

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Venetoclax**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Mai 2017  
von 11.00 Uhr bis 11.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Drechsler  
Frau Glogger  
Frau Dr. Unnebrink  
Frau Dr. Wrisch

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

Frau Eckart  
Frau Leisten

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

Frau Schwarz  
Frau Dr. Skorupa

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

Herr Prof.Dr. Wendtner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

# Mündliche Anhörung



Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zum Anhörungsverfahren im Nutzenbewertungsverfahren für Venetoclax zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. Wir haben es hier mit einem Orphan-Verfahren zu tun. Deshalb ist Basis der Stellungnahmen und Basis der heutigen mündlichen Anhörung unter anderem die Bewertung des G-BA vom 3. April 2017.

Ich muss zunächst fürs Protokoll die Anwesenheit kontrollieren. Es müssten zum einen Frau Dr. Drechsler von AbbVie – ja – und Frau Glogger von AbbVie hier sein – sie ist auch da -, zum anderen Frau Dr. Unnebrink, ebenfalls von AbbVie – ja –, zudem Frau Dr. Wrisch, ebenfalls von AbbVie – ja –, dann Herr Professor Wendtner von der DGHO – ja –, Herr Wörmann auch – er war eben schon da –, dann Frau Eckart von Janssen – ja –, dann Frau Leisten von Janssen – ja –, dann Frau Schwarz von Novartis – ja –, Frau Dr. Skorupa von Novartis und Herr Rasch vom vfa – jawohl, er ist noch da. Damit haben wir Sie alle.

Stellungnahmen abgegeben haben zum einen AbbVie und zum anderen die DGHO, ferner Janssen, Novartis und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer einleitenden Stellungnahme gebe, nenne ich zwei Punkte, die aus meiner Sicht auf alle Fälle besprochen werden sollten. Das ist zum einen die Frage: Wie ist der Stellenwert von Venetoclax in der Versorgung und im Vergleich zu den neuen Substanzen in der Behandlung von CLL – das ist zum einen bekanntermaßen Ibrutinib und zum anderen Idelalisib –, auch in Anbetracht der limitierten Evidenz, auf deren Basis wir hier die Diskussion zu führen haben? Zum anderen steht folgende Frage: Für welche Patienten kommt Venetoclax in der Versorgung infrage, und sind diese durch das Anwendungsgebiet ausreichend definiert? Da gibt es ja gewisse Unschärfen. Aber daneben sollen und können natürlich auch alle anderen Fragen diskutiert werden.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also AbbVie, die Möglichkeit geben, ein paar einleitende Bemerkungen zu machen. – Wer macht das? – Frau Drechsler, bitte schön, Sie haben das Wort. – Ach so, nur noch ein Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; bitte jeweils Namen nennen und entscheidendes Unternehmen usw. usf. – Bitte schön.

**Frau Dr. Drechsler (AbbVie):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank für die einführenden Worte und die freundliche Begrüßung. Der Stellenwert von Venetoclax ist auch uns ein Anliegen, und ihn werden wir heute in dieser Anhörung beleuchten. Zu Beginn möchte ich jedoch meine Kolleginnen vorstellen, die mich heute begleiten. Zu meiner Rechten sitzt Frau Glogger; Frau Glogger ist die Hauptverantwortliche für die Erstellung des Frühbewertungsdossiers von Venetoclax. Daneben sitzt Frau Wrisch, unsere Kollegin aus der Medizin, die die medizinischen Inhalte des Dossiers verantwortet, und zu meiner Linken sitzt Frau Unnebrink, die als globale Statistikerin bei methodischen und statistischen Fragen unterstützt. Ich leite bei AbbVie das Team für die Dossierstellungen und für Gesundheitsökonomie im Bereich Market Access.

Es freut uns, zu Venetoclax Stellung zu nehmen. Diese erste Zulassung als orale Monotherapie in der chronisch lymphatischen Leukämie spiegelt den hohen medizinischen Bedarf nach einer zusätzlichen Therapie für Patienten wider, für die es bislang keine Therapieoption gab. Wir heben heute zwei zentrale Punkte hervor. Der erste Punkt – das hat Herr Hecken ja schon angedeutet – ist der Stellenwert von Venetoclax in der Therapie der CLL und der therapeutische Bedarf, der durch Venetoclax gedeckt wird, der zweite Punkt ist die hohe Wirksamkeit von Venetoclax und damit verbunden die Bedeutung des Endpunktes minimale Resterkrankung in der Nutzenbewertung.

Zum ersten Punkt: Die CLL ist trotz therapeutischer Fortschritte eine unheilbare, das heißt zum Tode führende Krankheit. Venetoclax ist zum einen für eine spezielle Patientenpopulation in der CLL zugelassen. Diese Patienten werden als Höchststrisikopatienten bezeichnet, da durch genetische Veränderungen, die 17p-Deletion oder die TP53-Mutation, die Prognose und Therapierbarkeit der CLL deutlich schlechter wird als in der allgemeinen CLL-Population. Zum anderen ist Venetoclax bei fortgeschrittener Erkrankung in später Therapielinie zugelassen, eine Situation, in der es keine Behandlungsalternativen mehr gab.

Bereits vor der Einführung von Venetoclax waren mit den sogenannten B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren Ibrutinib oder Idelalisib – mit beiden hat sich dieses Gremium ja schon mehrfach beschäftigt – seit kurzer Zeit zielgerichtete und potente Therapien für Höchststrisikopatienten verfügbar. Jedoch gab es vor allem nach Ausschöpfen oder bei einer Nichteignung für diese Therapien bisher keine weitere Option für die Patienten. Damit bestand weiterhin ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Das heißt, es gab Patienten, die von den neuen fortschrittlichen Medikamenten nicht profitierten und die keine Therapieoption mehr hatten.

Mit Venetoclax steht nun ein Wirkstoff für eine Patientengruppe zur Verfügung, für die selbst die neuen, zielgerichteten Behandlungskonzepte Ibrutinib und Idelalisib nicht mehr wirksam bzw. nicht geeignet sind. Die DGHO hat den Stellenwert von Venetoclax gewürdigt, indem sie schon kurz nach der Verfügbarkeit des Arzneimittels in Deutschland dieses in die DGHO-Leitlinie zur Behandlung der CLL aufgenommen hat.

Zum zweiten Punkt, der guten Wirksamkeit von Venetoclax: Venetoclax ergänzt das bislang vorhandene therapeutische Spektrum durch einen neuartigen Wirkansatz, der direkt in den Mechanismus des programmierten Zelltodes der Tumorzellen eingreift. Dies führt bei Höchststrisikopatienten im gesamten Anwendungsgebiet und auch in später Therapielinie trotz starker Vorbehandlung zu einem hochqualitativen Ansprechen, das bislang weder mit einer der intensiveren Chemoimmuntherapien noch beim Einsatz eines zielgerichteten BCRi erreicht werden konnte. Konkret bedeutet dies: Venetoclax wirkt tief. Bei einigen Patienten konnte eine so tiefe Remission erzielt werden, dass keine sogenannte minimale Resterkrankung mehr nachgewiesen werden konnte. Venetoclax wirkt schnell und nachhaltig. Das schnelle und andauernde Ansprechen ist mit langer Symptomfreiheit für die Patienten verbunden.

Neben diesen sehr guten objektiv erhobenen Morbiditätsparametern zeigen sich auch Verbesserungen in weiteren Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten, gemessen durch verschiedene, vom G-BA akzeptierte Fragebögen. Diese von Patienten berichteten Verbesserungen sind sehr bedeutend, da insbesondere Höchststrisikopatienten und Patienten in später Therapielinie unter beeinträchtigenden Symptomen wie Fatigue, also Erschöpfungszuständen, und Dyspnoe, also Atemnot, leiden und damit die Lebensqualität erheblich eingeschränkt ist.

Die mit der Stellungnahme eingereichten Responderanalysen bestätigen die im Dossier präsentierten Mittelwertsdifferenzen. Eine Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität wurde in beiden zulassungsrelevanten Studien bei einer breiten Anzahl der Studienteilnehmer beobachtet. So zeigt sich anhand des Fragebogens EQ-5D VAS bei beinahe jedem zweiten Studienteilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung der Morbidität. Der EORTC QLQ-C30 weist insbesondere bei der Fatigue und der Dyspnoe klinisch relevante Verbesserungen auf: bei der Dyspnoe bei mehr als einem Drittel der Studienteilnehmer und bei der Fatigue sogar bei mehr als der Hälfte der Patienten. Auch beim MDASI zeigt

bis zu einem Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomschwere. Die Schwere der Beeinträchtigung reduzierte sich sogar bei deutlich über einem Drittel der Patienten in klinisch relevantem Ausmaß. Im Bereich der Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, ergeben sich insbesondere bei dem allgemeinen Gesundheitszustand, der sozialen Funktionalität und der Rollenfunktion klinisch relevante Verbesserungen bei teilweise mehr als der Hälfte der Patienten.

Darüber hinaus zeigt Venetoclax eine gute Verträglichkeit, die insbesondere im Langzeitverlauf deutlich wird. Auch bei Berücksichtigung der zusätzlichen Daten der Erweiterungskohorte der M14-Studie, die mit der Stellungnahme eingereicht wurden, bestätigt sich das im Dossier gezeigte sehr positive Gesamtbild.

Hervorzuheben ist noch einmal die Bedeutung des Endpunktes minimale Resterkrankung in der Nutzenbewertung. Als MRD-negativ werden Patienten bezeichnet, bei denen keine minimale Resterkrankung mehr nachgewiesen werden kann. Die MRD-Negativität ist ein objektiv erhobener Endpunkt, der schon kurz nach Behandlungsbeginn erhoben werden kann und der als wichtiger Marker für Gesamtüberleben, tiefes Ansprechen und progressionsfreies Überleben dient. Wir denken, dass insbesondere in der Zukunft dieser Endpunkt, vor allem in Verbindung mit Venetoclax, eine entscheidende Veränderung der CLL-Therapie einleiten wird. Das Erreichen von MRD-Negativität ist eine Effektivitätskategorie, die bislang in der CLL-Therapie kaum erreicht werden konnte.

Zusammengefasst: Mit Venetoclax steht nun ein Wirkstoff für Patienten mit bislang schlechter Prognose und Therapiebarkeit, bei denen selbst die neuen zielgerichteten Behandlungskonzepte nicht mehr wirksam bzw. nicht geeignet sind, sowie bei fortgeschrittener Behandlung in später Therapielinie zur Verfügung. Damit deckt Venetoclax den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf in diesem Bereich. Der neuartige Wirkmechanismus spiegelt sich nicht nur in einem hochqualitativen Ansprechen wider; bei einigen Patienten konnte eine so tiefe Remission erzielt werden, dass eine sogenannte minimale Resterkrankung nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus zeigt sich auch anhand mehrerer vom G-BA akzeptierter Fragebögen eine Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Drechsler. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Bitte schön, Herr Kuhn und denn Herr Kulig.

**Herr Kuhn:** Wir haben mehrere Fragen und würde sie nach und nach stellen. Eine Frage bezieht sich auf die Zulassungspopulation bzw. die Studienpopulation; da haben wir ja gewisse Abweichungen. Uns ist da immer noch unklar, wie viele Patienten in der Studie tatsächlich dann auch im Anwendungsgebiet liegen, insbesondere für die Patientengruppe A, also die First-Line-Patienten, die für BCRi ungeeignet waren. Sie sagen ja, man kann da die Studie M13-982 komplett heranziehen. Unseres Erachtens ist aber die Population, die für BCRi ungeeignet ist, doch eine deutliche vulnerablere Population – da sind ja verschiedene Ursachen wie Vorhofflimmern, Immunsuppression, Infektionen oder hämophile Diathese in der Diskussion –, und deswegen kann man einen solchen Evidenztransfer, wie Sie da jetzt proklamieren, unseres Erachtens nicht so einfach darstellen. Sie hätten ja auch, wenn Sie die BCRi-Ungeeignetheit nicht vorher operationalisiert haben, jetzt im Nachhinein schauen können, um das einmal grob abzuschätzen, wie viele Patienten denn überhaupt noch keine BCRi bekommen haben, bevor sie in die Studie eingeschlossen waren. Das haben Sie aber nicht gemacht, obwohl Ihnen diese Daten wahrscheinlich vorliegen.

Auch bei Anwendungsgebiet C ist uns unklar, wie viele Patienten da im Anwendungsgebiet liegen; das sind jetzt die Low-Risk-Patienten. Da haben Sie die Chemoimmuntherapie-Ungeeignetheit ebenfalls nicht operationalisiert. Auch hier haben wir wieder die Situation, dass diese Patienten laut DGHO-Leitlinie nicht mehr für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen, die refraktär sind oder ein Frührezidiv auf Chemoimmuntherapie haben. Auch da ist davon auszugehen, dass diese Patienten vulnerabel sind. Insofern haben wir da ein bisschen Bedenken. Können Sie sie vielleicht ausräumen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Erste Frage: Wer macht das? – Frau Glogger, bitte.

**Frau Glogger (AbbVie):** Ich versuche in der Chronologie einmal von der Zulassungsperspektive her anzufangen und würde dann, wenn es um die medizinischen Aspekte geht, an meine Kollegin Frau Dr. Wrisch verweisen.

Es ist so, dass wir, wie Sie ansprachen, Patienten in der M14 – das ist die Studie nach BCRi-Versagen – hatten. Hier zeigt sich, dass 92 % aller Patienten eine Chemoimmuntherapie hatten, bevor die BCRi-Therapie eingeleitet wurde. Das heißt, hier decken wir das Label ab. Des Weiteren ist es in der M13, wie Sie richtig gesagt haben, so, dass hier auch Patienten enthalten sind, die eine BCRi-Vortherapie aufweisen. Es sind, um genau zu sein, 18 Patienten, die auf diese Therapie versagten.

Bezüglich der Ungeeignetheit der Patienten ist es richtig, dass dies kein Einschlusskriterium in die Studie war. Was bzw. wer ungeeignet ist, ist eine Entscheidung, die patientenindividuell vom Arzt zu treffen ist. Wir gehen aber davon aus, dass diese Patienten in dieser Studie auch vorhanden sind. Deswegen denken wir, dass hier ein Evidenztransfer möglich ist. Auch die EMA hat bestätigt, dass die Wirksamkeit und die Sicherheit unabhängig von der Vortherapie vorhanden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Medizinische Ergänzung, Frau Wrisch, oder? – Nein, brauchen wir nicht. – Nachfrage Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Wenn Sie sagen, diese Patienten waren eingeschlossen, dann müssten Sie ja Patienten eingeschlossen haben, die noch keine BCRi vor Venetoclax bekommen haben. Wie viele waren denn das in der M13-982?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Glogger.

**Frau Glogger (AbbVie):** Das sind eben diese 158 minus 18 Patienten, die die BCRi-Versager-Patienten darstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also 140.

**Frau Glogger (AbbVie):** Korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 158 minus 18. Judex non calculat; aber so einfach geht es noch. – Nächste Frage, Herr Kuhn. – Danach habe ich Herrn Kulig und Frau Müller. Ich sage dies nur, damit Sie sehen, dass Sie auf der Liste stehen. – Aber Sie hatten ja eine Reihe von Fragen angekündigt.

**Herr Kuhn:** Genau. – Also, ich habe jetzt Versagen nicht mit Vortherapie gleichgesetzt; aber wenn Sie sagen, alle 18 Versager sind auch die einzigen, die in der Vortherapie BCRi bekommen haben, dann muss ich das jetzt einmal so hinnehmen.

Wir haben auch noch eine Frage zu den Patient Reported Outcomes. Wir haben hier ja insofern eine gewisse Sondersituation, als es hier um eine einarmige Studie geht und Sie trotzdem Patient Reported Outcomes erhoben haben, was durchaus honorabel ist. In diesem Fall haben wir jetzt aber das Problem, das wir ja sonst bei einer vergleichenden Studie eher weniger haben: Wir haben gewisse Schwierigkeiten hinsichtlich der Umsetzung der Intention-to-treat-Idee. Sie haben nämlich die Patient Reported Outcomes nur bis zum Progress erhoben. Damit können Sie Aussagen für die Patient Reported Outcomes nur für diejenigen Patientengruppen ableiten, die unter Venetoclax keinen Progress haben. Das, was Sie jetzt aber sagen, dass nämlich Patienten, die Venetoclax bekommen, diese Erfolge in den Patient Reported Outcomes haben, kann man meines Erachtens daraus nicht ableiten, weil Sie ja die Patienten, die einen Progress unter Venetoclax haben, hinterher gar nicht weiter betrachten. Man hätte das natürlich über den Progress hinaus erheben können. Sie hätten allerdings auch eine Sensitivitäts-

analyse vornehmen und einfach die Patienten mit Progress in dem Patient Reported Outcome mit einem schlechteren Wert importieren können. Daher meine Frage: Warum hat man das nicht gemacht, oder was war der Hintergedanke, dass das nicht gemacht wurde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Drechsler, bitte.

**Frau Dr. Drechsler (AbbVie):** Ich würde kurz anfangen und dann an meine Kollegin Frau Unnebrink übergeben.

Allgemein wollen wir noch einmal darauf aufmerksam machen, dass bereits in dieser zulassungsrelevanten Studie eine Vielzahl an patientenberichteten Endpunkten erhoben worden ist. Das heißt, in einer Situation, in der es eigentlich Standard sein sollte, es aber, wie wir wissen, heutzutage leider nicht immer Standard ist, haben wir schon sehr viele patientenberichtete Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte erhoben, und dies in einer Situation, in der wir uns wirklich mit dem hochkranken Patientenkollektiv beschäftigen, das heißt mit Patienten, die ohne Venetoclax höchstwahrscheinlich an ihrer Erkrankung gestorben wären. Daher stellen, auch wenn es eine einarmige Studie ist, wie ich schon im Eingangsstatement erwähnt habe, diese relevanten Verbesserungen, die in einzelnen Scores bei bis zu bzw. über 50 % der Patienten zu verzeichnen waren, einen wirklich relevanten Benefit dar; das kann man meines Erachtens im Vergleich durchaus sagen. – Zu den statistischen Fragen würde ich gern an meine Kollegin Frau Unnebrink übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Unnebrink.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Danke. – Zum einen möchten wir noch einmal betonen, dass wir sehr gute Rücklaufquoten hatten, über 70 %, bezogen auf die Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch in der Studie waren. Das zerfällt natürlich. Ein Punkt, warum die Fallzahl über die Dauer der Studie insgesamt rückläufig ist, ist folgender Sachverhalt: Die Patienten sind nach und nach in die Studie eingeschlossen worden. Das heißt, viele der Patienten hatten noch gar keine Chance, so lange beobachtet zu werden, weil die Rekrutierung einfach noch nicht so lange zurücklag. Das ist natürlich auch ein Grund, warum jetzt eine Non-Responder-Imputation wirklich sehr, sehr konservativ wäre, wenn man bei den Responderanalysen alle Patienten, die überhaupt noch nicht eine Chance hatten, diesen Zeitpunkt zu erreichen, als Non-Responder werten würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Also, dass man die Patienten zensiert, die noch nicht bis zu diesem Punkt beobachtet werden können, das sehe ich. Aber die Patienten mit Progress auch einfach so zu zensieren, da bin ich nicht ganz bei Ihnen. Die hätte man ja auch bis zu dem Zeitpunkt, da sie noch beobachtbar waren, als Non-Responder imputieren können, also mit schlechteren Werten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Unnebrink, bitte.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Das hätte man machen können, theoretisch, ja. Das Studiendesign war aber so angelegt, dass Patienten nur bis zu ihrem Ausscheiden aus der Studie beobachtet wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn, Nachfrage?

**Herr Kuhn:** Das hat natürlich dann die Konsequenz, dass man für die Patienten mit Progress keine Aussage machen kann. Das müssen wir jetzt einfach so hinnehmen.

Ich habe noch eine weitere Frage, damit wir das vielleicht abschließen, und zwar geht es dabei um die Zulassungsinterpretation. Janssen-Cilag hat ja in der Stellungnahme relativ klar aufgezeigt, dass sie

Idelalisib bevorzugt sehen, vor Venetoclax; da gibt es ja zwei Zulassungssätze, die sich ein wenig widersprechen. Bei Idelalisib steht darin, „ ... bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind“, und bei Ihnen steht im Label, für Patienten, die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind. Deswegen kurze Frage an Sie: Wie sehen Sie Ihre Zulassung? Muss also Idelalisib vorher ungeeignet sein oder nicht infrage kommen, oder muss nur ein B-Zell-Rezeptor-Inhibitor nicht infrage kommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Glogger, bitte.

**Frau Glogger (AbbVie):** Das ist ein interessanter Punkt. Leider liegt uns die Stellungnahme von Janssen-Cilag so nicht vor; deswegen kann ich dazu nichts sagen. Aber bezüglich der Frage, ob es ausreichend ist, wenn ein BCRi ungeeignet ist, kann ich dies bestätigen. Gemäß EMA ist es so, dass es ausreichend ist, wenn ein BCRi gemäß Arztentscheidung nicht geeignet ist; korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weiter.

**Herr Kuhn:** Eine letzte Frage habe ich noch – dann sind Sie mich los –, und zwar bezüglich einer potenziellen RCT. Wir haben ja von der EMA im EPAR ausgeführt, dass die Sicherheitsdaten anhand der einarmigen Studie nicht so wirklich abschließend zu beurteilen sind. Sie gehen dabei insbesondere auf die hohe Rate an Richtertransformationen und Sekundärmalignomen ein. Außerdem gibt es auch starke Inkonsistenzen in der Studie bezüglich der Studienabbrüche aufgrund UE; das waren zum einen 23 % und zum anderen 9 % in den Studien. Daher schreibt die EMA:

Therefore safety data from a comparative randomized study would be necessary.

Nun meine Frage: Wird es denn noch eine randomisierte kontrollierte Studie bei CLL mit Venetoclax in der Monotherapie geben, oder ist sie nicht mehr geplant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wrisch, bitte.

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Wir haben eine Phase-IIIb-Studie, in der wir weitere Daten zur Monotherapie Venetoclax in der CLL erheben werden – das ist allerdings keine randomisierte Studie, sondern eine einarmige Studie –, und wir werden zukünftig natürlich auch Daten aus der Versorgungsrealität erheben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, okay. – Ergänzend, Frau Wrisch.

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Weitere Daten in kontrollierten, randomisierten Studien werden in der Kombination erhoben, wie Sie ja sicher wissen. Ich nenne die MURANO-Studie, die Venetoclax plus Rituximab mit Bendamustin/Rituximab vergleicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen? – Frau Drechsler, bevor wir die Schlussfolgerung ziehen, dass Sie den Anforderungen der EMA nicht zu entsprechen gedenken, bitte schön.

**Frau Dr. Drechsler (AbbVie):** Ich will noch einmal darauf hinweisen, dass natürlich die jetzige Zulassung für Venetoclax für die Höchstisikopatienten und als die letzte Möglichkeit, als letzte Therapieoption, auch den hohen medizinischen Bedarf widerspiegelt, weswegen die EMA Venetoclax letztendlich zugelassen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig, anschließend Frau Müller. – Bitte schön, Herr Kulig.

**Herr Kulig:** In Bezug auf die erste Frage, die Herr Kuhn schon zum Anwendungsgebiet und der Population gestellt hat, würde ich gerne noch einmal die Frage an die klinischen Experten der DGHO weitergeben, inwieweit denn so eine Ungeeignetheit für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax eine Rolle spielt und ob man denn wirklich die Evidenz so übertragen kann, wie es der pharmazeutische Unternehmer darstellt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich mache, glaube ich, seit 37 Jahren Hämatologie/Onkologie. Ich habe noch nie etwas so Wirksames gesehen wie Venetoclax; das ist wirklich unglaublich. Das schmilzt weg; das ist nicht wissenschaftlich, aber ich habe es einfach noch nie gesehen. Das wird jetzt nur in dieser kleinen Population eingesetzt; ich glaube, wir sind deswegen inhaltlich so begeistert.

Über viele Jahrzehnte konnte man gar nicht verstehen, wie eine CLL entsteht, weil die Wachstumsrate von CLLs bei 1 % liegt. Es gibt keinen Tumor, der so wenig wächst. Der Grund dafür, warum CLL sich über die vielen Jahre so vermehrt, besteht darin, dass die Zellen nicht sterben. Die Apoptose, die normale Zelltod-Induktion, ist inhibiert, und dies ist das erste Präparat, das diesen Mechanismus aufhebt. Deswegen sind sie so unglaublich wirksam, und deswegen gab es am Anfang der Behandlung mit Venetoclax bei uns richtig Panik, weil ein Großteil dieser Patienten Tumorlysesynndrome hatte und auf Intensivstationen gelandet sind. – Richtig, ich sollte das vorsichtiger darstellen. Aber es war große Zurückhaltung da, und mit diesem nunmehr sehr einschleichenden Schema ist es jetzt im Griff, dass es so ist. Das ist aber nur die Vorbemerkung.

Wir haben es zurzeit jetzt vonseiten der DGHO so entschieden, dass wir als Erstes einen BCRi empfehlen, und das wäre im Moment Ibrutinib. Das liegt aber auch daran, dass wir Idelalisib im Moment ein bisschen mit spitzen Fingern anfassen; das haben wir ja mehrfach diskutiert, nachdem es in dieser Kombitherapie mit Rituximab in anderen Kombinationsstudien aufgrund der Infektionsproblematik zu Todesfällen gekommen war, was ja dann dazu führte, dass sich die EMA über die paar Monate zurückgehalten hat und wir auch geschrieben hatten, man sollte die Patienten herausnehmen, wenn es so ist. Deswegen ist im Moment für uns die Gabe von Ibrutinib bei diesen CLL-Patienten, die sowieso zu Infekten neigen, die etwas leichter zu handelnde Situation, wenn es so ist.

Praktisch bedeutet das: Wir haben die Gruppe von für die Behandlung mit Ibrutinib nicht geeigneten Patienten. Das sind diejenigen, die zum Beispiel Marcumar oder andere Vitamin-K-Antagonisten bekommen, wobei ja auch in der Fachinfo steht, dass es eine Kontraindikation ist. Vor allem werden sie aus den Studien herausgenommen; dazu haben wir die Daten nicht. Dann haben wir die Alternative, entweder Ibrutinib, Idelalisib und Rituximab einzusetzen oder aber nach Ibrutinib-Versagen zum Beispiel Venetoclax einzusetzen. Im Moment ist es nach meinem Gefühl eine offene Situation, wie man sich entscheidet, insgesamt von der Toxizität, denn inzwischen ist es so, dass alle Patienten ambulant, glaube ich, gut gehandelt werden können. – Möchten Sie zu den Zahlen etwas sagen? – Ist das okay?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht doch noch zwei, drei Takte zu diesem Tumorlysesyndrom, weil das am Anfang ja doch sehr auffällig gewesen ist.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Unglaublich, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielleicht ganz kurz noch ein kleiner Nachtrag. Sie stellen ja die Frage, welche Patienten vielleicht primär auch keinen B-Zell-Zell-Rezeptor-Inhibitor erhalten könnten. In Ergänzung zu den Ausführungen von Herrn Professor Wörmann möchte ich noch betonen: Wir haben es ja mit einem Alterskollektiv zu tun. Es sind insbesondere die Patienten mit einer doppelten

Plättchen-Aggregationshemmung, also ASS plus Plavix, oder es sind Patienten nach Implantation eines Koronarstents, die kein Ibrutinib bekommen sollten. Da haben Sie durchaus Patienten in dem Kollektiv, der eben anzieht, weil er für Ibrutinib ungeeignet ist. Das ist unser präferierter First-Line-Standard, wie Herr Professor Wörmann ausgeführt hat, für 17p-Patienten. Da wäre in der Tat Venetoclax dann die Option und auch eine wichtige Option.

Jetzt in Ergänzung zu der Nachfrage von Herrn Professor Hecken zum Tumorlysesyndrom: Da gab es eine steile Lernkurve. Es ist ganz klar, dass es gewisse Risikokriterien gibt, die wir in der Klinik beachten. Sie sind nicht so steif wie von der FDA formuliert; das heißt, die Leukozytenzahl größer 25 000 und Lymphknoten größer 5 bzw. 10 cm sind nicht das alleinige Kriterium. Wir wissen inzwischen, dass es durchaus Patienten gibt, die zum Beispiel Nierenfunktionseinschränkungen haben, wobei man eben auch bei niedrigen Leukozyten etc. durchaus vorsichtig sein muss. Vom Handling ist es möglich: Bei Patienten mit sehr hohem Risiko ist es so, dass man natürlich sicherheitshalber dann auch einen ein- bis zweitägigen stationären Aufenthalt führt oder vorschlägt.

Es sind aber durchaus auch, so sage ich einmal, seitens der deutschen CLL-Studiengruppe Initiativen unterwegs, dass wir eben den Patienten sehr früh morgens die Venetoclax-Tablette applizieren: Um 7 Uhr morgens nimmt er sie zu Hause ein, und um 14 Uhr ist er in der Ambulanz, in der Tagesklinik – das ist in Köln so, das ist in München so –, und dann kann eben auch noch anhand von aktuellem Labor ein TLS-Patient herausgefiltert werden und dann sekundär stationär aufgenommen werden. Das ist heute möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen dazu, Frau Dr. Wrisch.

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Ich wollte noch kurz ergänzen, dass es, seitdem wir dieses Aufdosierungsschema, wie wir jetzt auch zugelassen sind, anwenden, keinen Fall von einem klinischen Tumorlysesyndrom mehr gegeben hat. Es gab bei einem Patienten noch Laborwertverschiebungen, also ein Labortumorlysesyndrom, aber keine klinischen Effekte mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Noch eine zweite Nachfrage, auch zu dem zuvor Diskutierten, und zwar den PRO-Endpunkten der Erhebung der Auswertung. Sie haben ja auch Responder-Analysen zur Verbesserung gemacht, wie Sie geschildert haben. Wir fragen uns, wieso keine Responder-Analysen zur Verschlechterung gemacht und eingereicht wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Drechsler.

**Frau Dr. Drechsler (AbbVie):** Nun, die CLL ist, wie ich schon eingangs gesagt habe, eine wirklich noch letale Erkrankung, die zum Tode führt. In einer Situation, in der sich ohne Therapie der Zustand der Patienten verschlechtert, sind aus unserer Sicht die Responder-Analysen mit Verbesserung die aussagekräftigeren Daten, weil wir letztendlich, wenn wir hier Effekte haben, eine viel größere Aussage treffen können; denn es ist schon beachtlich, in einer Population, bei der es eigentlich nur bergab geht, Verbesserungen zeigen zu können und dies wirklich sehr, sehr große Signale sind. Wir sind mit den Responder-Analysen natürlich auch auf das Assessment vom G-BA eingegangen.

**Herr Kulig:** Kurz noch ein Kommentar. – Man sieht es auch an der Verteilung: Natürlich gab es auch Patienten, die sich verschlechtert haben, und natürlich wäre es für eine aussagekräftige Bewertung durchaus gut gewesen, man hätte auch den anderen richtigen Anteil der Patienten gesehen, die sich verschlechtert hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Unnebrink.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Vielen Dank. – Ich möchte nur noch einmal sicherheitshalber Folgendes klarstellen: Die Patienten, die nicht als Responder gezählt werden konnten, haben sich natürlich nicht automatisch verschlechtert; vielmehr sind das nur Patienten, die nicht eine mindestens klinisch relevante Verbesserung erreicht haben. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wollte Herr Kulig, glaube ich, auch nicht sagen, dass jeder, der nicht als Responder gezählt worden ist, sich verschlechtert hätte. Ich wollte jetzt einfach – deshalb war wahrscheinlich eben, weil ich ein bisschen zynisch werden wollte, auch das Mikrofon weg – nur sagen: Wenn es bergab geht, dann ist es schon relevant, ob es ein bisschen steiler oder ein bisschen langsamer bergab geht. Insofern ist also die Absturz- oder Abstiegs geschwindigkeit von gewisser Relevanz. Das hat aber keine Wissenschaftlichkeit, das habe ich jetzt aus der Evidenz eins zu eins übertragen, und wir wissen ja, dass Evidenztransfers außerordentlich problematisch sind. – Herr Kulig, haben Sie noch weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte an den pharmazeutischen Unternehmer noch eine Frage, und zwar zu den nachgereichten Sicherheitsendpunkten, und dann noch zwei Fragen an die Fachgesellschaft zu Safety-Aspekten. Also, zuerst einmal zu der Frage nach der nachgereinigten – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, könnten Sie denn ein bisschen näher ans Mikrofon gehen? Ich merke hier vorne schon – –

**Frau Dr. Müller:** Okay. – Ist es jetzt besser verständlich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wunderbar.

**Frau Dr. Müller:** Also, an den pharmazeutischen Unternehmer noch einmal: Sie haben ja im Stellungsverfahren eine Auswertung zu Sicherheitsendpunkten aus der Erweiterungskohorte der M14er-Studie vorgelegt, haben aber darauf verwiesen, dass Wirksamkeitsdaten hier noch nicht vorlägen. Könnten Sie dazu vielleicht etwas sagen? Ich meine, das sind jetzt immerhin 45 zusätzliche Patienten, und es ist schwierig, wenn man keine Wirksamkeitsdaten hat; das ist auch ein bisschen ungewöhnlich. Könnten Sie das kurz erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Unnebrink? – Bitte schön, Frau Unnebrink.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Also, im Studienprotokoll war explizit festgelegt worden, dass die Wirksamkeitsauswertungen für Patienten durchgeführt werden, die mindestens 36 Wochen unter Therapie standen, und dies hatte zu dem Zeitpunkt der Auswertung noch keiner der Patienten der Expansionskohorte erreicht.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Für die Wirksamkeit ist es nicht so relevant, so lange zu warten, für die Sicherheit, meine ich.

Dann habe ich noch eine Frage an die DGHO, eine ganz kurze Nachfrage zum Tumorlysesyndrom. Sie hatten ja eben schon ausgeführt, dass Sie das inzwischen sehr gut im Griff haben, nachdem Sie am Anfang relativ schlechte Erfahrungen gemacht haben. Jetzt bloß interessehalber: Sie haben ja darauf hingewiesen, dass aus der Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit der Zellen diese ganz starke Antitumorwirkung resultiert, die ja auch mit dem Tumorlysesyndrom zusammenhängt. Meine Frage ist: Nun sind ja die Remissionsraten derjenigen mit den i-Substanzen, den B-Zell-Inhibitoren, größenordnungsmäßig vergleichbar. Dort ist es eigentlich nicht so aufgetreten, zumindest nicht nach meinen Erkenntnissen. Was ist nun wirklich der Unterschied, dass hier in diesem hohen Ausmaß ein Tumorlysesyndrom auftritt? Das ist einfach eine Interessensfrage. Anschließend kommt noch eine zweite Frage zum Sekundärmalignom.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** In der Tat ist es so, dass wir unter Venetoclax ein Tumorlysesyndrom innerhalb von 24 Stunden erwarten könnten und können. Der Unterschied zu den anderen genannten kleinen Molekülen, also Ibrutinib und Idelalisib, ist der, dass wir natürlich hier einen ganz anderen therapeutischen molekularen Ansatz in der Therapie haben. Wir sehen es auch daran, dass wir – innerhalb von drei Wochen, wohlgerne – ein klinisches Ansprechen im Median sehen. Im Vergleich: Der mediane Zeitpunkt Best Response liegt bei Ibrutinib bei sieben Monaten. Das heißt, Sie können sich vor diesem zeitlichen Kontext ausmalen, dass natürlich ein Tumorlysesyndrom initial sehr, sehr heftig auftreten kann. Bei der anderen Substanz ist das in der Tat so nicht klinisch relevant, für Ibrutinib und Idelalisib.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kann ich kurz ergänzen? – Sie erinnern sich, dass wir bei Ibrutinib am Anfang sogar diskutiert haben. Bei Ibrutinib kommt am Anfang eine Ausschwemmung von Zellen aus dem Blut. Da war die Besonderheit, dass es Leute mit 500 000 Leukozyten gab, die sich schon besser fühlten. Wenn sie die Laborwerte anguckten und sich dann erst krank fühlten, weil es so dramatisch schlecht aussah, dann gab es eine Diskrepanz zu den ersten Wochen bis Monaten zwischen dem Laborwert und der deutlich klinischen Verbesserung der Symptomatik, wenn das so ist. Das sind Welten, die einfach unterschiedlich sind. Hier zerfallen die Zellen in Minuten, und das hängt mit dem Pathomechanismus zusammen, und daher kommt das Tumorlysesyndrom, während es bei Ibrutinib viel langsamer angeht. Die Remissionsraten am Ende, so wie wir sie jetzt hier auswerten, sind dann identisch, weil beide hoch wirksam sind. Aber es ist ein komplett anderer Pharmakomechanismus.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das habe ich verstanden: Es passiert einfach schneller, und dadurch entsteht das Tumorlysesyndrom.

Jetzt habe ich noch eine letzte Frage zum Risiko von Sekundärmalignomen. Da sind ja in der M13er-Studie in der Gesamtkohorte über 25 % erhoben worden, in der M14er-Studie knapp 20 %. Meine Frage ist einfach: Bei der CLL haben wir ja ein gewisses Basisrisiko für Sekundärmalignome, auch übrigens für Infektionen wegen der progressiven Immundefizienz und natürlich auch wegen des Alters. Könnten Sie noch einmal ein wenig dazu sagen, wie dieses Sekundärmalignomrisiko und diese Raten vor dem Hintergrund des Basisrisikos der Erkrankung CLL zu bewerten sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Wrisch, Sie hatten sich gemeldet. Bitte schön.

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Diese Zahlen aus dem Dossier, diese 25 %, stellen quasi eine Sammlung aller AEs dar, die zum Thema sekundäre Malignome berichtet worden sind, und darunter finden sich einerseits sowohl Progress einer malignen Erkrankung als auch andererseits Richtertransformation. Also, von diesen 158 Patienten hatten 15 % ein Richtersyndrom, 23 Patienten hatten nur einen normalen Progress und darunter eben 15 % Richtertransformation; der Rest sind Sekundärmalignome. Wie Sie ja richtig sagten, ist das Risiko von Sekundärmalignomen nach Angaben in der Literatur zwischen 1,7- und 2,2-fach erhöht, bei CLL-Patienten wahrscheinlich durch die Immunsuppression, durch die Grunderkrankung. Auch die deutsche CLL-Studiengruppe hat nach den First-Line-Therapiestudien bei circa 16 % der Patienten entweder ein Sekundärmalignom oder eine Richtertransformation gesehen, wobei das Risiko mit fortschreitenden Therapien immer noch weiter zunimmt, und das waren, wie gesagt, Folgetherapien, also nach der First-Line-Therapie. Wir haben ja jetzt in unseren Studien sehr stark vorbehandelte Patienten mit bis zu 14 Vortherapien. Das heißt, hier ist durch die Grunderkrankung, durch die Vortherapien per se das Risiko sowohl für eine Richtertransformation als auch für ein Sekundärmalignom stark erhöht. Wir sehen also bisher keine Signale, weder dafür, dass durch Vene-

toclax die Richtertransformation getriggert wird, noch dafür, dass Sekundärmalignome irgendwie getriggert werden oder eine bestimmte Form getriggert wird, sondern wir sehen wirklich trotz dieser langen und schweren Grunderkrankung bei Höchststisikopatienten und eben auch bei stark vorththerapierten Patienten eine sehr gute Verträglichkeit, was das angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wendtner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** In Ergänzung noch einmal folgender Hinweis, weil die DCLLSG auch direkt angesprochen war: In der Tat liegt die sogenannte SPM-Rate, also secondary primary malignancies, bei 16 % nach Chemoimmuntherapie mit FCR, also Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab. Im Kontext der CLL-8-Studie ergaben sich auch im längeren Follow-up von median sechs Jahren für Bendamustin/Rituximab und im Kontext der CLL-10-Studie – da wurde BR gegen FCR verglichen, First-Line – ähnliche Daten.

Wichtig auch noch einmal dieser Hinweis: Die M13-982-Studie hatte Venetoclax ja sozusagen im Rezidiv untersucht, und hier war die mediane Zahl an Vortherapien doch sehr viel höher. Das heißt, es ist ja eine Rezidivstudie und keine First-Line-Studie. In der Summe sind die SPM-Raten im Rezidiv plausibel. Trotzdem werden wir als forschende Kliniker natürlich ein besonderes Augenmerk auf die besonderen Richterfälle, egal unter welcher Therapie, haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller; okay?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. – Herr Wörmann sagt noch etwas.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine ganz kurze Ergänzung: Es ist trotzdem schwierig, Progressive Disease in der Analyse darunter zu fassen. Wir haben ja vorher kommuniziert: Weil wir diese Daten nicht so akzeptieren konnten, haben wir uns das noch einmal aufschlüsseln lassen, und es ist eben wirklich Progressive Disease darunter gefasst worden. Deswegen ist diese Diskrepanz zwischen den 25 % und den 16 % da. Da ist schwierig.

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

**Frau Dr. Müller:** Noch einmal eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Könnten Sie etwas dazu sagen, wie viel Progressive Disease Sie in den beiden Studien haben? Ich frage danach, weil es in beiden Studien subsumiert war. Und wie viel Prozent der Sekundärmalignome sind das dann? Können Sie sagen, wie viele davon im Progress der Grunderkrankung waren und wie viele Richtertransformationen oder wirkliche Sekundärmalignome waren? Das würde helfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Wrisch.

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Die Richtertransformationen waren 9,5 %, und die anderen – oh Gott, jetzt muss ich rechnen – waren auch ungefähr 10 %, also 20 % Progressive Disease. – Kommt das hin?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. Das kann nicht hinkommen.

**Frau Dr. Müller:** 20 % von den 25,9 %, oder?

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Nein, aus der Gesamtpopulation, auf die 158 Patienten bezogen.

**Frau Dr. Müller:** Und die sind alle – – Na ja, gut. Ich denke, das sollten Sie vielleicht noch einmal prüfen. Das wäre für mich jetzt ein bisschen inplausibel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, es wird langsam chaotisch mit den Zahlen.

**Frau Dr. Müller:** Ja. – Also, wenn es 20 % Progress der Grunderkrankung in der Gesamtpopulation wären und Sie in der M13er-Studie 25,9 % mit Sekundärmalignom haben, dann blieben ja bloß noch 5,9 % übrig, die jetzt wirkliche Richtertransformationen hätten – also, das kann nicht sein; allein die Rate ist schon höher als – –, die wirkliche Sekundärmalignome wären. Vielleicht können Sie das noch einmal prüfen und nachher ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Frau Wrisch, dann Herr Kuhn.

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Wir müssten dann noch einmal ein Chart Review machen, auf den einzelnen Patienten zurückgehen, und würden das dann gerne nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielleicht kann ich da kurz helfen. Also, die EMA schreibt im EPAR: 11,7 % secondary primary malignancies in all 400 analysis set. Ich glaube, das bezog sich auf die M13er-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Glogger.

**Frau Glogger (AbbVie):** Dieses „all analysis set“ bezieht sich auf alle drei Monotherapiestudien. Das sind 296 Patienten, meine ich mich zu erinnern. – Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, Sie gucken noch einmal, und dann bekommen wir noch einmal eine Mail. – Frau Unnebrink, weitere Ableitungen.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Nur noch eine kurze Ergänzung: Dass in unseren Auswertungen auch die Progressive Diseases in den AEs mitgezählt worden sind, das ist ein konservativer Ansatz. Wir haben also nicht irgendwelche AEs herausgerechnet, um irgendetwas schönzurechnen. Das wollten wir noch einmal erwähnen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das hat Herr Wörmann eben auch nicht sagen wollen.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Das wollte ich auch in keiner Weise unterstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hat auch keiner irgendwie geäußert. Also, wir rechnen. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaft. Wie sehen Sie denn hier die Möglichkeit, das Medikament nach einer gewissen Zeit abzusetzen? Oder ist das auch eine Therapie, die weiter fortgesetzt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Danke. – In der Tat ist das ein experimenteller Ansatz, dass wir Venetoclax im Kontext von Studien nur limitiert einsetzen wollen. Auch bereits abgeschlossene Studien der DCLLSG, der Deutschen Zellstudiengruppe, schrieben eine begrenzte Laufzeit für Venetoclax von zwölf Monaten vor, in diesem Fall in Kombination mit einem Antikörper. Das CLL-14-Protokoll und das laufende CLL-13-Protokoll wird MRD-getriggert, also unter Deletion der minimalen Resterkrankungslast auch einen Absatzversuch inkludiert. Das ist sozusagen die Zukunft. In der klinischen Routine wird Venetoclax natürlich bis zur Unverträglichkeit oder bis zum Progress eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, bitte.

**Frau Groß:** Sie haben gerade schon die Minimal Residual Disease genannt. Also wäre das für Sie auch ein Parameter, der tatsächlich entscheidend wäre, gegebenenfalls auch im Hinblick auf ein Absetzen der Therapie; das wurde ja im Eingangsstatement auch so betont. Welche Parameter werden denn zusätzlich zur Complete Response dann noch erhoben, und ist dies etwas, was bereits jetzt in der Versorgungsrealität gemacht wird?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wie wir mit MRD umgehen, ist einer der ganz kritischen Diskussionspunkte bei der letzten Leitliniensitzung der CLL gewesen. Die Minimal Residual Disease kann auf zwei Weisen bestimmt werden, entweder immunphänotypisch oder molekularbiologisch, und ist ein relevanter Kostenfaktor.

Wir haben uns grundsätzlich eher so entschieden, jetzt zu sagen: Wir wissen noch nicht, ob es prädiktiv für das ist, was wir danach tun. Das heißt, die Bestimmung von MRD kann zum jetzigen Zeitpunkt nur studiengetriggert sein. Man zieht ein wenig einen Analogieschluss zur chronischen myeloischen Leukämie. Da haben wir inzwischen das Konzept, dass Patienten über drei Jahre behandelt werden. Dann wird MRD regelmäßig kontrolliert. Patienten, die eine bestimmte minimale Last – das ist eine Reduktion von 4,5 log – und dann auf diesem Niveau nicht mehr nachweisbare CML haben, werden abgesetzt, und dann gibt es Stoppstudien, wobei Patienten überwacht werden. Da wissen wir inzwischen, dass dann, wenn man wieder anfängt, es keine höhere Resistenz gegen dieselbe Therapie gibt. Das heißt, man macht nichts falsch, bei diesen Patienten, die so exzellent angesprochen haben, Jahre Pause zu machen, um konkret bei jüngeren Frauen in dieser Zeit Schwangerschaft zu ermöglichen, wenn das so ist, und trotzdem wissen wir, dass die Prognose der Frauen nicht schlechter wird.

Das ist aber nur ein Analogieschluss, um überhaupt eine Hypothese für Studien zu haben. Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir MRD gerade molekularbiologisch nicht als Standard definieren. Zurzeit sind wir auch der Meinung, dass das nicht eine Kassenleistung ist, wenn das so ist; vielmehr ist das im Rahmen von Studien notwendig. Ich glaube, dass es in die Richtung gehen wird, weil es so extrem gut verträglich ist, nein, weil es so extrem wirksam ist. Aber wir wissen trotzdem die Toxizität von Venetoclax zu würdigen; aber das ist Studienkonzept. Zum jetzigen Zeitpunkt würde ich also nicht empfehlen, so drauflos zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist die Frage beantwortet, Frau Groß?

**Frau Groß:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, dann Frau Schwalm und Herr Kulig.

**Frau Dr. Holtkamp:** Daran anschließend: Was halten Sie denn von MRD-Negativität als Endpunkt? Da gibt es ja unterschiedliche Zahlen; das reicht von einigen Fällen bis hin zu 40 %, bezogen auf bestimmte Subgruppen. Teilen Sie da die Begeisterung des Unternehmers?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich trenne jetzt hier zwischen Begeisterung und dem, was wir in den Leitlinien abbilden müssen. Die Begeisterung können wir durchaus teilen, sofern wir den Enthusiasmus auch für die Wirksamkeit von Präparaten noch nicht völlig verloren haben; aber es bleibt genau bei dem, was wir sagen: Unseres Erachtens ist es zum jetzigen Zeitpunkt kein Surrogatparameter für klinische Endpunkte; es ist kein Surrogatparameter für Patient Reported Outcome, und es ist wirklich nur dann relevant, wenn es prädiktiv für das ist, was wir danach machen. Einfach nur Laborkosmetik

ist – egal, auf welchem Level – nicht relevant. Wichtig ist, dass es wirklich ein klinischer Punkt ist. Die Frage lautet eben: Ist es wirklich prädiktiv, sodass wir sagen können, wir können mit gutem Gewissen bei MRD-Negativität eine Pause machen oder auch nicht, ich muss nichts Weiteres machen, wenn es so ist? So weit sind wir nicht. Im Moment müssen wir das länger beobachten. Bei der CML – das wissen Sie – haben wir fast zehn Jahre gebraucht oder sogar länger, bis sich die Ersten getraut haben, es abzusetzen. Ich denke, dass die Lernkurve bei CLL ein bisschen schneller sein wird. Aber im Moment ist das wirklich nur ein Laborparameter – meine Meinung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung? – Herr Professor Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Eine kleine Ergänzung, um dies sozusagen auch noch einmal im Kontext mit Zahlen zu belegen: Es freut mich, dass wir die Dinge sozusagen auch wissenschaftlich hier im G-BA so diskutieren können. Eine sehr junge Studie seitens der DCLLSG, die noch nicht veröffentlicht ist, hat jetzt eine MRD-Negativität unter Venetoclax, allerdings in Verbindung mit einem Anti-CD20-Antikörper, mit Obinutuzumab, von über 90 % gezeigt. Das heißt, wir sind durchaus in einem Rahmen, innerhalb dessen wir es uns zumindest vorstellen können, dass es künftig weiter auch in die Versorgungsrealität kommt, dass wir nur begrenzt Venetoclax, sehr wahrscheinlich in Kombination mit Antikörpern, einsetzen können. Aber ich stimme hierin Herrn Professor Wörmann voll zu: Das ist jetzt spekulativ und noch nicht Versorgungsrealität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herzlichen Dank, Herr Professor Wendtner, für Ihre Freude, die Sie darüber zum Ausdruck gebracht haben, dass man hier im G-BA Dinge auch wissenschaftlich diskutieren kann. Diese Freude teilen wir natürlich. Das ist eigentlich Geschäftsprinzip, wenngleich es auch nicht immer in der Außendarstellung so herüberkommt. Deshalb wären wir alle freudig erregt, wenn Sie Ihre Freude auch nach draußen tragen könnten. – Ich bin heute irgendwie gut gelaunt. Man hat das hier eben schon erlebt. – Frau Schwalm und dann Herr Kulig.

**Frau Dr. Schwalm:** Ich hätte eine Frage zu den Patientenzahlen, und zwar richtet sie sich direkt an die Fachgesellschaft. Es geht hier um den Anteil der Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen. Hier hat der Hersteller einen Anteil von 30 bis 50 % ermittelt und diesen Anteil auf verschiedene Therapielinien übertragen. Meine Frage an die Fachgesellschaft ist einfach: Wie schätzen Sie das ein? Wie stabil ist dieser Anteil in verschiedenen Therapielinien, oder wie verändert er sich?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben sehr bewusst dazu nichts gesagt, weil ganz klar bei uns die Lernkurve im Moment mit hereinkommt. Am Anfang, als wir die Sorge bezüglich des Tumorlysesyndroms hatten, haben wir uns ziemlich zurückgehalten. Jetzt, da wir merken, dass wir und auch die Kollegen das gut im Griff haben, und wir bemerken, wie hoch wirksam das ist, ändert sich der Teil. Deswegen haben wir das bewusst nicht gemacht.

Vielleicht kann es so sein, dass wir auf die Dauer auf eine Zahl von 30 bis 50 % kommen; aber da kommt im Wesentlichen der Zeitfaktor hinein. Je mehr Patienten Ibrutinib bekommen und umso mehr dann auch bei Ibrutinib, wie wir wissen, vielleicht Mutationen auftauchen können, sodass eine Resistenz da ist, umso mehr können dann auch inzwischen in Venetoclax hineinkommen. Die Bereitschaft, das einzusetzen – jetzt in der Abwägung gegen Idelalisib, Tumorlysesyndrom gegen Infektkomplika-tion –, geht im Moment klar in Richtung Venetoclax, haben wir den Eindruck, weil die Leute damit umgehen können. Zahlen traue ich mich nicht zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Frau Schwalm.

**Frau Dr. Schwalm:** Eine kurze Nachfrage: Aber aktuell würden Sie nicht von diesen 30 bis 50 % ausgehen? Ich frage dies, weil Sie sagten, wenn wir vielleicht dahin kommen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Hübscher Ansatz; Sie schaffen es nicht, mir eine Zahl zu entlocken.

**Frau Dr. Schwalm:** Okay.

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der ist gnadenlos. – Frau Glogger.

**Frau Glogger (AbbVie):** Hierzu will ich nur kurz anfügen, dass wir uns natürlich bewusst sind, dass im First-Line-Setting die Zahl wesentlich niedriger ist; sie hatten wir auch so dargestellt. Diese 30 bis 50 % beziehen sich auf die rezidierte/refraktäre Situation.

**Frau Dr. Schwalm:** Das wundert mich schon. Sie haben diese 30 bis 50 %, sind aber für diese erste Gruppe. Das ist „Anzahl der Patienten mit der 17p-Deletion und TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder nicht angesprochen haben“. Allerdings haben Sie da immer die gleiche Zahl angesetzt.

**Frau Glogger (AbbVie):** Ich muss es ganz kurz noch einmal nachprüfen; ansonsten kann ich da auch gern etwas nachliefern. Aber, wie gesagt, wenn, dann war es vielleicht ein Fehler. Aber generell ab Secondline sollte es eingesetzt werden.

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

**Herr Kulig:** Also, Herr Kollege Morche und ich haben noch einmal zwei, drei Fragen zu jetzt erst nachgereichten, aber zuerst im Dossier nicht dargestellten Daten, einmal zur Studie M14, also Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Ibrutinib und Idelalisib.

Nach circa einem Jahr Laufzeit dieser Studie wurde ja im Amendment eine Erweiterungskohorte initiiert. Dazu hatten wir zuerst kaum Daten im Dossier. Es sind nochmals 60 Patienten, also in der gleichen Größenordnung wie die ursprüngliche Studie, auch mit den vergleichbaren Ein- und Ausschlusskriterien. Da würden wir gerne einmal nachfragen: Was ist denn die Rationale für diese Erweiterungskohorte gewesen? Wie gesagt, läuft sie ja erst später dazu; insofern haben wir kürzere Beobachtungszeiten von erst zwei, drei Monaten, wie wir jetzt gesehen haben, was natürlich die Vergleichbarkeit der prozentualen Anteile der UEs mit der Hauptkohorte schwierig macht. Die sind natürlich niedriger, weil kürzer beobachtet wurde. Da ist ja auch die Frage: Treten diese UEs eher am Anfang der Studie auf, oder ist da noch zu erwarten, dass die Zahlen steigen, weil die UEs auch im weiteren Verlauf noch auftreten können? Weiter interessiert uns, ob Sie da auch schon einmal überlegt haben, dann vielleicht standardisierte Raten aufgrund von exponierten Patientenzeiten zu berechnen, um dies ein bisschen vergleichbar zu machen. – Das ist die erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Wrisch.

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Also, die Rationale für die Erweiterungskohorte war einfach, dass wir noch mehr Daten erheben wollten, um vor allen Dingen mehr Sicherheitsdaten und mehr Effektivitätsdaten zu haben; daher waren wir einfach um eine größere Datenbreite bemüht. – Frau Glogger möchte noch ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Glogger.

**Frau Glogger (AbbVie):** Es ist so, dass die M14-Studie auch mit den nachgereichten Daten noch nicht alle Patienten beinhaltete. Das heißt, wir erwarten jetzt im Laufe der nächsten Jahre natürlich noch

neue Daten, und dann können wir hierzu eine genauere Aussage treffen. Weitere Spekulationen möchte ich jetzt hier nicht anstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Morche.

**Herr Morche:** Ich hätte auch noch einmal Nachfragen zu der erweiterten Kohorte der Studie M14. Es ist ja so, dass die Daten aus dem gleichen Datenschnitt wie diejenigen Daten stammen, die auch im Dossier mitgeliefert wurden. Die Frage, die wir uns gestellt haben, ist, was den Ausschlag dafür gegeben hat, dass ein Teil der Daten im Dossier dargestellt wurde und dieser Teil nachgereicht wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Glogger, bitte.

**Frau Glogger (AbbVie):** Um hier vollständig transparent zu sein, haben wir eben, sobald wir Kenntnis davon genommen haben, dass zum gleichen Datenschnitt diese neuen Daten vorliegen, den G-BA am 3. März kontaktiert. Zu weiteren Details muss ich an meine Kollegin, Frau Dr. Unnebrink, überleiten, die Ihnen dazu Genaueres sagen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Unnebrink, bitte.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Vielen Dank. – Ich würde Sie jetzt gerne ganz kurz mit einer Menge von Details quälen, einfach, damit Sie genau sehen – das war ja auch Ihre Frage –, was uns bewogen hat, diese Dinge so zu berichten, wie Sie sie jetzt vorfinden.

Die Rekrutierung dieser Studie ist inzwischen abgeschlossen. Im November 2016 wurde der letzte der insgesamt 127 Patienten rekrutiert; das umfasst die 64 Patienten, die bereits im Dossier dargestellt worden sind, und weitere 63 Patienten aus der sogenannten Expansionskohorte. Inzwischen haben auch alle 127 Patienten mindestens eine Dosis Venetoclax bekommen. Unser Dossier haben wir am 16. Dezember 2016 eingereicht und haben darin die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aller 64 Patienten aus der Hauptkohorte mit einem Datenschnitt vom 10. Juni 2016 berichtet. Um diesen Datenschnitt auswerten zu können, wurde eine Momentaufnahme gezogen, wurde also die Datenbank sozusagen eingefroren, und zwar am 19. Juli 2016. Das sind auch die Momentaufnahme und der Datenschnitt, wie sie zur Beantwortung der Tag-180-Fragen der EMA verwendet wurden.

Nach Dossiereinreichung wurde ein Interim-Bericht finalisiert – das ist das, was Sie eben auch erwähnt haben, der Bericht, den wir nachgereicht haben, der die 64 Patienten aus der ursprünglichen Hauptkohorte umfasst –, der auch noch Sicherheitsdaten von weiteren 45 Patienten der Expansionskohorte enthält. Diese 45 Patienten waren diejenigen Patienten der Expansionskohorte, die bis zum Datenschnitt am 10. Juni mindestens eine Dosis Venetoclax bekommen haben. Für diesen Interim-Bericht wurde eine weitere Momentaufnahme der Daten vom 15. November 2016 eingefroren.

Zwischen der für die Beantwortung der Fragen der EMA und für die Dossiererstellung verwendeten Momentaufnahme vom Juli und dieser Momentaufnahme vom November ist Folgendes passiert: Es sind einfach die Daten in dieser Kohorte weiter gecleant worden. Es sind also Rückfragen an die Prüfärzte hinsichtlich inplausibler Informationen gestellt worden, sodass dann die Daten weiter gecleant worden sind, sodass man sie dann für diesen Interim-Bericht verwenden konnte. Sowie dies abgeschlossen war und der Bericht vorlag, haben wir, wie Frau Glogger eben erwähnt hat, den G-BA kontaktiert und das dann auch mit der Stellungnahme nachgereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Morche, bitte.

**Herr Morche:** Vielen Dank für die Ausführungen. Nun hätte ich noch eine Nachfrage direkt dazu. Könnte das Cleaning der Daten, das Sie beschrieben haben, auch eine Ursache dafür sein, dass im

Studienbericht teilweise einzelne Werte von denen abweichen, die im Dossier in Modul 4 und Modul 5 berichtet wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Unnebrink, bitte.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Genau, das ist exakt der Grund dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Cleanen hört sich irgendwie so komisch an. Das Beseitigen von offensichtlichen Inplausibilitäten ist besser, aber okay. Aber es ist ja nicht Evidenz. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Da muss ich jetzt doch noch einmal kurz nachfragen. Habe ich es richtig verstanden, dass Sie die Daten schon eingereicht haben, bevor Sie das Data-Cleaning – Medical Queries, Plausibilitätschecks usw. – durchgeführt haben, und dann im Nachgang – – Also, einfach noch einmal zum Verständnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Unnebrink, bitte.

**Frau Dr. Unnebrink (AbbVie):** Wir haben die Daten der Expansionskohorte nicht eingereicht, weil die Inplausibilitäten noch nicht bereinigt waren. Deswegen haben wir in dem Dossier nur die ursprünglichen 64 Patienten aus der Hauptkohorte eingereicht, genauso wie für die Bearbeitung der EMA-Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wunderbar. Gut. – Sonstige Fragen? – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich will noch einmal auf das Nebenwirkungsspektrum zurückkommen. Dieses Medikament verursacht ja auch viele Infektionen. Sie haben da einen Vergleich zu FCR gezogen. FCR wird ja aber auch, unter anderem aus diesem Grunde, nicht bei älteren Patienten eingesetzt. Würden Sie da ähnliche Einschränkungen sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Dr. Wrisch.

**Frau Dr. Wrisch (AbbVie):** Die Anzahl und die Schwere der Infektionen, die wir in den Studien sehen, ist im Wesentlichen als Folge der langen Vorerkrankung zu sehen – die CLL bedingt ja auch immer diese Immunsuffizienz oder besser die Insuffizienz des Immunsystems – und außerdem als durch die Vortherapien bedingt, die ja auch immer eine Knochenmarkschädigung hervorrufen. Die Infektionen, die wir jetzt im Rahmen der Studien sehen, sind durchaus mit denjenigen Infektionen vergleichbar, die in anderen Studien mit Small Molecules auftreten, und wir sehen eigentlich keinen Vergleich zum FCR, sondern eine gute Verträglichkeit.

**Frau Dr. Holtkamp:** Meine Frage richtete sich insbesondere auch an die DGHO. – Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme einen solchen Vergleich gezogen, nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank für die Nachfrage, Frau Holtkamp. – In der Tat ist es so, dass wir unter Venetoclax auch schwere Neutropenien sehen, im Kontext der Studien, aber auch im klinischen Versorgungsalltag. Das heißt, im Einzelfall muss auch mit Wachstumsfaktorgabe gerechnet werden, um Dosierungen halten zu können. Alternativ könnte man Dosisreduktionen durchführen, allerdings mit dem Risiko, dass sich eben auch Resistenzen bilden könnten.

Bezüglich der schweren Infektionen vielleicht kurz die Datenbasis: FCR First-Line, Infektionen Grad 3 bzw. 4 lagen bei 23 %, bei 33 % Neutropenien Grad 3 bzw. 4; das war First-Line FCR. Damit wäre es nicht vergleichbar. Die Rate an schweren Infektionen unter Venetoclax im Kontext der Studien – der Hersteller darf mich hier berichtigen – liegt knapp über 10 %. Von daher wäre es eher vergleichbar mit

Bendamustin/Rituximab, wo wir das in ähnlicher Größenordnung sehen. Es gibt bestimmte Patienten, sehr komorbide ältere Patienten mit einer Historie an schweren Infektionen, bei denen man dann auch vorsichtig sein muss und im Zweifel auch Wachstumsfaktoren noch supportiv hinzuziehen müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Noch eine Rückfrage dazu: Wäre eventuell auch ein Teil der Sekundärmalignome mit dieser Immunsuppression zu erklären?

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Das ist jetzt natürlich spekulativ. Diese Frage kann man zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantworten; das ist sozusagen Gegenstand laufender Untersuchungen, die in der Tat zurzeit erfolgen und in deren Rahmen wir sehr genau Mutationen detektieren, die eben auch unter Venetoclax-Therapie entstehen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In diesem Kontext: Wir gehen im Moment davon aus, dass wahrscheinlich alle CLL-Patienten, wenn sie lange genug leben oder lange Zeit warten, eine Richtertransformation machen, weil das genetische Muster das machen könnte, wenn es so ist. Wenn wir jetzt davon ausgehen, dass der Pathomechanismus, der Venetoclax zugrunde liegt, auf BCL2, also auf Apoptose geht, aber der Mechanismus für Richtertransformation ein anderer ist, dann wäre es unabhängig voneinander. Dann würde es trotzdem stattfinden, und wir würden es einfach nicht mehr zum richtigen Zeitpunkt erwischen. Also, wir können für beides Theorien machen, wenn das so ist. Wir wissen das nicht; das ist sehr spekulativ. Aber ich glaube, die Grundmuster müssen trotzdem sein. Es ist weniger aggressiv als FCR, aber trotzdem geben wir jetzt keine Zuckerbonbons, auch nicht bei Venetoclax, selbst wenn wir so begeistert sind, wie gut es wirkt. Wir müssen engmaschig überwachen, und wir sehen es ja auch, es gibt eben Pneumonien. Die sind engmaschig überwachungspflichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Sie sagten ja auch eingangs, es handele sich hier um ein älteres Patientenkollektiv. Nichtsdestotrotz gibt es aber natürlich auch ein paar jüngere Patienten. Vor Zulassung der neuen Substanzen war ja durchaus auch die allogene Transplantation ein Therapieansatz, gerade bei diesen Hochstrisikopatienten. Würden Sie hierin heutzutage immer noch eine Art Bridge-to-Transplant-Konzept sehen, wohlgerne natürlich nur für die jüngeren Patienten, die dafür infrage kämen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Danke. – Der Stellenwert der allogenen Transplantation bei der CLL ist im Kontext der neuen Therapien weiter rückläufig. Man darf nicht vergessen, dass über alle weltweiten Studien die sogenannte TRM-Rate, die Treatment Related Mortality Rate, bei der allogenen Transplantation bei 25 % liegt; das sind jüngere Patienten, wohlgerne. Es gibt in der Regel die Indikation, nach BZell-Rezeptor-Versagen dann heutzutage auch Venetoclax zu wählen. Die Frage ist: Was passiert mit Patienten, die auf Venetoclax nicht mehr ansprechen? Das ist das Dilemma. Man wird aber – das ist klinische Realität – heute sehr wenige Patienten überzeugen können, Venetoclax nur als Bridging zur allogenen Transplantation zu wählen. Vereinzelt läuft das so ab; es ist eine Minorität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur noch einmal zur Klarheit: Ist die Sterberate abhängig von der Indikation? Ich frage dies, weil wir heute Morgen über 15 % gesprochen haben und Sie jetzt von 25 % sprechen, die dann eben hier den finalen Endpunkt Tod erreichen. – Herr Wörmann, können Sie mich da aufklären?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir reden über verschiedene Erkrankungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, genau.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Transplant Related Mortality bei der allogenen Transplantation ist ganz wesentlich infektionsgetriggert, –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so; deshalb die zehn Prozentpunkte mehr.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** – das Risiko der Infektion ist deutlich bei der CLL. Das hat einen völlig anderen Immunsuppressionsmechanismus über lange Zeit wie beim Hodgkin-Lymphom, die primär relativ wenig immunsupprimiert sind, auch nicht durch die Therapien. Das macht den Riesenunterschied aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Na, das ist schon beachtlich: 15 % und 25 %, das ist schon eine Hausnummer. – Okay. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Noch eine letzte Frage an den Unternehmer. Ich weiß jetzt nicht, ob Sie es schon gesagt haben. Es geht um den Interim-Studienbericht; da hatten Sie zwar Daten zur Sicherheit vorgelegt, zur Wirksamkeit aber noch nicht. Wann kommen diese Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Glogger.

**Frau Glogger (AbbVie):** Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit erwarten wir im Sommer 2017.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann schaue ich einmal in die Runde. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, wenn Sie es möchten, kurz das Revue passieren zu lassen, was wir in der letzten Stunde hier diskutiert haben. – Frau Drechsler, möchten Sie? Sie müssen nicht, Sie dürfen.

**Frau Dr. Drechsler (AbbVie):** Vielen Dank für die Möglichkeit der abschließenden Worte, Herr Vorsitzender. – Aus unserer Sicht hat die heutige Diskussion gezeigt, dass zur Behandlung der Patienten dringend neue Therapieoptionen gebraucht werden. Venetoclax ist heute eine neue Option in einer Situation, in der es für die Patienten keine Alternativen mehr gibt. Mit Venetoclax steht nun ein Wirkstoff für Patienten mit bisher schlechter Prognose und Therapierbarkeit zur Verfügung, bei denen selbst die neuen, zielgerichteten Behandlungskonzepte nicht mehr wirksam bzw. nicht geeignet sind, ebenso für die fortgeschrittene Behandlung in später Therapielinie. Damit deckt Venetoclax den therapeutischen Bedarf in diesem Bereich.

Der neuartige Wirkmechanismus spiegelt sich nicht nur in dem hochqualitativen Ansprechen wider. Bei einigen Patienten konnte eine so tiefe Remission erzielt werden, dass eine sogenannte minimale Resterkrankung nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus zeigte sich auch anhand mehrerer vom G-BA akzeptierter Fragebögen eine Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität. Hinsichtlich der Verträglichkeit, die hier auch mehrfach diskutiert wurde, können wir das abschließende Wort sagen, dass Venetoclax eine gut verträgliche Therapie ist, besonders im Langzeitverlauf. Die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten zur Erweiterungskohorte der M14-Studie bestätigen das sehr positive Gesamtbild, das wir auch im Dossier schon dargestellt haben. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Drechsler. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, danke für die spannende Diskussion in der letzten Stunde. Wir werden das zu gewichten haben und dann in unsere Entscheidung einbeziehen, was hier jetzt diskutiert worden ist.

Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke.

Ende der Anhörung: 11.42 Uhr