also nicht 300 Patienten sein, denn für die ist ja Ibrutinib geeignet. Welche Patienten sollen das denn noch sein? Die, die dann mit Ibrutinib behandelt worden sind, können es ja nicht mehr sein, denn wir sind ja nicht mehr in der Erstlinientherapie. Der Hersteller von Ibrutinib hat übrigens im Stellungnahmeverfahren hier Daten eingereicht, nach denen innerhalb der letzten zehn Jahre kein einziger Patient hierfür infrage käme. Das muss man sich natürlich noch einmal anschauen. Aber vielleicht können Sie das noch einmal kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Eißmann oder Herr Ellis? – Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (Gilead): Danke schön. – Ich würde zunächst auf Ihre erste Frage eingehen, Herr Kaiser, zum Zusatznutzen in der Teilpopulation 1b. Aus unserer Sicht bestätigen die Daten aus der Studie 119 die guten Ergebnisse aus der Studie 116. Das heißt, wir sehen in der Teilpopulation 1b einen Zusatznutzen gegeben in Kombination mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, das heißt für Rituximab oder Ofatumumab so, wie es eben von der Zulassung beschrieben ist. Aber Sie haben schon Recht, dass wir in Bezug eben auf diese spezielle Kombination mit Ofatumumab die Studie 119 haben, und wie der Kollege ausgeführt hat, lässt sich die nicht direkt aufteilen in die Teilpopulation 1a oder 1b. Deshalb haben wir auch eben in der Stellungnahme geschrieben: In Bezug auf diese spezielle Fragestellung können wir solche Daten eben nicht vorlegen, anhand derer man den Zusatznutzen ableitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Ellis (Gilead): Entschuldigung, ich möchte auf Ihre zweite Frage oder den zweiten Teil eingehen, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, bitte.

Herr Ellis (Gilead): Das sind einmal die Patienten, warum wir im Dossier 300 Patienten, soweit ich weiß, für die Teilpopulation 2 drin hatten. Soweit ich das in Erinnerung habe, ist es so, dass wir hier die Gesamtpopulation der TP53/17p-Patienten aufgeführt haben, weil es uns nicht möglich ist, wirklich das Ganze herunterzurechnen. Das ist aber meiner Meinung nach im Dossier so beschrieben. Al-

so es ist sicherlich so, dass für Idelalisib nach dem heutigen Stand der Zulassung ein Teil dieser 300 Patienten nur infrage kommt, nämlich genau der Teil, für den es keine andere geeignete Therapie gibt. Laut den Leitlinien, wie ich ausgeführt habe, sind das im Moment die Patienten, für die Ibrutinib nicht infrage kommt.

Das Zweite ist: Welche Patienten könnten das sein? Wenn Sie sich die Stellungnahme der DGHO angucken, dann ist hier aufgeführt, dass das zum Beispiel Patienten im Falle von Ibrutinib sein könnten, die unter Therapie mit Antikoagulantien stehen bzw. ein Vorhofflimmern aufweisen. Ich meine auch, in der Fachinformation von Ibrutinib steht ja eine ganz kleine Kontraindikation drin für Patienten, die zum Beispiel unter Warfarin oder Vitamin-K Antagonisten sind. – Danke.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich fange einmal mit dem ersten Punkt an, nämlich mit der Teilpopulation 1b. Gut, dann haben wir da ja gar keinen Dissens, denn das Verfahren bezieht sich ja nur auf die Kombination mit Ofatumumab, das ist ja die Anwendungsgebietserweiterung. Das Verfahren jetzt bezieht sich ja nicht auf die Kombination mit Rituximab, also gibt es da, glaube ich, keinen Dissens. Sie haben jetzt für das neue Anwendungsgebiet 1b Kombination mit Ofatumumab und 1a keine Daten vorgelegt. Das schreiben Sie ja selber.

Zur Teilpopulation 2: Wie viele Patienten sollen das denn sein? Das ist ja die konkrete Frage und das müsste man sich dann auch fragen. Sind das nicht genau auch diejenigen Patienten, die unter einer Antikoagulation stehen, so das denn so ist? Das kann der Hersteller von Ibrutinib ja dann noch einmal kommentieren, die unter einer Antikoagulation stehen, die dann auch in diesen entsprechenden Studien repräsentiert sind. Denn die haben dann natürlich auch eine erhöhte Blutungsneigung, sodass man dann natürlich auch schauen muss, wie das Nutzen-/Schadenverhältnis in genau diesen Patienten ist bei der Behandlung. Es führt dazu, dass zum einen es weiter unklar bleibt, wie viele Patienten das sein sollen. Das ist der eine Punkt. Und der andere dann eben, dass Sie für diese Teilpopulation 2, ungeachtet dessen, dass Sie für eine Erstbehandlung sowieso gar keine Daten dann kontrolliert vorgelegt haben, dann für diese spezielle Population wiederum keine Daten vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf replizieren? – Herr Kandlbinder, Sie können sich ja überlegen, ob Sie sich äußern möchten.

Herr Dr. Kandlbinder (Gilead): Wie bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann kann sich danach Janssen ja einmal überlegen, ob sie sich äußern wollen, weil Sie ja als Hersteller dann eben auch gefragt sind und in Ihrer Stellungnahme ja auch hinsichtlich der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet 2 mit Blick auf Johanniskraut-Kontraindikationen etwas gesagt hatten. – Bitte schön.

Herr Dr. Kandlbinder (Gilead): Ja, nur ein ganz kurzer Kommentar. Wir sind hier mit diesen Studien natürlich auch an die Grenzen des Nutzenbewertungsverfahrens gestoßen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann gehen wir mal kurz auf die Patientenzahlen, Anwendungsgebiet 2, also hier ist ausgeführt worden vom pharmazeutischen Unternehmer, der Ibrutinib verantwortet, dass Idelalisib im vorliegenden Anwendungsgebiet eben nur bei den Patienten in Betracht kommen, die Ibrutinib aus Gründen einer Kontraindikation nicht vertragen. Als einzige Kontraindikation, so der pU, wird in der Fachinformation von Ibrutinib die gleichzeitige Einnahme von johan-

niskrauthaltigen Präparaten genannt. Idelalisib könne somit höchstens in Einzelfällen Anwendung finden. Das sind jetzt die Kontraindikationen; da ist aber die Frage: Wie sieht es aus mit anderen Problemlagen, die jetzt adressiert wurden und vom pharmazeutischen Unternehmer noch nicht erschöpfend behandelt wurden. – Herr Wörmann oder? Das ist mir egal, vielleicht können Sie da ein bisschen Erhellung hereinbringen; denn nur das Johanniskraut scheint mir etwas dünn zu sein. – Ohne dem Johanniskraut zu nahe treten zu wollen, da ich einmal irgendetwas gesagt habe, was nicht leitlinien-evidenzbasiert war; das möchte ich jetzt nicht immer wieder tun. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann auch nicht vollkommen ausschließen, dass manche von den hier vertretenen pharmazeutischen Unternehmen Johanniskraut auch zur Routine inzwischen nehmen, bevor sie in die Sitzung reindürfen.

(Heiterkeit)

– Das nehme ich wieder zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sollen wir das nicht protokollieren? Das wäre doch gut.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ist okay. – Ich hole einfach etwas größer aus. Wir haben inzwischen drei hochwirksame Einzelsubstanzen neu für die CLL. Das sind Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax. Alle drei sind hochwirksam, alle drei sind oral einzunehmen und alle drei sind wirksamer als alles andere, was wir bisher gesehen haben. So. Jetzt ist dadurch Idelalisib hinten herübergeflogen, da sie am Anfang koinzident das Problem hatten, dass es in anderen Studien – gar nicht bei der CLL – eine vermehrte unfreundliche Infektionsrate gab, die haben wir selbst auch erlebt. Ich habe eine Patientin mit einer CMV-Virämie; das hätte man gerne vorher gewusst. Es gibt auch Pneumocystis Carinii, das ist kritisch, und dadurch hat sich das ein Stück nach unten gesetzt. Wir merken, Idelalisib ist toxischer als Ibrutinib. Wir merken aber auch, dass es eine kleine Gruppe von Patienten gibt, wenn man die Patienten in der Ambulanz sitzen sieht, die zum Beispiel unter Ibrutinib Hauteinblutungen kriegen. Das ist nicht lebensbedrohlich; aber wenn ich eine Alternative habe, dann setze ich gerne eine Alternative ein. Ich muss zugeben – vielleicht kann das Herr Stilgenbauer besser –, ich kann im Moment nicht quantifizieren, wie viele von diesen Patienten das sind. Ganz grundsätzlich finden wir es richtig, dass bei so einem Präparat wie Idelalisib dann eine Studie gemacht wird, ein Standardarm ist zum Beispiel Rituximab, gegen das mit dem neuen verglichen wird, Rituximab plus Idelalisib; also grundsätzlich halte ich die Studie für richtig gemacht.

Sie hatten vorhin gefragt, wie viel Ofatumumab eingesetzt wird. Ofatumumab wird seltener eingesetzt als Rituximab. Das wird in Zukunft noch weniger, weil Rituximab aus dem Patentschutz herausläuft. Also wir empfehlen in Zukunft auch präferentiell erst einmal Rituximab einzusetzen, weil es billiger ist. Da wir nicht deutlich sagen können, dass Ofatumumab viel wirksamer ist, ist das schon für die Realität eine kritische Umsetzung, die wir haben müssten. Also von den drei Anti-CD20-Antikörpern Ofatumumab, Obinutuzumab und Rituximab wird auch Rituximab deswegen noch weiter populär sein, weil es sich wirtschaftlich gut abbildet. Deswegen war unsere Schlussfolgerung hier: Die Studie ist richtig gemacht. Sie zeigt noch einmal deutlich in einer zweiten randomisierten Studie, wie hochwirksam Idelalisib ist. Aber es ist für uns ein Reservemedikament.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stilgenbauer, noch Ergänzungen? Also, Sie sehen auch ganz klar jenseits der Johanniskrautkontraindikation zumindest bei Hauteinblutungen, ein Anwendungsgebiet. Das können wir festhalten, ja?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz eindeutig beim Johanniskraut; aber das ist jetzt auch wieder ganz seriös. Es gehört inzwischen auch dazu, dass bei all diesen Patienten von Seiten des Onkologen erfasst wird, ob Präparate wie Johanniskraut regelhaft bei den Patienten im Portfolio sind, weil es sich mit anderen Medikamenten auch nicht verträgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stilgenbauer.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Das ist ein wichtiger Punkt, den Herr Wörmann macht: Jenseits der formalen harten Kontraindikation, die vielleicht wirklich dieses etwas erheiternde Element des Johanniskrauts in die Diskussion bringt, gibt es ja in der Tat Patienten, die doch aufgrund von Vorhofflimmern, Hautblutungen anderer Begleitmedikation, Antikoagulation oder auch einfach Medikamenteninteraktion – Herr Wörmann hat es schon angerissen – ungeeignet sind oder doch Nebenwirkungen haben, die den Patienten oder den Behandler dazu veranlasst, das Medikament abzusetzen – in diesem Fall konkret Ibrutinib –, um nach Alternativen zu suchen nicht nur in dem strengen kontraindizierten Feld, sondern auch in dem Feld, wo es einfach Komplikationen unter der Behandlung gibt, ist es natürlich wertvoll, diese Alternative mit Idelalisib zu haben. Die Studien sind in der Tat technisch, glaube ich, einwandfrei gemacht. Das Prinzip mit Ofatumumab jetzt mit einem zweiten Anti-CD20-Prinzip im Ergebnis zu reproduzieren, stärkt die Daten aus unserer Sicht und schafft natürlich auch noch einmal eine Sicherheitsbasis für die Behandlung.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen, eine wäre zu dem Komplex, den wir gerade besprochen haben, und danach wäre noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu der Gruppe 1b.

Die erste Frage geht eigentlich noch einmal – ich will da noch einmal etwas auffrischen, was Herr Hecken eben angesprochen hat – an Herrn Stilgenbauer oder auch an Herrn Wörmann. Wir haben hier bei der CLL ja ein etwas älteres Patientenkollektiv, weshalb Vorhofflimmern wahrscheinlich häufiger auftritt; auch eine Antikoagulation würde man wahrscheinlich doch eher häufiger erwarten, und zudem macht Ibrutinib unter Umständen da auch noch Probleme, macht also Vorhofflimmern. Könnten Sie vielleicht doch – Sie haben es bisher ja vermieden – so größenordnungsweise, bloß ganz grob, quantifizieren, bei wie vielen Patienten bei dieser speziellen, doch etwas älteren Population es da möglicherweise Probleme gibt? Wir wollen Sie nicht festnageln, aber ist es in der Größenordnung von 1 Prozent, 10 Prozent, 20 Prozent, wenn das möglich wäre?

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie werden nicht festgenagelt, aber jetzt exakte Zahlen.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn es wirklich ganz wichtig wäre, dann müssten wir ganz formal an das CLL-Register in Köln herantreten, die inzwischen eine Reihe von diesen Patienten erfassen. Das haben wir nicht formal gemacht, auch keine Anfrage gestartet; wenn das wirklich wichtig wäre, dann wären das die exaktesten Daten, die wir inzwischen haben. Es sind inzwischen, glaube ich, zweieinhalbtausend Patienten erfasst, also da kämen wir schon so ungefähr hin. Wir denken, dass es eher zwischen 5 und 10 Prozent der Patienten mit Ibrutinib wären; aber darauf dürfen Sie mich nicht festlegen.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Weitere Frage?

Frau Dr. Müller: Ja, genau. – Jetzt habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich habe das gleiche Problem, das Herr Kaiser auch thematisiert hat, dass Sie ja im Dossier tatsächlich gesagt haben, es gebe keine allgemeingültigen Kriterien, um zwischen CT-Eignung und Nicht-CT-Eignung zu differenzieren. Jetzt wollte ich nur noch einmal nachfragen, weil ich Sie am Anfang doch so verstanden habe, dass Sie gesagt haben, dass die Population der 119er-Studie ungefähr, also annäherungsweise, nicht völlig, das Anwendungsgebiet 1b, also nicht CT-geeignet, abdecken würde. Sie haben eben ja auch Kriterien genannt, aber die sind ja nicht neu; Progress innerhalb von zwei Jahren ist ja kein neues Kriterium.

Meine Frage ist einfach noch einmal: Würden Sie das so sehen, oder sagen Sie definitiv: Nein, wir plädieren hier in diesem Anwendungsgebiet nicht zu einem Zusatznutzen aufgrund der 119er-Studie. Sollten Sie das so sehen, könnten Sie auch noch ungefähr sagen, in welcher Größenordnung? Sie haben ja auch auf Kriterien, die Sie im Dossier nicht genannt haben, abgehoben. Also, ich meine jetzt nicht die Übertragbarkeit der Rituximab-Studie, die ja eben auch thematisiert wurde und die ich auch nicht ganz verstanden habe, sondern leiten Sie aus der Studie zu den Kombinationen, die wir jetzt bewerten, einen Zusatznutzen für die Population 1b abweichend vom Dossier ab? Und wenn, dann würde ich noch um eine genauere Begründung bitten.

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

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Danke sehr. – Genau, Sie haben mich richtig verstanden. Ich habe das ja im Eingangsstatement so auch schon einmal gesagt. Ich denke, es ist noch einmal wichtig zu sagen: Wir haben formal im Dossier keinen Zusatznutzen abgeleitet, weder für die Teilpopulation 1a noch 1b, weil die Einschlusskriterien, wie sie nach dem damaligen Stand festgelegt wurden, im Prinzip es schwierig machen, hier wirklich eine scharfe Grenze zu ziehen. Wir sehen es aber so, dass es tatsächlich so ist, dass die Studie die Kombination mit Ofatumumab, die Daten der Studie Idelalisib plus Rituximab bestätigt und somit auch den Zusatznutzen, den wir über diese Studie in der Teilpopulation 1b haben, bestätigt.

Noch einmal zu Ihrer Frage, was das stützen würde: Das ist tatsächlich dieser Progress innerhalb von zwei Jahren. Das ist sicherlich schon länger bekannt; aber als es noch keine Alternativen für eine Chemotherapie gab, war hier in den Leitlinien, soweit ich weiß – Herr Wörmann wird das vielleicht bestätigen können – auch noch die Chemotherapie angebracht. Also ich denke, nach dem heutigen medizinischen Kenntnisstand wäre das schon ein Einschlusskriterium, um zu sagen: Diese Patienten sind größtenteils zumindest nicht mehr für eine Chemotherapie geeignet. Beantwortet das Ihre Frage?

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

Frau Dr. Müller: In Grenzen. Also jetzt zum Schluss haben Sie wieder gesagt, diese Studie sei eigentlich geeignet für die Population 1b, um sie heranzuziehen. Davor haben Sie wieder argumentiert mit der Übertragbarkeit von der Kombination Idelalisib und Rituximab auf die Kombination mit Ofatumumab.

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

Frau Dr. Müller: Das sind für mich unterschiedliche – –

Also ich kann, ehrlich gesagt, Ihnen im Moment nicht mehr ganz folgen. Mehr kann ich dazu nicht sagen. Also mir ist jetzt nicht klar, ob Sie jetzt die Studie heranziehen wollen, und Sie haben auch nicht erläutert, ob das neue Erkenntnisse sind; also im letzten halben Jahr wäre das ja dann, denke ich. Das Dossier wurde ja im letzten halben Jahr erstellt, also.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Herr Eißmann noch einmal. Dann habe ich – –

Herr Dr. Eißmann (Gilead): Wir ziehen die Daten sicherlich heran, um eben den ja schon erteilten Zusatznutzen in der Population 1b zu bestätigen. Es handelt sich ja hier um zwei unterschiedliche Anti-CD20-Antikörper und wir können die Studien jetzt nicht eins zu eins vergleichen, weil die Einschlusskriterien der Studien in der Tat unterschiedlich waren. Von daher ist es mir vielleicht gar nicht möglich, ihre Frage mit einem ganz klaren Ja oder Nein zu beantworten.

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

Frau Dr. Müller: Wir bewerten hier Anwendungsgebiet 1b dann nur die neue Kombination.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Richtig. An dem alten Zusatznutzen kratzt keiner.

Frau Dr. Müller: Und an dem alten Beschluss, der wird ja nicht erneut bewertet. Erneut bewertet wird nur im Anwendungsgebiet 2 diese kleine Gruppe der Hochrisikopatienten First-Line. Da könnte man natürlich sagen, dazu muss man natürlich voraussetzen, dass es in 1b einen Zusatznutzen gibt, wenn Sie reklamieren, dass man das extrapolieren kann. Das ist mir klar. Aber für 1b habe ich Sie so verstanden, in dieser jetzt zu bewertenden Kombination reklamieren Sie keinen Zusatznutzen aufgrund der Studie, die eben diese Kombination untersucht, sondern nur übertragen.

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

Herr Dr. Kandlbinder (Gilead): Wir haben im Dossier und auch in der Stellungnahme nicht darauf abgehoben, weil nicht nur unser Gefühl, sondern die Realität war, dass wir eben an den Kriterien der Nutzenbewertung hier gescheitert sind. Wir hätten das machen können, aber es hätte uns ja eben in der Bewertung nichts geholfen. Wir glauben, dass man das aus einer Versorgungsperspektive, einer Versorgungsbrille heraus beurteilen muss, aber unser Gedanke wäre natürlich schon, Idelalisib in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper, egal, ob es Rituximab oder Ofatumumab ist. Wir haben es auch heute schon, glaube ich, von Herrn Professor Wörmann gehört, dass die Ergebnisse gestützt werden durch die 119er-Studie; sodass man insofern eigentlich den Zusatznutzen auch auf die 119er ausbreiten könnte.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Wir waren jetzt eben, glaube ich, auch so weit, dass wir gesagt haben: An dem alten Beschluss oder den alten Kombinationen wird nicht gewackelt. Es geht jetzt um die Frage: Gibt es für die Patientengruppe 1b jetzt eben neue Evidenz, die belastbar ist und aus der ein Zusatznutzen ableitbar ist? Da hatten Sie in Ihrem eigenen Dossier geschrieben: Die gibt es nicht. Jetzt sagen Sie: Ja, wir müssen auf die Versorgungsperspektive gucken, und das ist ja relativ egal, mit wem man kombiniert. Eigentlich müsste es so sein, dass es einen Zusatznutzen hätte. Das deckt sich aber weder mit Ihrem Dossier noch mit Ihrer Stellungnahme noch mit den dazu nicht vorgelegten Daten – das muss man ja klipp und klar sagen –, sondern wir sprechen jetzt über die Patientengruppe 2, wenn ich das richtig sehe. – Dazu jetzt Herr Kaiser, dann Herr Eyding, dann Herr van Poppel und Herr Rodewyk.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann schon gar nichts mehr dazu beitragen.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich auch nicht.

Herr Dr. Kaiser: Das ist in sich völlig widersprüchlich, also, es ist ja auch nicht so, Frau Müller, dass sich da in den letzten sechs Monaten etwas hätte tun müssen, sondern in den letzten zwei Wochen. Die schriftliche Stellungnahme ist zwei Wochen alt.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Er hat sie ja vorgelesen.

Herr Dr. Kaiser: Die Daten sind irrelevant. Jetzt plötzlich sagen Sie, ach na ja, vielleicht sind sie doch relevant, und man weiß überhaupt nicht, warum. Also, das ist alles in sich widersprüchlich.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Gut, okay, also, Herr Eyding, Sie klären das jetzt.

Herr Dr. Eyding: Ganz genau. – Meine Frage bezieht sich in der Tat auch auf 119. Sie sagen ja selber schon fast, dass die Studie eigentlich für 1b geeignet ist. Wir haben im Verfahren Ibrutinib in der RESONATE-Studie, die eine ganz ähnliche Ausgangssituation hat, ja eine Subgruppenbildung gehabt, die hier auch zur Auswertung und zu einer Zusatznutzenbeurteilung gekommen ist. Ich kann es nicht so ganz glauben, dass man keine Population hätte definieren können, die eine richtige formale Nutzenbewertung für 1b erlaubt hätte. Da müssen sie mir noch einmal erklären, warum Sie das gar nicht versucht haben, wenn Sie sowieso schon so nah dran sind und das so innovativ ist, die Idelalisib-Substanz, dann wäre das doch einen Versuch wert gewesen.

Ich möchte auch gleich eine zweite Frage anschließen für eine mögliche Erklärung, warum Sie es nicht versucht haben: Sie hätten damit möglicherweise Daten geliefert, die den indirekten Vergleich, den Janssen eingereicht hat, zu einer valideren Auswertung hätte führen können als den, den Janssen jetzt eingereicht hat, weil sie die Gesamtpopulation und auch nur ein, zwei Endpunkte betrachtet. Aber dann hätten sie natürlich Daten geliefert, wo man möglicherweise einen valideren direkten Vergleich hätte machen können, der aus meiner Sicht die Frage aufwirft, ob Idelalisib sogar einen geringeren Nutzen hat als Ibrutinib. Das ist natürlich ein Befund, den Sie gerne vermeiden wollen. Insofern die Frage: Hängt das irgendwie damit zusammen, dass Sie das gar nicht versucht haben, für diese innovative Substanz Idelalisib mit dem großen Vorteil bei dem PFS eine richtige formale Bewertung für die Population 1b durchzuführen?

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

Herr Ellis (Gilead): Zunächst nein, das hängt nicht damit zusammen. Wir haben, denke ich, hier klargemacht, dass wir einfach Schwierigkeiten haben, dass es keinen wissenschaftlichen Konsens gibt, wie wir diese Teilpopulation auftrennen können. Also wir hatten ursprünglich in der Studie 116 bestimmte Kriterien, aber da ist eben der Unterschied, dass in der Studie 119 diese Kriterien nicht präspezifiziert waren, also nicht als Einschlusskriterien in der Studie. Dann gab es, glaube ich, im Dossier zu Ibrutinib das Kriterium der doppelten Refraktärität, um für Chemotherapie nicht geeignete Patienten zu identifizieren. Wenn wir dann aber zum Beispiel die Leitlinie der DGHO angucken, wird da im Prinzip für alle Patienten mit einem Frührezidiv davon abgeraten, Chemotherapie zu geben. In dieser Situation haben wir gesagt, dass es keinen wissenschaftlichen Konsens gibt, wie wir das hinkommen können, ohne uns tatsächlich unglaublich zu machen.

Zweitens möchte ich hier noch eines hinzufügen, um in dieser Verwirrung, die auch Herr Kaiser noch einmal betont hat, vielleicht etwas Klarheit zu schaffen: Wir sehen den Zusatznutzen von Idelalisib

auch in Bezug auf die Versorgung in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper. Das haben wir auch im Dossier geschrieben, dass wir in der Teilpopulation 1b einen Zusatznutzen ableiten. Jetzt sagen Sie: Gut, an dem Zusatznutzen von Idelalisib in Kombination mit Rituximab wird nicht mehr gekratzt, und hier wird nur separat die Kombination mit Ofatumumab bewertet. Insgesamt haben wir mit der Studie 116 und 119 genug Daten gesehen, um eben in dieser Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper einen Zusatznutzen abzuleiten. Es ging nur darum, was wäre, wenn Sie allein nach dieser speziellen Kombination mit Ofatumumab fragten; da haben wir eben gesagt: Da können wir die Studie 119 nicht heranziehen.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wörmann, dann Nachfrage Herr Eyding.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur weil wir hier als „Kronzeugen“ benutzt werden: Wir sehen eine Gruppe von Patienten, die eine rezidierte, frührezidierte oder refraktäre CLL haben und für Chemotherapie nicht geeignet sind. Das sind vor allem ältere Patienten. Wir haben diese Patienten, und das sind Patienten zum Beispiel, die eben keine schwere Immunsuppression kriegen sollen oder keine schwere Thrombozytopenie, nicht laufend transfundiert werden sollen, insofern können wir sie definieren, und wir denken eigentlich auch – deswegen haben wir es auch in die Leitlinien hineingeschrieben –, dass diese Gruppe auch in der Idelalisib-Studienpopulation drin ist, müssen wir kritisch sagen. Aber es ist nicht unsere Aufgabe, diese Arbeit zu machen.

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

Herr Dr. Eyding: Aus meiner Sicht ist es nicht notwendigerweise so, dass das durch die Einschlusskriterien abgebildet sein muss, dass man eine Population definieren kann, die für die Chemotherapie nicht infrage kommt. Das ist nicht so, das können Sie auch an den Patienteneigenschaften festmachen, die in der Studie drin sind. Ich glaube, das hätte man in diesem Fall für die Studie 119 durchaus tun können. Möglicherweise hätten Sie eine zu enge Population gebildet, aber Sie hätten eine Population bilden können, die definitiv nicht mehr für eine Chemotherapie infrage kommt. Und ich glaube, es sind sich alle hier im Raum einig, dass die Studie insgesamt nicht eine ist, die Patienten behandelt hat, die für eine Chemotherapie nicht mehr infrage kommen. Insofern wäre das auf jeden Fall ein sinnvolles Unterfangen gewesen, um hier eine bessere Aussagekraft für die Population 1b hinzukriegen als das, was Sie jetzt vorgelegt haben.

Meine Vermutung, warum Sie das nicht gemacht haben, lasse ich jetzt einfach so im Raum stehen. Das ist eine Gefahr, die besteht, und ich finde, der G-BA ist wohl beraten, sich dieser Frage zu widmen, auch wenn wir vielleicht nicht endgültig beantworten können, ob Idelalisib nicht sogar einen geringeren Nutzen als Ibrutinib hat. Das würde in einem direkten Vergleich gegebenenfalls herauskommen. Der Vergleich, der publiziert worden ist, und den Janssen eingereicht und auch gemacht hat, ist ja nahe dran, in einer nicht selektierten Population einen Überlebensnachteil zu zeigen. Aber das ist eine Sache, die mir zumindest inhaltlich unter den Nägeln brennt.

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

Herr van Poppel: Ich habe noch eine Nachfrage bezüglich dessen, was soeben von Herrn Wörmann beantwortet worden ist für die Einschätzung der Anteile der Patienten, die in der aktuellen Teilpopulation 2 enthalten sein könnten. Die Frage bezieht sich auf den Stellenwert von Venetoclax. Muss man dann, weil mittlerweile auch Venetoclax eine mögliche Option wäre, davon ausgehen, dass wir in Anbetracht des aktuellen Zulassungstextes von Idelalisib, wonach Idelalisib nur infrage kommt innerhalb

der Gruppe 2 bei Patienten, für die keine andere Therapien geeignet sind, sogar noch einen geringeren Anteil auf diese 5 bis 10 Prozent betrachten sollten?

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Herr Stilgenbauer.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): In der Tat ist es ja glücklicherweise so, dass wir neben Ibrutinib/Idelalisib jetzt auch Venetoclax als biologisch gezielte extrem wirksame und auch extrem gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung haben. Wie Sie wissen, ist die FDA- und die EMA-Zulassung von Venetoclax allerdings nicht für die Primärtherapie, sondern für die zweite Therapielinie auch bei der 17p- und TP53-mutierten CLL.

Unabhängig davon ist es eben auch so, dass es für Venetoclax Patientengruppen gibt, die für die Therapie weniger gut geeignet sind, insbesondere durch die extrem abrupte und starke Wirksamkeit des Medikaments ist das Management des potenziellen Tumorlysesyndroms kritisch. Patienten, die mit hoher Tumormasse und eingeschränkter Nierenfunktion in die Behandlung gehen, wären sicherlich Kandidaten, bei denen wir eher eine der beiden anderen Substanzen erwägen würden als Venetoclax. Wobei ich, wie gesagt, es so sehen würde: Wir haben drei Gläser, die alle mehr als halb voll sind, und nicht drei Gläser, die alle halb leer sind. Das sind alle drei vorteilhafte Substanzen. Aber wir sind in der luxuriösen Situation, jetzt noch weiter auswählen zu können, patientenindividuell, was die beste Therapie wäre.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr van Poppel? – Dann Herr Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Ich möchte noch einmal auf die vorhin schon diskutierte Blutungsproblematik zurückkommen. Wäre eine nicht seltene Thrombozytopenie auch eine Kontraindikation, oder wäre das ein Grund, in der Behandlung auf ein anderes Präparat zu wechseln? Wegen der, wie Sie sagen, Hautblutungen, würde eine schwere Thrombopenie auch zu den Dingen gehören, dass wir vielleicht von den 5 bis 10 Prozent auf ein paar mehr Patienten kämen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden eine symptomatische Thrombozytopenie als Kontraindikation nehmen. Wir wissen ja, dass viele von den Patienten mit sehr wenig Thrombozyten immer noch nicht bluten. Dann würde ich schon Ibrutinib nicht trauen, wenn ich sonst keine Kontraindikation sehen würde, und bei einer symptomatischen Thrombozytopenie muss ich es heute nicht mehr, also würde ich es auch nicht tun.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, Herr Kandlbinder, oder wer es machen möchte, aus Ihrer Sicht die letzte Dreiviertelstunde, die letzten 50 Minuten zusammenzufassen. – Bitte schön.

Herr Dr. Kandlbinder (Gilead): Ja, ich glaube, wir haben vieles heute gehört, insbesondere auch methodische Aspekte, die wir in dem Dossier und in der Stellungnahme eben entsprechend der Studien nicht optimal abbilden konnten. Wir glauben, dass man das Thema aus einer Versorgungsperspektive beurteilen muss und, es steht ja nun gerade dem G-BA zu, dies zu tun. Insofern sind wir erst einmal so weit zufrieden, dass wir wissen, dass wir unseren Zusatznutzen in 1b mit der Rituximab-Kombination sowieso behalten, weil die hier nicht Bestandteil der Anhörung ist. Aber ich glaube, folgerichtig könnte auch sein, aus einer Versorgungsperspektive die 1b zu erweitern, und eben für Anti-

CD20-Antikörper und eben die Population 2 glauben wir, dass der Zusatznutzen, wie er damals im ersten Bewertungsverfahren vergeben wurde, jetzt auch wieder angebracht ist, dadurch, dass die Indikationsstellung wieder gegeben ist.

Herr Prof. Dr. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank an alle, die jetzt an der Anhörung mitgewirkt haben. Wir werden das zu werten und zu gewichten haben, was hier diskutiert und vorge-tragen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen dann in fünf Minuten wieder mit Ibrutinib weiter.

Schluss der Anhörung: 15.56 Uhr