

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

hier: Wirkstoff Ibrutinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Februar 2017
von 16.00 Uhr bis 16.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Baierl
Frau Dr. Unnebrink

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

Herr PD Dr. Eisele
Herr Dr. Graebert
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Hoffmann
Frau Dr. Hog

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

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: 16.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. – Herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel! Manche von Ihnen begrüße ich heute schon zum sechsten Mal. Jetzt geht es um Ibrutinib, ein neues Anwendungsgebiet in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung der vorbehandelten CLL. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Dezember 2016, zu der zum einen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die DGHO Stellungnahmen abgegeben haben, zudem AbbVie, Roche Pharma AG und Medac sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll wieder einmal die Anwesenheit feststellen: Für Janssen müsste Herr Privatdozent Dr. Eisele da sein – ja –, dann Herr Dr. Graebert – ja –, Herr Dr. Sindern – ja – und Herr Dr. Tomczkowski – ja. Irgendwann lernen wir es; wir haben es immer mit dem Namen. Sie hatten eben schon das Vergnügen, der vorherigen Anhörung zu folgen. – Weiter sind für die DGHO Herr Prof. Dr. Wörmann und Herr Prof. Dr. Stilgenbauer da. Dann müssten für AbbVie Herr Dr. Baierl – ja – und Frau Dr. Unnebrink da sein – ja –; dann ist für Medac Herr Dr. Erdmann immer noch da, für Roche Frau Dr. Hoffmann – ja – und Frau Dr. Hog – ja, und Herr Levin und Herr Dr. Rasch sind auch noch da. Es ist niemand da, der nicht aufgerufen worden ist.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte immer Ihren Namen, entsprechendes Unternehmen oder Institution nennen und das Mikrofon benutzen.

Wir sollten uns heute in der Anhörung neben den Punkten, die Sie adressieren werden, vor allen Dingen mit der Frage beschäftigen, wie die nachgereichten Datenschnitte zu berücksichtigen sind und ob sich daraus zusätzliche Erkenntnisse ergeben, außerdem mit der Fragestellung, ob ein Zusatznutzen für die nachgereichte erweiterte Teilpopulation möglicherweise feststellbar ist. Das sind aber nur zwei Punkte aus einer Reihe von anderen Fragestellungen, die Sie sicherlich adressieren werden. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne will ich hier die Gelegenheit zu einer Stellungnahme nutzen. Bevor ich mit meinen einleitenden Worten starte, möchte ich meine Kollegen vorstellen, die Sie auch schon aus den früheren Anhörungen zu Ibrutinib kennen. Da ist zunächst Herr Dr. Jörg Tomczkowski, direkt neben mir, hauptverantwortlich für das Dossier, ferner Herr Dr. Klaus Sebastian Graebert aus unserer Medizinabteilung sowie Herr Privatdozent Dr. Lewin Eisele, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, der methodische Fragen im Dossier bearbeitet hat.

Dies ist bereits das vierte Nutzenbewertungsverfahren für Ibrutinib, das innerhalb von zwei Jahren durchgeführt wird. Mit der chronischen lymphatischen Leukämie, dem Mantelzell-Lymphom und Morbus Waldenström besitzt Ibrutinib als Monotherapie bereits für drei B-Zell-Erkrankungen eine Zulassung. Aus dem sehr umfangreichen Forschungsprogramm erwarten wir in den nächsten zwei bis drei Jahren weitere Zulassungen, darunter für die Erstlinientherapie beim Mantelzell-Lymphom und diffus großzelligen Lymphom, für vorbehandelte Patienten mit follikulärem Lymphom sowie Marginalzonen-Lymphom, aber auch weitere Zulassungen im Bereich der Erstlinienbehandlung der CLL.

Mit der zuletzt erfolgten Zulassung von Ibrutinib, nämlich Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, befinden wir uns wieder in der Zielpopulation der allerersten Bewertung, bei den vorbehandelten Patienten mit einer CLL, genauer denjenigen Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet

sind. Die Zulassung erfolgte auf Basis einer kontrollierten und randomisierten Phase-III-Studie, der HELIOS-Studie, die auch Grundlage für die Nutzenbewertung ist.

Die CLL bleibt trotz Chemoimmuntherapie unheilbar. Grundsätzlich steht daher bei körperlich belastbaren Patienten die Verlängerung des Überlebens im Vordergrund. In allen Studien hat sich Ibrutinib als sehr wirksam erwiesen und insbesondere bei der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit sehr überzeugende Ergebnisse gezeigt. Die hohe Wirksamkeit hat auch das IQWiG in seinem Bericht bestätigt und über den statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet, was in Einklang mit unserem Dossier steht. Die aus unserer Sicht heute wichtigste Fragestellung – ich glaube, das betrifft, Herr Professor Hecken, auch den zweiten Punkt, den Sie genannt haben – ist, ob der Zusatznutzen für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für alle Patienten, für die Bendamustin/Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, gilt.

Wir haben im Dossier auf Basis von Stratifizierungsfaktoren eine Patientenpopulation gebildet, für die wir anhand der Baseline-Charakteristika eindeutig sagen können, dass es sich um eine Population handelt, für die Bendamustin/Rituximab patientenindividuell die optimierte Therapie ist. Genau das war die gestellte Aufgabe, um die HELIOS-Studie für die Feststellung eines Zusatznutzens verwenden zu können. Durch Zuschnitt der Teilpopulation anhand von Stratifizierungsmerkmalen konnte die Randomisierung erhalten bleiben, was eine Minimierung des Verzerrungspotenzials bewirkt. In dieser Population ging es darum, das Effektmaß mit hoher Validität zu bestimmen.

Das IQWiG hat bestätigt, dass die verwendeten Kriterien geeignet waren, um eine Patientenpopulation zu bilden, für die BR eine optimierte Therapie im Sinne der zVT darstellt. Für diese Population ergab sich im Endpunkt Gesamtüberleben ein Hazard-Ratio von 0,43, was einer Risikoreduktion von 57 Prozent entspricht. Dem positiven Effekt beim Gesamtüberleben steht dabei kein negativer Effekt entgegen.

Gleichzeitig weist das IQWiG aber darauf hin, dass es in der Zielpopulation weitere Patienten gibt, für die BR patientenindividuell die optimierte Therapie darstellt, etwa solche mit nur einer Vortherapie. Dies sind zum Beispiel Patienten, für die aufgrund ihres schlechten Ansprechens in der Ersttherapie eine Retherapie mit Purinanaloga nicht infrage kommt. Um auch diese Patienten mit zu erfassen, haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme eine erweiterte Population eingereicht, welche den alten Zuschnitt vollumfänglich umfasst und ebenfalls mit den Stratifizierungsfaktoren sehr gut abbildbar ist. Aus unserer Sicht werden damit ganz überwiegend diejenigen Patienten charakterisiert bzw. erfasst, für die Bendamustin/Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt und die dies aufgrund der uns vorliegenden Versorgungsdaten in der realen Versorgung auch erhalten.

In unserer Stellungnahme haben wir neben den Ergebnissen der erweiterten Population auch Ergebnisse aus neuen Datenschnitten – Sie hatten es erwähnt, Herr Professor Hecken –, die bei Abfassung des Dokuments noch nicht vorlagen, eingereicht. Mit dem vierten Datenschnitt liegen nunmehr Daten für eine mediane Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 37 Monaten vor. Über alle Datenschnitte zeigt sich in allen Populationen eine Reduktion des Risikos zu versterben um mindestens 35 Prozent. In den aktuellen Datenschnitten sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben jeweils in der ursprünglichen BR-Population sowie in der erweiterten BR-Population und der gesamten Studienpopulation statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib, und dies, obwohl die Ergebnisse durch das Cross-over der Placebo-Patienten in den Ibrutinib-Arm zuungunsten von Ibrutinib verzerrt wurden.

Die neuen Datenschnitte bestätigen darüber hinaus, dass den positiven Effekten nach wie vor keine negativen Effekte entgegenstehen. Die aktuellen Datenschnitte weisen darauf hin, dass die Lebensverlängerung sowohl für die BR-Population als auch für die erweiterte BR-Population vergleichbar hoch

ist. Somit ist davon auszugehen, dass alle Patienten, die nach einer Vortherapie für eine Chemo-Immuntherapie mit BR geeignet sind, von der Kombinationstherapie Ibrutinib plus Bendamustin/Rituximab profitieren. Die Differenz im Gesamtüberleben zwischen den Therapiearmen beträgt auf Grundlage der vorliegenden Daten mindestens circa 14 Monate. Damit sehen wir einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt, der für all diejenigen Patienten gilt, für die Bendamustin/Rituximab patientenindividuell die optimierte Therapie darstellt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Sindern. – Ich habe als Erstes Frau Müller, dann Herrn Eyding.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen. Die eine betrifft die nachgereichte erweiterte Bendamustin/Rituximab-Population. Sie haben jetzt kurz angesprochen, Sie hätten hiermit doch auf eine Kritik oder eine Anmerkung des IQWiG reagiert, die angemerkt hätten, dass in Einzelfällen eben auch Patienten mit nur einer Vortherapie möglicherweise für die BR geeignet gewesen wären. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie das aufgrund dieser Anmerkung des IQWiG nachgereicht haben?

Ich empfand es als etwas irritierend, dass Sie das erst jetzt mit der Stellungnahme gemacht haben; denn ich denke, medizinisch plausible Gründe werden sich im letzten halben Jahr ja wahrscheinlich nicht geändert haben. Vielleicht könnten Sie das darlegen. Sie haben eben begründet, Sie wollten ganz valide Daten im Dossier haben. Das habe ich, hoffe ich, richtig verstanden. Aber warum haben Sie das jetzt vorgelegt, und welche Relevanz sehen Sie? Wollen Sie die Ergebnisse nur bestätigen, oder geht das darüber hinaus?

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

Frau Dr. Müller: Dann kommt noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Ja, zuerst sind wir an die HELIOS-Studie herangegangen; wir wollten eine Population bilden, bei der wir davon ausgehen können, dass ausschließlich BR die einzige Therapieoption ist, also die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt. Wir hatten die beiden Stratifizierungsfaktoren, also refraktär auf Purinanaloga-Vortherapie und mehr als zwei Vortherapien. So konnten wir uns sehr sicher sein – das hat ja auch das IQWiG bestätigt –, dass das hier eine Population ist, die wirklich nur noch BR als Therapiemöglichkeit hat.

Dies haben wir zusammen mit der HELIOS-Studie eingereicht. Nachdem der Kommentar vom IQWiG kam – na gut, aber auch bei Patienten mit nur einer Vortherapie könnte es sein, dass auch für diese Patienten BR die patientenindividuell optimierte Therapie ist –, haben wir überlegt: Wie können wir das weiter optimieren, also eine größere Population darstellen? Unter Berücksichtigung der Randomisierungsfaktoren – also der Stratifizierungsfaktoren, um die Randomisierung möglichst aufrechtzuerhalten – blieb dann nur übrig, diese zweite Population zu bilden. Sie haben wir dann maßgeblich gebildet, um wirklich die Übertragbarkeit der Ergebnisse, die in beiden Populationen konsistent sind, zu zeigen. Wir sehen in beiden Populationen für die vorgelegten neuen Datenschnitte signifikante Ergebnisse im Gesamtüberleben, sodass wir über die etwas größere Population die Übertragbarkeit auf die Versorgungslandschaft eher gegeben sehen. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn Sie das gestatten, Frau Müller: Herr Kaiser wollte dazu etwas anmerken. – Ja, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Es ist richtig, dass wir das im Bericht angemerkt haben, allerdings nicht in dem Ausmaß, wie Sie es jetzt untersucht haben. Wir haben nicht gesagt, dass Sie jeden Patienten, der auf eine Vortherapie mit Purinanaloga refraktär war, zwingend als für Bendamustin/Rituximab geeignet ansehen sollten. Vielmehr haben wir gesagt, dass die Definition, die Sie gebildet haben, eine nachvollziehbare ist und der Fehler bezüglich dessen, dass hier vielleicht ein, zwei oder drei Patienten nicht beachtet worden sind, vernachlässigbar ist. Das ist der Punkt. Was Sie jetzt gemacht haben, ist Folgendes: Sie haben die Population schlicht verdreifacht. Das hat mit Einzelfällen ja erst einmal nichts mehr zu tun. Sie sagen jetzt, dass eigentlich jeder, der auf Purinanaloga-Vortherapie refraktär war, zwingend Bendamustin/Ritoximab bekommen müsste. Das teilen wir jetzt an dieser Stelle so nicht.

Insofern halten wir die nachgereichten Daten a) für unnötig, weil wir auch die ursprüngliche Auswertung von Ihrer Aussagekraft her nicht infrage gestellt, sondern das Gegenteil gesagt haben, und b) auch nicht für zielführend, weil Sie jetzt eine Population gebildet haben, bei der man eben nicht davon ausgehen kann – im Gegensatz zur ersten BR-Population –, dass hier wirklich Bendamustin/Rituximab die patientenindividuelle Therapie ist. – Danke.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine zweite Frage, und zwar zu den Datenschnitten, die Sie nachgereicht haben, zu dem dritten und dem vierten Datenschnitt. Sie haben ja nach der Interimanalyse entblindet, wenn ich das richtig sehe, und haben jetzt Overall Survival nachgereicht, ich glaube, PFS- und Safety-Daten. Wie sehen Sie denn jetzt die Verzerrung dieser einzelnen Parameter, wenn Sie sie nach Entblindung nachreichen? Also, Overall Survival – das ist klar – wird durch Entblindung wahrscheinlich nicht so, aber die anderen – – Also, inwiefern sehen Sie die nachgereichten Datenschnitte hier im Sinne eines Vergleiches als verwertbar, und warum haben Sie entblindet?

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

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Ich gehe auf die Frage der Verzerrung ein. Es wird vom IQWiG bereits in der Nutzenbewertung angemerkt, dass eine Reihe von Endpunkten verzerrt sind. Wir reichen jetzt zu den neuen Datenschnitten verschiedene Endpunkte nach, insbesondere auch das Overall Survival. Ich weiß nicht, ob Sie das jetzt gerade genannt hatten. Selbstverständlich haben wir die Overall-Survival-Daten jetzt auch mit eingereicht. Da ist es so, dass wir eine Verzerrung annehmen, die erst einmal von der Verblindung unabhängig ist, die aber mit dem Cross-over zusammenhängt. Diese Verzerrung wirkt sich eben zuungunsten von Ibrutinib aus. Wir sehen trotz dieser Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib durch das Cross-over diese signifikanten Overall-Survival-Vorteile in dieser BR-Population über alle Datenschnitte und eben auch in den neuen Datenschnitten über die verschiedenen Populationen. – Dies zum Verzerrungspotenzial.

Herr Dr. Graebert (Janssen): Um zu ergänzen, warum die Studie entblindet wurde: Nach der ersten Zwischenanalyse gab es am 10. März 2015 ein Safety Board, bei dem diese Ergebnisse vorgelegt worden sind. Das Safety-Komitee hatte empfohlen, die Studie zu entblinden; dem ist die Firma dann nachgekommen und hat mit dem Amendment IV von April 2015 die Studie entblindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch Herr Kaiser, dann Herr Eyding.

Herr Dr. Kaiser: Meines Erachtens hilft es bei der Wertung der Relevanz des dritten und vierten Datenschnittes, sich zu überlegen, wie man diese Datenschnitte werten würde, wenn die Ergebnisse nicht konsistent wären. In der jetzigen konsistenten Situation ist es ja im Grunde genommen bestätigt. Aber

jetzt nehmen Sie einmal an, dass Overall Survival wäre anders gewesen oder die Ergebnisse zu der Lebensqualität wären deutlich anders gewesen. Ich gehe davon aus, dass Sie dann Folgendes geschrieben hätten – das ist jetzt rein hypothetisch; aber wir hatten schon andere Fälle hier in den G-BA-Bewertungen gehabt –, aufgrund erstens des zunehmenden Cross-overs und zweitens der Entblindung der Studie sei die Verzerrung des dritten und vierten Datenschnitts höher, er sei also nicht so hoch zu gewichten wie der erste und zweite Datenschnitt, und dies völlig nachvollziehbarerweise. Je höher das Cross-over und zusätzlich noch die Entblindung bei den Datenschnitten jetzt, umso größer ist das verzerrende Element. Hier spielt es, wie gesagt, keine große Rolle, weil Sie über die Datenschnitte konsistente Ergebnisse haben; aber ich meine, es hilft einfach dabei, diese Überlegung einmal anzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön; postfaktisch. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe ebenfalls mehrere Fragen zu der Studie, vor allem zu der BR-Population. In der BR-Population ist es leider so, dass Sie eine ganze Reihe von prognostischen Markern zuungunsten des Placeboarms verzerrt haben. Sie haben beispielsweise 30 versus 43 Prozent bei drei bis vier Patienten, immer jeweils in dem IBR-Arm, also dem Ibrutinib-Bendamustin/Rituximab-Arm, versus dem Bendamustin/Rituximab-Arm, also nur 30 Prozent in dem Testarm und 43 Prozent im Kontrollarm. Sie haben Bulky Tumor in 57 Prozent des Testarms und in 70 Prozent des Kontrollarms. Sie haben eine Refraktärität versus Purinanaloga-Vorthherapie in 32 Prozent des Testarms und in 40 Prozent des Kontrollarms. Sie haben ein Kurzzeitrezidiv, also Patienten, die besonders schnell ein Rezidiv bekommen, in 17 Prozent des IBR-Arms versus 36 Prozent im Kontrollarm. Wenn ich es richtig im Kopf habe, sind die Analysen, die Sie gemacht haben, zwar multivariate Analysen; aber Sie haben nur die Stratifizierungsvariablen als Covariate eingeführt. Um den Überlebensvorteil sicher beurteilen zu können, bräuchte man eigentlich noch eine Analyse, die für diese prognostischen Marker ebenfalls korreliert. Die Frage ist, ob Sie das noch nachliefern könnten, damit man diesen Vorteil wirklich beurteilen kann.

Wir haben keine Baseline-Daten zu der erweiterten Population. Ich weiß nicht, ob es da genauso ist. Auch wenn ich selber glaube, dass wir sie nicht bewerten könnten, wissen wir da so gar nichts. Da gibt es keine Baseline-Daten, da kann man das gar nicht beurteilen. Das wäre auch noch relevant.

Zweite Frage: Sind die Progressereignisse in den unerwünschten Ereignissen mit erfasst, oder haben Sie Progresse, die klar ein Krankheitsprogress sind, aus den UE-Daten herausgerechnet? Ich gehe davon aus, dass das nicht der Fall ist, weil Sie ja wirklich im Ibrutinib-Arm Vorteile bei den schweren UE haben. Da sind Sie ja fast an der Signifikanzgrenze für Vorteile von Ibrutinib-Patienten, was durch die Hinzunahme einer weiteren Substanz gegenüber Placebo eigentlich nicht erklärbar wäre. Deshalb gehe ich davon aus, dass auch die Progresse mit enthalten sind. Es wäre auch hilfreich, dazu noch eine Auswertung zu bekommen, die diejenigen Progresse, die klar Krankheitsprogress sind, aus den unerwünschten Ereignissen herausrechnet, damit man wirklich eine klare Auswertung der Nebenwirkungen hat und nicht eine Mischung aus Wirkung und Nebenwirkungen.

Die andere Frage ist jetzt nicht so wichtig; aber das können Sie vielleicht auch kurz beantworten: Von wem sind der dritte und der vierte Datenschnitt getriggert worden? Ist das etwas, was die Behörden von Ihnen verlangt haben? Haben Sie das frei selber festgelegt? Woher kommen die eigentlich? Ich habe das jetzt im Dossier nicht so schnell gefunden. – Danke.

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

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Vielleicht kann ich beginnen. Ich gehe nur kurz auf den ersten Teil ein. – Sie haben die Schieflage bei der BR-Population angesprochen, und Sie haben gesagt, dass wir da beim Rai-Stadium III eine Verzerrung zu unseren Gunsten haben, also 30 versus 43 Prozent.

Wir haben die Baseline-Charakteristika für die neue, für die erweiterte BR-Population vorgelegt; da sieht das deutlich besser aus. Ich kann das jetzt hier kurz zitieren. Das Rai-Stadium III haben wir hier im Kombinationsarm zu 14,7 Prozent und zu 15,9 Prozent im Kontrollarm; das ist also fast ausgeglichen. Sie sprachen Bulky Disease an: Da war der Unterschied 57 Prozent zu 70 Prozent; da haben wir jetzt 62 zu 58 Prozent. Das ist jetzt also deutlich ausgeglichener.

Wir sehen diese Verzerrung nicht. Das ist auch ein Grund, warum wir jetzt die erweiterte Population noch vorgelegt haben. Wir sehen eben konsistente Ergebnisse, sodass wir davon ausgehen, dass die Ergebnisse nicht durch diese Schiefelage zustande gekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage unmittelbar dazu. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe trotzdem eine Nachfrage. Ich bin selber – das habe ich gesagt – nicht davon überzeugt, dass die erweiterte Population die richtige Population ist. Ich glaube, dass es tatsächlich die BR-Population ist, die Sie eingereicht haben. Die Frage ist, ob Sie trotzdem für die entsprechenden Analysen in der BR-Population noch eine mit multivariaten Verfahren adjustierte Analyse nachreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann natürlich nicht beurteilen, ob der pU das nachreichen kann. Ich glaube, dass das technisch natürlich geht, weil er alle Informationen hat. Ich möchte nur davor warnen, jetzt hier irgendein Data-Mining zu betreiben.

Es ist keine vorab definierte Analyse. Jetzt kann man sich nämlich auch noch den ECOG nehmen, bei dem es überhaupt keinen Unterschied gibt, und zudem kann man noch die Kurvenrotation heranziehen, womit es sogar umgedreht ist. Es ist ein Problem, jetzt hier einseitig bestimmte Faktoren, die aufgefallen sind, in die multivariate Analyse hineinzunehmen und andere herauszulassen. Wenn Sie bei dieser Population mit 53 Patienten jetzt noch zehn Faktoren in Ihre multivariate Analyse hineinrechnen, haben wir ganz andere Probleme. Ich würde also dringend davor warnen, post hoc hier eine solche multivariate Analyse durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte; dann Herr Eyding.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DHGO): Wir sehen durchaus, dass ein gewisses Ungleichgewicht da ist. Ein für uns sehr starker Parameter ist die Zeit seit der letzten Therapie, also die Zeit bis zum Progress. Sie liegt in den beiden Armen zwischen 2,6 und 2,9 Jahren; das ist also sehr vergleichbar. Das halten wir für sehr stark, und das zeigt eher, dass eine große Vergleichbarkeit der Arme da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es gibt ja Verfahren, mit denen man das Data Mining etwas minimieren kann, indem man nur Faktoren nach vorher definierten Kriterien in eine solche multivariate Analyse einbezieht, die dann irgendwie rückwärts oder vorwärts erfolgt; keine Ahnung. Das kann man natürlich machen, um sich davor zu schützen, dass man wirklich nur die hineinnimmt, die zuungunsten oder zugunsten einer Kovariate gehen. Das wäre sicherlich auch ein empfehlenswertes Verfahren. Da kommen dann vielleicht auch nicht alle mit hinein.

Es ist sicherlich Zufall; manchmal ist es eben einfach so, dass man bei einer kleinen Gruppe dieses Pech hat, dass man eine so ungünstige Verteilung bekommt. Aber es ist trotzdem auffällig, dass man

für viele Faktoren diese Verzerrungen in eine Richtung hat. Insofern glaube ich, dass es angemessen wäre, dies zu versuchen und es zumindest im Sinne einer Sensitivitätsanalyse nachzureichen.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Ich möchte hier nur anmerken: Wir haben drei Populationen. Die Gesamtstudie haben wir ebenfalls vorgelegt, und auch da haben wir statistisch signifikante Daten zugunsten der Kombinationstherapie. Es scheint also insgesamt konsistent zu sein, auch über die letzten Datenschnitte in allen Populationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Sie haben halt eine kleinere Power in der Subgruppe; deswegen brauchen Sie einen größeren Effekt. Wenn der größere Effekt auf einer Verzerrung beruht, dann ist das natürlich nur ein sehr wackliger oder schwacher Konsistenznachweis. Insofern bleibt die Frage aus meiner Sicht immer noch so im Raum stehen; da beißt die Maus keinen Faden ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Uns hat das, was Herr Kaiser gesagt hat, eigentlich überzeugt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, ich warte jetzt nur noch auf die Antwort des pharmazeutischen Unternehmers, der sagt, er sieht keine Möglichkeit, die gewünschten Daten noch vorzulegen. Damit wäre die Frage beantwortet. Anschließend müssten wir eben gucken, was wir ohne diese Daten und ohne diese Feinzielisierung noch machen würden.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Kurzfristig sehen wir jetzt auch nicht, dass wir diese Analyse machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Nächste Frage. – Datenschnitte, zweiter Fragenteil.

Herr Dr. Graebert (Janssen): Diese Frage wollte ich noch beantworten. Von Herrn Eyding war die Frage gestellt worden, warum weitere Analysen durchgeführt wurden. Nach der Entblindung der Studie ist eben im Amendment IV festgelegt worden, dass die Studiendauer von vier auf fünf Jahre verlängert wird, und es ist beschrieben und festgelegt worden, dass regelmäßig in Bezug auf den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte weitere Analysen durchgeführt werden. Der dritte Datenschnitt ist jetzt das Dreijahres-Follow-up. Der vierte Datenschnitt wurde durchgeführt; die Daten aus diesem Datenschnitt wurden in unserem Periodic Safety Update Report verwendet, in den sie voll eingegangen sind.

Die andere Frage, die noch offen war, war die nach unerwünschten Ereignissen und danach, ob die Prognose enthalten sind. Meines Erachtens haben wir das vollständig dargelegt. Im Nachberechnungsdokument haben wir die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Wir haben auch die unerwünschten Ereignisse größer Grad 3 dargestellt, die SAEs größer Grad 3, und zwar nach Preferred Term. Das heißt, Sie können dem Dokument entnehmen, welche Nebenwirkungen im Studienverlauf aufgetreten sind. Ferner haben wir dargelegt, welche Gründe für Therapieabbrüche im Verumarm oder im Placeboarm vorlagen, und ebenso haben wir dargelegt, welche Gründe für die Todesfälle verantwortlich waren.

Herr Dr. Eyding: Aber das heißt dann schon, dass Prognose, die jetzt wahrscheinlich keine Nebenwirkungen sind, mit in den UEs enthalten sind?

Herr Dr. Graebert (Janssen): Nein. Wie gesagt, wir haben die Nebenwirkungen einzeln dargestellt. Das ist auch das, was wir statistisch verglichen haben. Die Progresse sind ja in den Analysen zum progressionsfreien Überleben enthalten. Das heißt, beispielhaft haben wir dargestellt, wie hoch die Inzidenz von Neutropenien und Thrombopenien ist, und das addiert sich zu der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse.

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

Herr Dr. Eyding: Neutropenien sind also immer eine Nebenwirkung und nie Zeichen eines Progresses.

Herr Dr. Graebert (Janssen): Natürlich kann man das so nicht unbedingt auflösen. Letztlich halten wir uns an das Studienprotokoll, und darin ist festgelegt, dass jegliches unerwünschte Ereignis, das im Studienverlauf erstmals auftritt oder das sich verschlechtert, als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Sie haben recht, es gibt natürlich immer noch eine Kausalitätsbewertung durch den behandelnden Arzt. Aber letztlich sind hier bei den Nebenwirkungen praktisch die Gesamtzahlen dargestellt.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich habe noch eine Nachfrage zum Cross-over, die ich eben vergessen habe. Wie hoch waren die Cross-over-Raten im dritten und vierten Datenschnitt? Dazu habe ich in den jetzigen Nachreichungen nichts gefunden.

Herr Dr. Graebert (Janssen): Zur BR-Population lag die Cross-over-Rate zum dritten Datenschnitt bei 45,3 Prozent, entsprechend auch im vierten Datenschnitt. Die Therapie war ja weit fortgeschritten. Für die erweiterte BR-Population lag die Cross-over-Rate bei 53,6 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie eine Frage? – Ja, bitte schön, Frau Müller; dann Herr Eyding.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Anschlussfrage, eine Verständnisfrage zu dem Punkt mit dem Cross-over, weil wir das Problem dieser hohen Cross-over-Raten in der Entblindung haben. Die Frage richtet sich an die DGHO, weil Sie in der Stellungnahme darauf sowie auf den Punkt hingewiesen hatten, dass der in der Gesamtgruppe nicht signifikante Überlebensvorteil aufgrund dieses Cross-over-Anteils von damals noch 31 Prozent eher unterschätzt werden würde. Zudem hatten Sie auf komplexe Methoden zur Adjustierung für Cross-over hingewiesen, die eben niedrigere Hazard Ratios ergeben haben. Jetzt wollte ich einmal fragen, wie Sie das sehen. Diese Methoden sind ja an Annahmen geknüpft. Meine Frage ist einfach, ob Sie sie erfüllt sehen und ob Sie aus klinischer Erfahrung etwas dazu sagen könnten, da zum Beispiel bei diesem IPCW-Modell davon ausgegangen wird, dass die möglichen Einflussfaktoren auf Overall Survival und Cross-over-Wahrscheinlichkeit bekannt sind.

Bei dem Rank-preserving Structural Failure Time Model wird davon ausgegangen, dass die Wirkung unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ist. Das ist auch noch eine Frage, ob Sie aus klinischer Sicht zu diesen beiden Voraussetzungen etwas sagen könnten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir kannten diese neuen Daten nicht. Wir waren noch von 31 Prozent Cross-over ausgegangen. Das waren die Daten, die uns vorher vorlagen. Dass dieser Wert jetzt über 50 Prozent ist, wundert uns nicht, weil wir durchaus denken, dass im klinischen Alltag sehr klar geworden ist, welche potente Substanz Ibrutinib ist. Insofern ist der Anstieg der Zahlen nicht erstaunlich.

Wir haben es auf der methodischen Ebene mit dem IQWiG, auch mit Frau Wieseler, intensiv diskutiert. Wir sind weiterhin auch kritisch bezüglich der Methoden der Korrektur und haben bereits in früheren Stellungnahmen gesagt, dass wir es, da nicht immer so ganz eindeutig zu beantworten ist, welche der Bedingungen exakt da ist oder ob noch eine dritte Möglichkeit eines Zweistufenmodells möglicherweise die optimale Methode ist, grundsätzlich richtig finden, mehr als eine Methode anzuwenden – auch, um Herrn Eyding nicht den Spielball zu geben, dass es sich um ein Methoden-Picking gehandelt hat, so dass man das Richtige herausholt.

Ich meine, die Daten passen jetzt durchaus dazu. Insgesamt ist es erstaunlich. Es ist ja durchaus so, dass wir über Jahrzehnte nie erwartet haben, dass bei der CLL eine randomisierte Studie zu einem deutlichen Überlebensvorteil führt, und das sehen wir jetzt auf einmal. Das bedeutet eigentlich zweierlei: Erstens bestätigt es noch einmal, wie hochwirksam das Ibrutinib ist; aber es zeigt zweitens auch, dass die frühzeitige Behandlung mit Ibrutinib einen Unterschied macht, weil es nicht komplett durch späteres Cross-over kompensiert wird. Es kann zwar schon sein, dass insgesamt der Unterschied weniger deutlich wird, als er sonst wäre, wenn man kein Cross-over hätte; aber wir randomisieren dabei eigentlich auch frühe gegen späte Ibrutinib-Therapie. „Randomisiert“ ist nicht ganz sauber, aber es ist schon eine Art Randomisierung. Das bedeutet schon, dass diejenigen, die früh randomisiert hatten, das Glück der frühen Randomisierung hatten, den Überlebensvorteil auch erleben, während die anderen es nicht mehr komplett kompensieren können. Das bestätigt eigentlich noch einmal den Wert des Präparates.

Frau Dr. Müller: Das ist sehr interessant für uns, und es hieße für mich, dass dieses RPSFT-Modell nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben, in diesem Fall beispielsweise nicht so geeignet wäre, weil es eben nicht unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ist. Das geht ja davon aus.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das muss man so sehen, ja.

Frau Dr. Müller: Okay, gut, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Keine. Keine Fragen mehr? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Holtkamp: Eine Frage an die Kliniker: Sie sehen aber trotz allem den Stellenwert von Ibrutinib in der Kombination in der Versorgung nicht so, oder? Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das lässt jetzt am Ende einer Anhörung einen schlechten Eindruck übrig. Es ist schon so, glaube ich, dass wir hier eine Studie haben, die zu dem Zeitpunkt, als man das bedacht hat, komplett richtig designt war, genau so, wie wir es verlangen würden: Wir haben BR, das ist Standard. Wir haben eine neue Substanz. Also vergleichen wir BR plus die neue Substanz dazu. Das ist genau richtig.

Inzwischen denken wir, dass möglicherweise Ibrutinib-Monotherapie dies auch schaffen würde. Das heißt, wir sind zurzeit nicht überzeugt, dass wir die Dreifachkombination als Standardtherapie wirklich empfehlen müssen, und nicht sicher, ob wir nicht mit einer Monotherapie Ibrutinib genauso gut sind. Das ändert aber nichts daran, dass formal dieses Verfahren meines Erachtens ein sehr korrektes ist, um zu zeigen, was die Substanz zusätzlich bietet. Aber wir würden jetzt nicht so weit gehen – Nachträglich betrachtet, wäre eine dreiarmlige Studie die ideale Studie gewesen, denn da muss Rituximab gegen Ibrutinib gegen die Dreifachkombination getestet werden. Das bereitet sehr viel mehr Aufwand und wäre auch ein viel höheres Risiko gewesen, wenn es so gemacht worden wäre.

In allen anderen Punkten wäre es doch richtig gewesen, wie Sie es jetzt gemacht haben und wie wir es heute auch mehrfach diskutiert haben. Man verfährt nach dem alten Stand, gibt etwas dazu – das wäre jetzt Ibrutinib – und kommt zu sehr, sehr überzeugenden Daten. Wir werden aber weiter dazu kommen, in unseren Empfehlungen für die Fachgesellschaft auch die Ibrutinib-Monotherapie zunächst noch nach vorne zu stellen, bevor wir wirklich überzeugt sind, dass wir den Patienten eine Dreifachkombination mit dann auch mehr Nebenwirkungen geben würden.

Was ändert sich gegenüber der jetzigen Nutzenbewertung? Wir wissen es nicht genau, weil wir Ibrutinib-Monodaten nur historisch vergleichen können. Aber wir haben weniger Nebenwirkungen, weil wir komplett schon die Nebenwirkungen der Chemotherapie ersparen, wenn wir nicht die Dreifachkombi geben. Ich glaube, wir werden weiterhin einen großen positiven Effekt haben, aber potenziell weniger Nebenwirkungen, als wir jetzt einfach eingespeist mit in Kauf nehmen, weil der Kontrollarm mit der Chemotherapie identisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist damit zu rechnen, Herr Professor Wörmann, dass sich das in ähnlicher Weise dann auch in der Leitlinie findet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dort steht es bereits. Wir haben Ibrutinib-Rituximab nicht als Standardtherapie. Die Dreifachkombination haben wir nicht in die Leitlinie hineingeschrieben; wir haben die Monotherapie hineingeschrieben. Wir sind da leider ziemlich konservativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das heißt, das ist schon abgebildet. – Okay, alles klar. – Ja, bitte schön, Herr Professor Stilgenbauer.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Vielleicht in die gleiche Richtung noch Folgendes: Es gibt ja neben dieser Studie die anderen Evidenzen aus Monotherapiestudien, die RESONATE, die ursprüngliche Studie gegen Ofatumumab, dann auch, hier jetzt noch nicht verhandelt, die Primärtherapiestudie, auch Monotherapie, gegen Chlorambucil. Letztlich zählt für uns die aggregierte Datenbasis. In allen Untersuchungen finden wir ja diesen erstaunlichen Gesamtüberlebensvorteil trotz Cross-over-Möglichkeit auch schon sehr früh; in den HELIOS-Daten war es ja schon im ersten Datenschnitt nach einer medianen Beobachtungszeit von 17 Monaten der Fall.

Einfach noch einmal generalisierend: Es ist ja ein Phänomen, was wir über die Substanzen hinweg – Ibrutinib wahrscheinlich als am weitesten gediehener Vorreiter, aber auch Idelalisib und Venetoclax, wie vorhin schon diskutiert – bei all diesen Substanzen sehen, dass wir Effekte erzielen, speziell bei Patienten nach Chemotherapieversagen, aber auch in der ersten Linie im Vergleich zur Chemotherapie, wobei sie Wirksamkeit und Verträglichkeit bieten, was bisher nicht möglich war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön, noch eine Ergänzung.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Herr Professor Hillman hat auf dem ASH 2015 einen indirekten Vergleich publiziert, wobei der Ibrutinib-Monoarm gegen den Kombinationsarm und dann jeweils gegen BR verglichen wurde. Das war ein indirekter Vergleich mit patientenindividuellen Daten, also der Ibrutinib-Monoarm aus der RESONATE-Studie und dann der Kombinationsarm aus der HELIOS-Studie. Dieser Vergleich hat gezeigt, dass die Wirksamkeit gerade beim Endpunkt Gesamtüberleben vergleichbar ist und beide Arme jeweils der BR-Therapie überlegen sind. Das ist die Evidenz, die es dazu zurzeit gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine.

Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, Herr Sindern, kurz aus Ihrer Sicht zusammenzufassen.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ja. – Es war eine kurze Anhörung. Ich hoffe, wir konnten mit unseren Antworten für Klarheit sorgen.

Hervorheben möchte ich noch einmal – wir haben ja auch über die verschiedenen Datenschnitte und -zuschnitte gesprochen –, dass hier vor allen Dingen über alle diese Zuschnitte eine signifikante Reduktion des Risikos zu versterben gezeigt werden konnte. Die Daten sind diesbezüglich sehr konsistent. In den aktuellen Datenschnitten gilt das auch für die Gesamtpopulation der HELIOS-Studie. Die Lebensverlängerung nach dem jetzigen Datenstand ist dabei auch vergleichbar hoch. Daher sehen wir für alle Patienten, für die BR patientenindividuell die optimierte Therapie darstellt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für die Diskussion. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich zu wägen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 16.40 Uhr