

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Obinutuzumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 19. Februar 2018  
von 13.00 Uhr bis 14.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Eckart  
Herr Fiore

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

Herr Dr. Chlistalla  
Herr Dr. Dünzinger  
Herr Dr. Knoerzer  
Frau Dr. Roske

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Dreyling  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, sofern Sie hier neu im Sinne von erstmals heute hier anwesend sind, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung, Orphan Drug, Obinutuzumab zur Behandlung des nicht vorbehandelten fortgeschrittenen follikulären Lymphoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma Stellung genommen hat, zudem die AkdÄ, die DGHO, Janssen-Cilag und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Zunächst wie üblich fürs Protokoll die Anwesenheitsfeststellung: Für Roche Pharma müssten Herr Dr. Chlistalla, Herr Dr. Dünzinger, Herr Dr. Knoerzer und Frau Dr. Roske da sein – jawohl. Dann müssten für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn da sein – beide habe ich schon gesehen – sowie für die DGHO Herr Professor Dreyling und Herr Professor Wörmann – auch Herr Wörmann ist heute Morgen schon hier gewesen – ja. Weiter müssten Frau Eckart und Herr Fiore für Janssen da sein – jawohl – sowie Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen wurde.

Wir führen Wortprotokoll – das ist der übliche Hinweis –; deshalb bitte ich, jeweils das Mikrofon zu benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution zu nennen.

Ich habe es bereits gesagt: Wir sprechen über ein Orphan Drug. Für uns ist heute wichtig, dass wir uns mit Fragen im Zusammenhang mit der Dossierbewertung des G-BA auseinandersetzen. Ich werde gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Einführung geben. Zwei Fragen würden mich interessieren; vielleicht kann man in der Einleitung schon darauf eingehen. Ansonsten müssen wir es gleich dann eben diskutieren. Interessant wäre zum einen, wie die erhöhte Dosisintensität von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab erklärt werden kann. Könnte in dieser Dosisintensität möglicherweise die Ursache der Häufung von schweren unerwünschten Ereignissen und schweren UE im Vergleich zu Rituximab gesehen werden? Dann wäre spannend, darüber zu sprechen, wie der vom pU dargestellte Überlebensvorteil von Obinutuzumab plus Chemo im Vergleich zu Rituximab plus Chemo für die Hochrisikopatienten mit einem frühen Progress zu werten ist; das hat uns hier auch ein wenig vor Fragen gestellt, die vielleicht diskutiert werden könnten.

Zunächst aber erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer beginnt? – Herr Chlistalla, bitte schön.

**Herr Dr. Chlistalla (Roche):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sprechen. Bevor ich anfangen möchte, meine Kollegen vorstellen: Ganz zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Roske; sie vertritt die Abteilung Market Access. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Knoerzer; er leitet die Biometrie und Epidemiologie bei der Roche Pharma AG. Herr Dr. Dünzinger zu meiner Linken vertritt die medizinische Abteilung, und ich bin der medizinische Direktor der Hämatonkologie.

Wir sprechen heute über die Indikationserweiterung eines seit Jahren in der Hämatonkologie bewährten Produktes zur Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms. In dieser seltenen Erkrankung mit dem Orphan-Status der EMA hat Roche die randomisierte Phase-III-Studie GALLIUM durchgeführt und zur Bewertung vorgelegt.

Das follikuläre Lymphom ist ein indolentes Non-Hodgkin-Lymphom und generell nicht heilbar. Jeder fünfte Patient erleidet innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnosestellung einen frühen Progress.

Von diesen verstirbt jeder Zweite innerhalb von fünf Jahren. Diese Hochrisikopopulation erhält deshalb früher belastende Folgetherapien. Diese Patienten kann man im Vorfeld nicht identifizieren.

Die GALLIUM-Studie zeigte bereits sehr früh eine Überlegenheit von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben gegenüber dem derzeitigen Standard und wurde zu diesem präspezifizierten Zeitpunkt auf Empfehlung eines unabhängigen Komitees beendet. Im Ergebnis reduziert Obinutuzumab im Vergleich zur Standardtherapie das Risiko für ein PFS-Ereignis signifikant um 29 Prozent und das Sterberisiko numerisch um 18 Prozent.

Häufiger auftretende unerwünschte Ereignisse führen nicht zu mehr Therapieabbrüchen oder Todesfällen. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse sind aufgrund mehrjähriger Erfahrung in der Klinik bekannt. Es traten keine neuen Signale auf. Der Einsatz von Obinutuzumab im folliculären Lymphom verringert die Zahl der Patienten mit frühem Progress, welche die eingangs erläuterte Hochrisikopopulation darstellen. Der Anteil dieser Patienten wird um fast 41 Prozentpunkte statistisch signifikant reduziert. Damit gibt Obinutuzumab diesen Patienten die Option auf ein verlängertes Gesamtüberleben.

Die GALLIUM-Studie bestätigt den signifikanten Zusammenhang zwischen frühem Progress und Gesamtüberleben, der erstmals durch Casulo et al. gezeigt und seitdem mehrfach auch in einer Metaanalyse bestätigt wurde. Innerhalb der Hochrisikopopulation zeigt Obinutuzumab einen numerischen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard, der aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht signifikant ist. Für die Gesamtpopulation der GALLIUM-Studie gilt, dass Obinutuzumab bei bekanntem Sicherheitsprofil die Zeit bis zum Voranschreiten der Erkrankung und die therapiefreie Zeit für die Patienten signifikant verlängert sowie den Anteil der Hochrisikopopulation signifikant verringert. Die Lebensqualität bleibt dabei auf hohem Niveau erhalten. Deswegen sehen wir für Obinutuzumab einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Ich bedanke mich hier für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Meine erste Frage, die ich formulieren möchte, geht an die AkdÄ: Sie kritisieren ja die Studie GALLIUM und sagen, dass durch das offene Studiendesign ein sehr großes Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte gegeben sei – Ausnahmen OS und PFS –, dass nur wenige Patienten mit ECOG-PS = 2 eingeschlossen seien und deshalb eine Übertragbarkeit fraglich sei und Dosisunterschiede hinsichtlich des Anti-CD-20-Antikörpers in beiden Therapiearmen erkennbar seien; vielleicht kann man das noch ein bisschen spezifizieren, Herr Professor Ludwig. Anschließend würde ich auf die Auffassung der DGHO zu sprechen kommen, die ja, zumindest bezogen auf die O-Chemo und den frühen Progress innerhalb von 24 Monaten, deutliche Vorteile sieht. – Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Zunächst Folgendes: Die Punkte, die Sie angesprochen haben, kritisieren ja nicht nur wir, sondern sie werden auch in dem Editorial zu dieser Studie ausführlich besprochen und kritisiert. Eine ähnliche Konstellation einer größeren Dosisintensität bei einem Antikörper, der eine ähnliche Affinität zur Zielstruktur hat, gab es ja auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Deswegen fand ich Ihre erste Frage, die sich ja eigentlich auch an die pharmazeutischen Unternehmer gerichtet hat, aber noch nicht beantwortet ist, sehr berechtigt.

Ich persönlich glaube, dass diese erhöhte Dosisintensität einige der Dinge, die in der Studie zu beobachten sind, erklärt. Unabhängig davon hat die AkdÄ ja klar darauf hingewiesen, dass das progressionsfreie Überleben gerade beim folliculären Lymphom, einer Erkrankung, die die vier hier anwesenden Hämatologen ja sehr gut kennen, ein absolut ungeeigneter Parameter ist, um etwas zum Nutzen für die Patienten auszusprechen. Ich persönlich, der ich über 35 Jahre solche Patienten behandelt

habe, kenne sehr viele Patienten, die nach zwei Jahren durchaus ein Rezidiv haben bzw. progredient sind mit ihrer Erkrankung, weil es selten eine komplette Remission gibt, die man danach ohne Probleme zunächst weiter beobachtet oder dann erneut behandelt, Patienten, die vier, fünf unterschiedliche Therapiestrategien im Laufe ihres Lebens durchgemacht haben, und es gibt viele Patienten, die 20 Jahre und länger überleben. Von daher ist das progressionsfreie Überleben bei dieser hämatologischen Erkrankung mit Sicherheit ein Surrogatparameter.

Die Erklärung, da ja keine Verlängerung des Gesamtüberlebens in dieser Studie gezeigt wurde, die der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier bezüglich des früheren Progresses gegeben hat, der in der anderen Gruppe auftritt, möglicherweise auch aufgrund der unterschiedlichen Dosisintensität, halte ich auch nicht für stichhaltig, und davon zum Gesamtüberleben zu extrapolieren, erscheint mir weder medizinisch noch wissenschaftlich gerechtfertigt. Es gibt keinen Überlebensvorteil; die Daten auch nach längerer Beobachtung zeigen keinen Überlebensvorteil, den man aber gerade bei dieser Indikation erwarten würde, weil das ein echter, wichtiger Endpunkt ist.

Die schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die ja auch im Appendix der Studie noch einmal deutlich werden, können natürlich durch die stärkere Dosisintensität ausgelöst werden, können aber auch durch die Chemotherapie, die begleitend gegeben wurde – in diesem Fall Bendamustin –, ausgelöst sein; das ist schwierig zu beurteilen. Auf jeden Fall kann die Dosisintensität dort eine Rolle spielen. Deswegen hat die AkdÄ nach Wertung des Dossiers und auch nach Studium der Studie, die im *New England Journal* publiziert wurde, anhand der vorliegenden Daten definitiv keinen Zusatznutzen gesehen.

Mich würde noch, gerichtet an den pharmazeutischen Unternehmer, folgende Frage interessieren: In der Studie stand, dass der primäre Endpunkt von einem unabhängigen Beobachter kontrolliert wurde. Wenn man sich dann das Dossier anschaut, war die Überprüfung durch einen unabhängigen Beobachter ein sekundärer Endpunkt. Vielleicht können Sie diese Diskrepanz für uns noch einmal erläutern; denn es ist extrem wichtig, zu wissen, ob der Progress nur von dem behandelnden Arzt, dem Investigator, beurteilt wurde oder ob ein unabhängiges Komitee sich das angeschaut hat. Da ist ein gewisser Widerspruch. In der Publikation steht, es wäre beim primären Endpunkt passiert, in dem Dossier ist es nur beim sekundären Endpunkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte vom pU? – Ja, bitte schön, Frau Dr. Roske.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Herr Professor Ludwig, ich möchte gleich mit der letzten Frage, die Sie gestellt haben, anfangen. Dieses unabhängige Expertenkomitee bestand aus zwei Hämatonkologen und einem Statistiker, die unabhängig die Bewertung der Prüfarzte zum primären Endpunkt bestätigen mussten. Der primäre Endpunkt war tatsächlich Prüfarzt PFS; aber der sekundäre Endpunkt war unabhängiges Expertengremium. Deshalb haben wir dieses als deutlich unverzerrter im Dossier entsprechend abgebildet.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Es stand also in der Publikation nicht richtig drin, die im *New England Journal* erschienen ist. Darf ich das so schlussfolgern? – Da steht das unter primärem Endpunkt: Er wurde durch ein unabhängiges Komitee überprüft.

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

**Herr Dr. Chlistalla (Roche):** Ich glaube, wir sprechen über zwei verschiedene Komitees. Das eine ist das sogenannte IRC, das Independent Review Committee, das den primären Endpunkt, der durch den Investigator erhoben wurde, verifiziert – das ist der sekundäre Endpunkt –, und wir sprechen auch über ein IDMC, ein Independent Data Monitoring Committee, das initial zu den unterschiedlichen Analysezeitpunkten die Daten sieht und dann gegenüber dem Sponsor die Recommendation ausspricht, ob die Studie zu beenden ist oder nicht, weil das Signal für Positivität erreicht wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Knoerzer, dann Herr Dreyling.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich würde versuchen, Herr Ludwig, auf den Punkt einzugehen, den Sie gesagt haben, Sie hielten die Abtrennung der Patienten mit dem frühen Progress sozusagen nicht für lege artis. Für uns stellt es sich wie folgt dar: Es gibt den primären Endpunkt, das ist PFS, und wenn wir ihn anschauen, dann stellen wir fest, dass es im Zweijahresüberleben einen deutlichen Vorteil zugunsten von Obinutuzumab gibt. Die Frage, die Sie – –

(Herr Prof. Dr. Ludwig [AkdÄ]: Die werden zwei Jahre nicht progredient!)

– Ja.

(Herr Prof. Dr. Ludwig [AkdÄ]: Das ist nicht Überleben!)

– Nein, nein. Entschuldigung. Nein, in zwei Jahren progredient werden; Entschuldigung, ich habe mich versprochen.

Die Frage ist jetzt quasi: Hat das Zweijahres-PFS, das wir anschauen, eine medizinische Bedeutung oder nicht? Hier kommt nun Casulo ins Spiel. Casulo hat in einer ersten orientierenden Analyse gezeigt, dass die Hochrisikogruppe ein deutlich höheres Verstärkerisiko hat – jetzt einmal unabhängig von der Therapie –, also einen großen prognostischen Wert hat; das haben wir an der GALLIUM-Studie auch gezeigt. In der Zwischenzeit hat es die Arbeitsgruppe um Casulo in 13 Studien unabhängig voneinander dargestellt. Insofern ist der frühe Progress für uns ein klares Beispiel für einen hohen prognostischen Wert.

Subsequent haben wir dann noch geschaut: Hat Obinutuzumab einen Vorteil, wenn wir auf das OS in dieser Hochrisikopopulation schauen? Das sind naturgemäß nicht mehr viele Patienten. Da sehen wir einen numerischen Vorteil und die Reduktion um 18 Prozent. So ist quasi der Gang der Dinge.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Knoerzer. – Herr Professor Dreyling, Herr Dünzinger, Herr Eyding, Frau Müller. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich möchte ganz kurz noch einmal die Position der DGHO zusammenfassen; wir haben ja eine gemeinsame Stellungnahme vorbereitet. Im klinischen Alltag würden wir die Patienten meines Erachtens ganz genauso behandeln. Trotzdem glaube ich etwas anders als Sie, dass beim follikulären Lymphom gerade das PFS ganz wichtig ist. Warum ist das so? Wenn wir uns auf das Overall Survival stützen, dann müssen wir die nächsten 20 Jahre warten, und dann sitzen wir wieder zusammen und können so etwas diskutieren. Beim follikulären Lymphom hat man auch immer eine zweite Chance, sodass, wenn es um die Wirksamkeit einer ganz bestimmten Therapie geht, ganz klar das PFS entscheidend ist. Ich gebe Ihnen recht, in der idealen Welt geht es um Time to Next Treatment, aber da gibt es eben einen Bias durch den Behandler.

Die Rationale dafür, warum das vom IQWiG generell nicht akzeptiert wird, ist auch klar: Wenn wir nach Unterschieden aus der Patientensicht sozusagen auf der X-Achse von ein bis zwei Monaten gucken, dann ist das für den Patienten kein wesentlicher Vorteil, und damit kann man die Erstattungsfähigkeit auch nicht unbedingt rechtfertigen. Beim follikulären Lymphom ist es etwas anders: Ein Ha-

zard Ratio wie in dieser Studie übersetzt sich in einen Vorteil im PFS von ein, zwei Jahren. Das ist meines Erachtens ein klinisch relevanter Punkt. Deswegen sind für mich wirklich die PFS-Daten am überzeugendsten. Was sagen uns die POD-24-Daten, also die Daten für die frühen Rezidive? Sie geben einen Hinweis, dass das Overall Survival unterschiedlich sein könnte. Aber keiner von uns kann auch, ehrlich gesagt, in die Zukunft gucken. Für alle Analysen, wie Sie gesagt haben, auch die Metaanalysen mit knapp 6.000 Patienten, ist das alles gezeigt worden. Trotzdem: Bis jetzt sieht man im Overall Survival einen kleinen Unterschied, der aber nicht signifikant ist. Ich denke, ihn wird man signifikant in vielleicht zehn Jahren erwarten, aber nicht vorher, oder nach zehn Jahren Nachbeobachtung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu sofort Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich wollte nur noch einmal ganz kurz zum PFS Stellung beziehen, Herr Dreyling.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Jeder, der viele Patienten mit dieser Erkrankung behandelt hat, weiß, dass es Patienten gibt, bei denen man in der Bildgebung nach ein, zwei Jahren eine Vergrößerung der Lymphknoten sieht. Diese Patienten fühlen sich aber wohl, haben keine B-Symptome, sind von ihrer Leistungsfähigkeit nicht eingeschränkt. Wenn man jetzt zehn Hämatologen – unerfahrene, erfahrene – mit der Behandlung dieser Patienten betraut, dann wird ein Teil der Hämatologen sofort, wenn er irgendwo eine Größenzunahme in der Sonografie sieht, möglicherweise wieder behandeln. Andere Hämatologen, die mehr Erfahrung mit diesen Patienten haben, werden gar nichts machen und die Patienten beurteilen. Vor diesem Hintergrund ist für mich der Progress der Erkrankung ohne andere Parameter – eindeutiges Auftreten von B-Symptomen, andere Parameter – vollkommen unerheblich. Ich habe mich wirklich in meinen 35 Jahren davon nie leiten lassen, sondern einzig und allein vom Befinden der Patienten, von den B-Symptomen und der Frage, ob sie unter dieser Erkrankung in irgendeiner Form leiden. Deswegen halte ich das progressionsfreie Überleben in dieser Situation hinsichtlich des Gesamtüberlebens für einen nicht wesentlichen Parameter, um das aus meiner Sicht nur noch einmal zu verdeutlichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Dünzinger, dann Herr Eyding.

**Herr Dr. Dünzinger (Roche):** Ich wollte noch einmal auf den Punkt eingehen, den Sie eingangs erwähnt hatten, die unterschiedliche Dosis dieser Medikamente. Es sind durchaus zwei verschiedene Medikamente, und dadurch ist auch eine unterschiedliche Dosis gerechtfertigt. Die Dosis beruht auf sorgfältigen pharmokokinetischen Untersuchungen, die in Vorgängerstudien durchgeführt wurden; es wurden also auch niedrigere und höhere Dosen an Obinutuzumab verabreicht.

Sie sprachen ebenfalls an, dass es Unterschiede in der Toxizität gab; die haben wir beobachtet. Allerdings führen wir sie nicht auf eine unterschiedliche Dosis zurück, sondern auch auf eine unterschiedliche Wirksamkeit. Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie ist ja in der B-Zell-Depletion und auch in anderen Parametern, die wir zum Teil hier eben schon diskutiert haben, wirksamer als die Kombination aus Rituximab und Chemotherapie.

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

**Herr Eyding:** Ich habe noch eine Rückfrage zu der Frage dieser früh progredient werdenden Patienten. Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt; da müssten Sie mir vielleicht einfach einmal helfen. Einerseits sagen Sie: Das ist eine Subgruppenanalyse. Diese Patienten haben auch einen Überlebensvorteil, ich mache eine Effektmodifikation darin auf; das wäre die eine Interpretation. Die andere Interpretation ist, dass dieser ganze Versuch einer ist, der den frühen Progress als einen Surrogatparameter validieren soll. So hatte ich es ursprünglich auch verstanden, dass es ein Surrogatparameter ist. Vielleicht können Sie das erst einmal klären.

Die zweite Frage, die ich noch habe, bezieht sich auf den Surrogatparameter. Sie sprechen bei den früh progredient werdenden Patienten davon, dass es irgendwie Hochrisikopatienten sind. Heißt das, dass diese Patienten früher sterben, weil sie einen frühen Progress haben – es ist ja keine besonders überraschende Erkenntnis, dass Patienten im Schnitt früher sterben, wenn sie einen frühen Progress haben; damit können Sie noch kein Surrogat validieren –, oder heißt das, dass diese Patienten nach dem Progress besonders schnell sterben, ist das Ihr Marker für Hochrisiko? Ich belasse es erst einmal bei diesen beiden Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, bitte, und dann Herr Spehn.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Herr Eyding, ich würde den ersten Teil Ihrer Frage versuchen zu beantworten. Wir haben zwei unterschiedliche Aspekte; das habe ich vorher versucht deutlich zu machen, aber es hat offensichtlich nicht geklappt. Das Erste ist, dass die Zweijahres-PFS-Rate zugunsten von Obinutuzumab steht – ich denke, das steht außer Frage – und dass in einer unabhängigen Untersuchung oder in inzwischen 13 Untersuchungen gezeigt wurde, dass für diese Population, die einen frühen Progress hat, das Versterberisiko extrem verschlechtert ist. Was meine ich jetzt mit extrem? Das Hazard Ratio liegt bei 8,5, das heißt: Das Versterberisiko erhöht sich um 850 Prozent. Das ist ja schon einmal nicht so gut. Das ist der eine Punkt. – Beim zweiten Punkt geht es jetzt um einen prognostischen Faktor: Da muss ich gar keine Surrogatvalidierung machen; denn da gucken wir ja eigentlich an, wie gut der prognostische Wert ist.

Der zweite Teil bezieht sich auf folgende Frage: Kann ich mit der PFS-Rate die OS-Rate vorhersagen? Das wäre die klassische Surrogatvalidierung. Das haben wir in der Stellungnahme zu zeigen versucht. Das wird extrem schwer, zum einen, weil die Patienten so lange überleben, dass die Bindung von PFS und OS nicht so eng ist. Um aus dieser Klemme herauszukommen, dass eine klassische Surrogatvalidierung an dieser Stelle nicht geht, haben wir den numerischen Vorteil beschrieben, als numerischen Vorteil einer nicht randomisierten Subpopulation, eine Subgruppe, und diesen Casulo-Beleg, der quasi einen Mittelweg dazwischen darstellt, dass ich einerseits eine Hypothese generiere und ich andererseits diese Hypothese an 13 verschiedenen Stellen von 13 verschiedenen Forschergruppen verifiziert habe. – Das war der Versuch, das zu klären; ich weiß nicht, ob das hilft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Dass Patienten, bei denen die Krankheit früh wiederkommt, eine schlechtere Prognose haben, ist in den meisten onkologischen Erkrankungen so; das ist fast schon trivial. Wenn das jetzt zum Endpunkt für den Therapieeffekt gemacht wird, dann ist erst einmal die Frage, warum Sie das dann nicht zu einem sekundären Endpunkt erklärt haben. Sie haben, wie wir gezählt haben, 29 sekundäre Endpunkte bei Clinical Trials angemeldet, aber das ist nicht darunter. Deswegen ist das letztlich eine Post-hoc-Analyse.

Sie haben bestätigt, dass Patienten, die frühen Progress haben, eine schlechtere Prognose haben – das wussten wir vorher –, und Sie haben dann verglichen, wie sie im O-Arm und wie sie im R-Arm



laufen. Da besteht im Überleben nach dem frühen Progress laut Ihrem Modul 4 kein signifikanter Unterschied. Sie laufen ein bisschen auseinander, aber es ist kein signifikanter Unterschied. Deswegen empfinden wir es als sehr ambitioniert, wenn Sie daraus, aus einem nicht im Protokoll erscheinenden Endpunkt, einen Überlebensunterschied, einen Überlebenszeitgewinn ableiten; das halten wir für sehr ambitioniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zu der ambitionierten Schlussfolgerung Herr Professor Dreyling und dann Herr Eyding.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Zu der ambitionierten Schlussfolgerung halte ich mich zurück, sage ich ganz ehrlich, weil ich jetzt ein bisschen verwirrt bin. Einerseits heißt es, na ja, das mit den Frührezidiven solle man alles nicht machen, weil sie nichts aussagen; andererseits heißt es jetzt umgekehrt, ja, es sei doch banal, dass diejenigen kürzer lebten. Also, man muss sich für das eine oder das andere entscheiden.

Ich persönlich glaube, das ist ein Hinweis auf ein schlechteres Gesamtüberleben, aber ich weiß nicht, ob wirklich und gegebenenfalls vor allem in welchem Maße die Kurven auseinandergehen. Deswegen noch einmal: Die Diskussion in Bezug auf das PFS bei den indolenten Lymphomen ist wahrscheinlich so alt wie die Klassifikation und läuft immer nach dem gleichen Schema ab; da gebe ich Ihnen vollkommen recht: Alle Kliniker sind der Meinung, dass die Zeit bis zur nächsten Therapie – da sieht man übrigens auch einen vergleichbaren Unterschied wie beim PFS – das Entscheidende ist. Aber jedes Mal, wenn man mit einer solchen Studie zu den Zulassungsbehörden geht, sei es EMA, sei es FDA, heißt es immer, man braucht objektive Parameter, und dann kommt man immer wieder auf PFS. – Punkt.

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

**Herr Eyding:** Ich habe da noch einmal eine Nachfrage. Jetzt wird also doch darauf abgestellt, dass es offensichtlich auch einen Überlebensvorteil durch Obinutuzumab in dieser Frühprogressgruppe gibt. Sie haben ja in der Frühprogressgruppe genau den gleichen Effektschätzer für OS wie in der Gesamtpopulation. Nach meinen Überlegungen müsste dies dazu führen, dass Sie in der Spätprogressgruppe eigentlich einen ganz erheblichen Nachteil von Obinutuzumab versus Rituximab haben müssten. Um aus den Daten der Kombination – Frühprogress hat den gleichen Schätzer wie die Gesamtpopulation. Dies hieße, dass Sie, eben weil die Obinutuzumab-Gruppe ja in der Gruppe der früh progredient werdenden Patienten auch noch unterrepräsentiert ist, eigentlich einen negativen Effekt für die spät progredient werdenden Patienten annehmen müssten. Das haben Sie aber nicht berichtet. Dazu müssten Sie vielleicht noch einmal Stellung beziehen.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Noch einmal zum Zweijahres-PFS. PFS war als primärer Endpunkt angemeldet. Das ist einfach eine weitere Analyse des Endpunktes, der in der Studie angemeldet war; das ist das eine.

Das andere war jetzt die Frage: Wie sieht das Overall Survival aus oder das OS in den anderen Gruppen? Das OS ist in der Gruppe ohne den frühen Progress relativ ähnlich, also 0,83 oder so etwas. Das liegt daran, dass die früh progredient werdenden Patienten nur einen Teil des gesamten OS, der OS-Events haben.

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

**Herr Eyding:** Wenn ich die Landmark-Analyse oder Ihre Modellierung, die Sie jetzt noch eingereicht haben, richtig verstanden habe, so wird davon gesprochen, dass die spät progredient werdenden Patienten eigentlich einen Nachteil haben; das steht so darin. Wenn Sie jetzt sagen, dass es doch 0,8 ist, wundert es mich ein bisschen.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich vermute, Sie beziehen sich auf die letzte Grafik, die darin ist. Da muss man sehen, dass die Unterschiede minim sind.

Also, was ist passiert? Vielleicht zuerst einmal dies, damit alle abgeholt sind: Es gibt den Ansatz, dass man sagt, man könne die Landmark-Analysen kritisieren und infrage stellen, ob sie das richtige Modell für eine solche Situation sind, in der man eigentlich einen nichtrandomisierten Vergleich macht. Dann gibt es eine andere Klasse von Modellen, die man verwenden kann; Multi-state Models heißen sie. Was da eigentlich erst einmal gezeigt worden ist, ist der Fakt, dass die Landmark-Analysen und die Multi-State-Models keinen Unterschied haben. Das war erst einmal das.

Die Analysen, die Sie vorliegen haben, sind also belastbar und interpretierbar. Jetzt gibt es da eine Spezialgruppe, und diese Spezialgruppe sind diejenigen, die keinen frühen Progress hatten und kein OS-Event, und da sind die Unterschiede minim, also so, wie es Herr Eyding formuliert. Aber das ist eine kleine Detailgruppe. – Ich weiß nicht, wie ich es sonst erklären soll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Roske, dann Herr Eyding.

**Frau Dr. Roske (Roche):** Zum Unterschied zwischen den Frühprogressern und den Nichtfrühprogressern, zu Ihrer Frage in diesem Zusammenhang: Da sieht man für die Nichtfrühprogresser jetzt aus der GALLIUM-Studie ein OS von 2,3 Prozent Versterberate und von 17 Prozent Versterberate in der Gruppe der Frühprogresser. Casulo sprach davon, dass die Hälfte der Patienten, die innerhalb von zwei Jahren den frühen Progress erleiden, an ihrem Lymphom versterben. Was wir sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme gezeigt haben, ist der Fakt, dass Obinutuzumab den Anteil der Hochrisikopatienten signifikant verringert und damit diese Patienten zu Nichthochrisikopatienten mit der Chance auf ein verlängertes Gesamtüberleben macht. Wir haben immer gesagt, der Vorteil ist im OS numerisch – da ist er numerisch dem OS der Gesamtkohorte ähnlich –; aber wir sind sehr früh in der Studie und erwarten für das OS, wie Herr Dreyling gesagt hat, praktisch in den nächsten zehn Jahren nicht das Delta, dass wir Signifikanzniveau wahrscheinlich zeigen werden können.

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

**Herr Eyding:** Das mit dem minim mag ja vom Effekt her so sein. Sie haben natürlich nicht so viele Todesfälle in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten; aber sie machen ja 85 Prozent der Patienten aus, wie Sie selber sagen.

Noch einmal zu der Frage, die jetzt immer noch nicht beantwortet ist: Das müsste sich quasi numerisch aus meiner Sicht so ergeben, zumindest, wenn ich mir das mit relativen Risiken überlege, was natürlich nicht hundertprozentig übertragbar ist, auch in der Time-to-Event-Analyse, dass Sie in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten im Vergleich OWSSR, der nicht randomisiert ist – – Um die Konstellation, die Sie vorliegen haben, nämlich gleiche Effektstärke in der Gruppe der früh progredient werdenden Patienten wie in der Gesamtgruppe belegen zu können, müssten Sie eigentlich negative Effekte erwarten. Das sind natürlich relative Effekte, die dann verhältnismäßig groß sind,

während die Effekte absolut natürlich klein sind, weil Sie weniger Todesfälle haben. Aber nichtsdestotrotz muss man das ja einmal festhalten.

Ich hätte auch gedacht, dass Sie in Ihrer Validierung eigentlich darauf aus sind, zu sagen: Ich erwarte eigentlich keinen Unterschied in den Landmark-Gruppen, also in den vor 24 Monaten bzw. nach 24 Monaten progredient werdenden, und der Effekt beruht eigentlich darauf, dass ich den frühen Progress verhindere, und weil ich eine enge Kopplung von Progress an OS behaupte, habe ich damit auch gleichzeitig einen OS-Vorteil sozusagen herbeidiskutiert. Aber darauf wollen Sie offensichtlich gar nicht hinaus. Sie wollen ja ein bisschen darauf hinaus, dass diese Frühprogressgruppe durch Obinutuzumab auch besonders profitiert. Aber das hat einen Preis für die Spätgruppe, so wie ich das numerisch mir ja nur überlegen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer dazu, dann Herr Dreyling und dann Frau Müller.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Wir wollen eigentlich auf zwei Sachen hinaus: Das eine war das, was Herr Chlistalla und Frau Roske gerade gesagt haben: Der Vorteil, wenn ich nicht in die Hochrisikogruppe falle, ist ein prognostischer, ganz unabhängig von der subsequenten Therapie. Da habe ich einfach ein viel größeres Überlebensrisiko. Der zweite Teil ist aber unabhängig davon: Habe ich, wenn ich in diese Hochrisikogruppe gefallen bin, noch einen Vorteil? – Ich versuche jetzt noch einmal, Ihren Calculus zu verstehen: Wenn ich in der frühen Gruppe 0,82 habe und insgesamt 0,82 habe, dann ist es ja genauso valid anzunehmen – das ist ja das, was ich versucht habe zu sagen –, dass es auch in der späten Gruppe 0,82 ist.

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

(Unruhe)

– Ja, wir machen es der Reihe nach, ganz entspannt.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich halte das für eine extrem unglückliche Diskussion.

(Zuruf)

– Das Imperium schlägt zurück.

(Heiterkeit und Zurufe)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er wird sichtlich unzufrieden. Deshalb stellt er Ihnen eben solche Fragen.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich glaube, es ist für einen Nichtstatistiker auch schwierig, dem zu folgen. Für mich ist sozusagen die Interpretation: Wenn das relative Risiko in dieser kleinen Gruppe sehr viel größer ist, heißt dies noch lange nicht, dass in der viel größeren Gruppe ein Nachteil ist, sondern heißt einfach, es kann vielleicht keinen Unterschied machen oder was auch immer. Das ist, ehrlich gesagt, ebenfalls eine Erfahrung, die wir schon sehr lange in der Medizin haben. Das kann man mit jeder Studie machen, mit Niedrig- und Hochrisiko, wobei die Niedrigrisikopatienten regelhaft später rezidivieren und auch später versterben. Das heißt, es ist ein bisschen Kaffeesatzleserei: Das, was wir jetzt, nach ein, zwei, drei Jahren, bei den Niedrigrisikopatienten an Letalität oder was wir an dem Vergleich der Kurven sehen, sagt nicht viel über den Langzeitverlauf aus. Meines Erachtens sind wirklich die Daten von der Gesamtkohorte viel wichtiger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, noch eine Nachfrage, dann Frau Müller.

**Herr Eyding:** Wir sind ja jetzt noch gar nicht dabei, dass wir festgestellt haben, wie der Effekt in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten wäre. Absolut ist er natürlich kleiner – das ist keine Frage –, weil wir weniger Patienten haben.

Aber mein Calculus ist ein bisschen anders als der von Herrn Knoerzer, weil die Patienten ja nicht gleich stark repräsentiert sind. Sie haben ja die Obinutuzumab-Patienten unterrepräsentiert bei den früh progredient werdenden und überrepräsentiert bei den spät progredient werdenden Patienten. Wenn Sie einen positiven Effekt bei den Ersteren haben, dann haben Sie sozusagen in der Kontrollgruppe schon sehr viele Ereignisse aufgebraucht, die Sie da einbringen, weil Sie ja auch eine höhere Ereignisrate haben, sodass Sie dann in der Spätgruppe eigentlich genau die umgekehrte Konstellation haben müssten, eben aufgrund dieser Imbalancen. – Gut, aber das wollen wir jetzt vielleicht gar nicht weiter vertiefen. Sie wollen die Antwort nicht geben.

Ich habe noch eine zweite Frage, und zwar folgende: Wie ist das Risiko der Patienten einzustufen? Sie sagen immer, es ist eine Hochrisikogruppe, weil sie einfach ein höheres Sterberisiko haben. Das Thema haben wir durch. Ich hatte ja noch gefragt: Haben sie nach dem Progress eine kürzere Zeit bis zum Überleben als die Patienten, die ein späteres Risiko haben? Das wäre für mich eine viel sinnvollere Definition von hohem Risiko, ehrlich gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Knoerzer, dann Herr Ludwig; Sie hatten sich dann auch gemeldet. – Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich fürchte, ich verstehe nicht ganz genau, worauf Sie hinauswollen. Wir hatten in der Gruppe der früh progredient werdenden Patienten – ich versuche es jetzt einmal; wenn es falsch ist, können wir es ja noch einmal vertiefen – ein Hazard Ratio von 0,82. Das war nicht signifikant; ich glaube, das haben wir auch schon besprochen. Diese 0,82 beschreiben ja den Vorteil von Obinutuzumab gegen Rituximab in dieser Gruppe. – Ich weiß jetzt nicht, ob es das beantwortet ist, was Sie gefragt haben.

(Herr Eyding: Nein!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Es geht mir eigentlich um eine klare Begrifflichkeit. Sie sagen, Hochrisiko. Ich weiß nicht, ob es einfach ausreicht, zu sagen, diejenigen, die einen frühen Progress haben, haben auch ein hohes Risiko. Die haben ein Risiko zu sterben, wenn sie einen Progress haben. Wenn die Zeit nach dem Progress bis zum Tod in dieser Gruppe genauso groß ist wie in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten, dann ist es einfach eine sehr triviale Aussage, dass Sie sagen: Ja, wer früh progrediert, der stirbt halt früher. Das ist nichts Besonderes. Sie sagen ja, das ist eine Hochrisikogruppe. Für mich war die Frage, ob noch ein anderer Qualifier dahintersteckt, als dass sie einfach nur einen früheren Progress erleiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, dann Herr Ludwig, und anschließend gehen wir weiter.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich glaube, jetzt habe ich eher verstanden, worauf Sie hinauswollen. Wir haben ja von Herrn Dreyling gehört, dass ein Überleben in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten zehn, fünfzehn, zwanzig Jahre sein kann. Bei den früh progredient werdenden ist die Fünfjahresüberlebensrate 50 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig, Sie haben sich eben einmal gemeldet?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich wollte die Statistik nun einmal verlassen. Ich habe noch zwei konkrete Fragen, weil ich meine, dass sie nicht richtig beantwortet sind.

Zum Ersten zitieren Sie die ganze Zeit diese Metaanalyse. Ich habe mir Nachhilfe von meinem Nachbarn geholt, von Professor Dreyling: Das ist eine noch nicht publizierte, sondern bei ASH vorgestellte Metaanalyse. Die Publikation erschien 2015 und hat zwei Gruppen verglichen, die alle mit R-CHOP behandelt wurden, also einer Therapie, die nicht unbedingt jeder Hämatologe als die geeignete erachtet und die in der Studie bei einem Drittel der Patienten eingesetzt wurde. Das waren etwa 500 Patienten. Allein aufgrund dieser Analyse würde ich die Schlussfolgerung, die Sie gezogen haben, und die sich möglicherweise in der Metaanalyse findet, die man aber gerne erst lesen würde, bestätigen.

Der zweite Punkt ist, dass ich die Frage hinsichtlich der Dosisintensität vollkommen unzureichend beantwortet sehe. Darum, zu sagen, es seien zwei unterschiedliche Antikörper, geht es nicht. Es geht um die Frage, welche Affinität diese Antikörper zu dem CD-20-Molekül haben. Dass dies einen Dosisunterschied zwischen 1.000 mg, später absolut, und 375 mg erklärt, wage ich zu bezweifeln. Das wird auch im Editorial bezweifelt und wurde auch bei der CLL-Studie bezweifelt. Deswegen würde ich gerne diese Antworten ein bisschen konkreter haben.

Außerdem darf ich Sie darauf hinweisen, dass Sie im Protokoll ja zwei unterschiedliche Dosisintensitäten noch einmal verwendet haben. In der einen Gruppe haben Sie den Antikörper dreimal im ersten Zyklus gegeben, jedoch bei Rituximab, so wie wir es ja seit vielen Jahren machen, nur einmal. Sie haben es da also zusätzlich zu den 1.000 mg an zwei weiteren Tagen im ersten Zyklus gegeben. Was ist die Rationale dafür gewesen? Die habe ich auch nicht verstanden, ehrlich gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Bitte schön, Herr Dünzinger.

**Herr Dr. Dünzinger (Roche):** Herr Professor Ludwig, das waren gleich zwei Fragenkomplexe. Zum einen ging es noch einmal – vielleicht fange ich damit an – um die pharmakologischen Aspekte. Es ist ja auch so, dass der Antikörper ein anderes Bindungsverhalten an das Anti-CD-20-Antigen zeigt, so dass daher und aufgrund der pharmakokinetischen Untersuchungen der Vorgängerstudien eben diese optimierte Dosis festgelegt wurde; es ist ja auch die zugelassene Dosis. Umgekehrt wurden bei dem Rituximab bisher auch Studien durchgeführt, die mit einer höheren Dosis oder höheren Dosisintensität gearbeitet haben. Aus diesen Studien hat sich bisher keine konklusive Evidenz für eine solche gesteigerte Wirksamkeit ergeben.

Weiter haben Sie die Publikation kritisiert. Das stimmt, diese Metaanalyse ist bisher nur als Abstract für den ASH vorgelegt; da wird sicherlich noch eine Folgepublikation kommen. Folgende Tatsache ist allerdings noch zu vermerken: Diejenigen Patienten, die in der Casulo-Analyse behandelt wurden, wurden tatsächlich in der primären Analyse nur mit R-CHOP behandelt. Es gab auch in derselben Publikation weitere Untersuchungen mit anderen Chemotherapien, also CVP und Fludarabin in Kombination mit Rituximab. Diese bestätigen das Ergebnis – das ist also auf andere Patienten übertragbar, die eine Immunchemotherapie bekommen; das ist also nicht nur R-CHOP gewesen –, auch durch die Studien in der Metaanalyse. Das waren auch nicht alle Studien, die R-CHOP-basiert waren, sondern auch andere Chemotherapieregime inkludiert haben.

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich möchte nur ein kurzes Statement zu der Dosis äußern, als jemand, der nicht als Beteiligter auf der Publikation steht und als Rheinländer dann eher straightforward

ist. Also, da ist ein Dosisunterschied. Was ist der Dosisunterschied? Bei dem Rituximab sind es 375 mg pro Quadratmeter, also 750 mg, und im Obinutuzumab-Arm sind es 1.000 mg. Das ist ein Unterschied von 25 Prozent. Ist das für diese bessere Wirksamkeit verantwortlich? – Nun haben wir hier von der Firma auch eine große Studie bei einer anderen Entität, die Diffuse Large B-Cell Lymphoma, die genau das gleiche Design hat und wo sich überhaupt kein Vorteil zeigt. Das heißt: Allein mit der Dosis kann man das aus meiner Sicht nicht erklären. Aber das muss man trotzdem sagen: 25 Prozent Unterschied. – Punkt.

Zweite Sache: Über diese zwei zusätzlichen Gaben in Zyklus 1 kann man jetzt viel erzählen – ja, das waren die vorhergegangenen Studien, die so designt waren –; das war auch so. Aber macht das in meinen Augen einen realistischen Unterschied? Nein, ich glaube nicht. Warum? Hinten heraus gibt es eine solch lange Erhaltung – Sie können die Anzahl der Dosen zusammenrechnen –, dass ich einfach nicht glaube, dass das einen wesentlichen Unterschied macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung dazu, Herr Eyding?

**Herr Eyding:** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich will noch einmal ganz kurz auf den Punkt eingehen, der eben diskutiert wurde, nur noch einmal als Bestätigung an den pharmazeutischen Unternehmer: Ich hatte das auch so verstanden wie Herr Eyding, dass dieses Multi-state-Modell einen Nachteil für Patienten ohne Events gezeigt hat. Aber, wie gesagt, so richtig verstanden habe ich es noch nicht. Ich lasse es aber jetzt an dieser Stelle ruhen.

Meine Frage ist eher eine Frage an die Kliniker zu folgendem Thema: Hinsichtlich des Frühprogresses innerhalb von 24 Monaten haben wir ja jetzt gehört, dass das sozusagen ein negativer prognostischer Marker ist. Ich denke, es ist unstrittig, dass es das im Prinzip ist. Meine Frage ist jetzt: Dieser geringere Anteil, also fast eine Halbierung der Patienten, die unter Obinutuzumab einen Frühprogress haben, wird ja mit etwas erkauft: Es gibt Safety-Nachteile; sie sind zwar moderat, gerade signifikant, aber sie sind da. Kann man wirklich davon ausgehen, dass dieser mit möglichen Safety-Nachteilen erkaupte spätere Progress dann genauso ein prognostischer Marker für das Gesamtüberleben ist wie einer, der sozusagen unter der früheren Standardtherapie Rituximab und Chemotherapie auftritt? Das ist die erste Frage. Dann hätte ich noch eine zweite zu einem anderen Themenkomplex.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Dreyling, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Kurze Antwort: Das weiß ich auch nicht. Ich würde die Frage erst einmal so ein bisschen aufklammern oder aufdröseln. Danach lautet die erste Frage: Ist es klinisch relevant? Das ist ja immer eine Balance zwischen Toxizität und Wirksamkeit. Es ist so, dass die Leukozytopenie, andere Nebenwirkungen und infusionsassoziierte Reaktionen höher liegt als mit dem Rituximab. Das heißt, wir haben das jetzt auch entsprechend so geändert. In unserer Klinik ist also sozusagen erst einmal als Standard zunächst G-Chemo, und nur dann, wenn Argumente dagegen sprechen – sehr fragile Patienten –, wechseln wir auf R-Chemo.

Aber die Frage ist: Ist die Toxizität klinisch relevant, die da schon etwas stärker ist? Noch einmal: Beim PFS ist ja der Unterschied, dass der Arzt, der 100 Patienten sieht, die zu ihm kommen, sozusagen in der Y-Achse schaut, wie viel mehr das ausmacht, während der Patient die X-Achse hat. Wenn Sie einem Patienten sagen, wir haben zwei Therapien, wobei die eine einen Ticken stärker ist, auch

von den Nebenwirkungen her, bei der einen sind Sie fünf Jahre in Remission und bei der anderen sieben Jahre – ich sehe ja ein, das ist jetzt nicht klinisch relevant, also time to next treatment, was auch immer, dass man von der Größenordnung her zwei Jahre gewinnt; ich sage jetzt nur einmal eine Hausnummer –, dann würden die allermeisten auch der hier um den Tisch herum Sitzenden sagen: Ja, dann will ich die wirksamere Therapie.

Ob es für das Gesamtüberleben sozusagen dann einen Nutzen hat, den man dann im Rezidiv aufgebraucht hat, weiß ich nicht, wie ich ehrlicherweise sagen muss. Es gibt ja die Daten, dass Obinutuzumab bei den Rituximab-Refraktären zumindest im Vergleich zu keinem Antikörper einen Vorteil hat, auch im Überleben. Aber was mit Rituximab nach Obinutuzumab oder Obinutuzumab nach Obinutuzumab passiert, das weiß keiner so recht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zweite Frage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Dann würde ich vielleicht zu etwas anderem übergehen; das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben ja Ihren Zusatznutzen auch mit einem Trend zum positiven Gesamtüberleben begründet; das ist ja nicht signifikant geworden. Jetzt ist meine Frage: Beim ersten Datenschnitt Januar 2016 lag das Hazard Ratio noch bei 0,75, beim zweiten Datenschnitt im September dann schon bei 0,82, beide nicht signifikant, klar; aber auch die Konfidenzintervallgrenzen haben sich entsprechend verändert. Wie erklären Sie sich das? Zumindest dieser Trend, aufgrund dessen Sie auch einen Zusatznutzen reklamieren, wird über die Zeit eher tendenziell kleiner, wenn man überhaupt eine Aussage machen kann. Das ist eine meiner Fragen.

Zur nächsten Frage: Sie haben mit der Stellungnahme Daten zu den Postprogressionstherapien vorgelegt – das könnte ja ein Grund sein, dass sich da etwas ändert –, haben aber dort nur Chemo-Immunkomponente allgemein benannt. Vielleicht können Sie noch einmal etwas dazu sagen, um welche Immunkomponente es sich hier handelt, sprich: Sind möglicherweise Patienten, die vorher Rituximab und Chemotherapie bekommen haben, dann in der Folgetherapie mit Obinutuzumab behandelt worden? Das wäre eine mögliche Erklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beginnt? – Herr Knoerzer, dann Herr Dünzinger.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Frau Müller, es wird Sie kaum überraschen: Ich nehme nur den ersten Teil Ihrer Frage. Die Daten vom ersten Datenschnitt zu OS – – Wir haben ja gerade gehört, dass die Patienten – Gott sei Dank für sie – verhältnismäßig lange leben. Nun hatten wir ein ganz frühes PFS, das so früh war, dass man in der Interimsanalyse schon ein so großes Ergebnis gesehen hat, dass das Anraten des IDMC war: Beendet diese Studie frühzeitig. Insofern ist dieser erste Datenschnitt für OS jetzt noch völlig unreif, und deswegen würde ich auf dieses kleine Delta von 0,75 auf 0,82 erst einmal nicht so viel geben. Das Erste ist einfach ein noch sehr instabiles Ergebnis.

**Frau Dr. Müller:** Okay, Sie würden sagen, der zweite Datenschnitt ist der validere, und der andere ist einfach noch zu unreif. Okay, das ist plausibel. – Und zu den Postprogressionstherapien?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das macht Herr Dünzinger.

**Herr Dr. Dünzinger (Roche):** Die Immunkomponente der Folgetherapien war in der Regel Rituximab. Ein Patient hat Obinutuzumab als Folgetherapie erhalten.

**Frau Dr. Müller:** Auch nach Rituximab-Chemo wurde erneut als Folgetherapie Rituximab mit einer Chemotherapiekomponente gegeben. Ist das richtig?

**Herr Dr. Dünzinger (Roche):** Wenn ein Anti-CD-20-Antikörper gegeben wurde, dann ja. Es gab also keine Art von verstecktem Crossover.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Teupen, anschließend Herr Eyding, Sie noch einmal, und Herr Niemann.

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank. – Wir haben auch noch eine Frage an die Experten zum Stellenwert des PFS. Sie haben ja zwei Fragebogen verwendet, den FACT-G und den FACT-LymS für die Lebensqualität. Wir sehen hier keine signifikanten Unterschiede. Vielleicht können die Experten sagen, wie sie sich das erklären, weil in dem Experimentalarm die progressionsfreie Zeit ja auch länger war. Es ist für uns immer schwierig zu sehen, dass sich so etwas nicht auf die Lebensqualität überträgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreyling oder Herr Ludwig? – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ja, wir können ja beide antworten. – Ich habe vorhin bereits ganz deutlich ausgeführt, dass ich nicht glaube, dass das progressionsfreie Überleben oder überhaupt das Feststellen eines Progresses beim follikulären Lymphom, wenn nicht andere Symptome hinzutreten, ein relevanter Parameter ist. Leider haben wir anders als bei vielen anderen hämatologischen Erkrankungen keine vernünftigen anderen Marker, Zytogenetik oder andere Dinge, um zu sagen, dass dieser frühe Progress möglicherweise in einer gewissen biologischen Risikogruppe auftritt.

Ich bezweifle nicht, dass es solche Patienten beim follikulären Lymphom gibt, die bei einem frühen Progress, wenn sie gewisse Risikokonstellationen haben, dann natürlich eindeutig eine schlechte Prognose aufweisen. Wenn man sich die Gesamtgruppe anschaut, glaube ich, wird es sehr schwierig sein, diese Gruppe zu identifizieren. Deswegen glaube ich weiterhin nicht – ich werde mir die Metaanalyse, wenn sie denn als Publikation vorliegt, sehr genau anschauen –, dass das derzeit so etabliert ist, wie Sie es gesagt haben, Frau Müller.

Für mich ist es weiterhin kein eindeutiger prognostischer Faktor, weil sich dahinter viele Patienten verbergen, bei denen der Kliniker möglicherweise einen Progress sieht, wieder behandelt und durch die Behandlung eher schadet als nutzt. Solche Konstellationen gibt es gerade beim follikulären Lymphom. Deswegen sind auch die Meinungen sehr unterschiedlich, ob man diese Erkrankung am Anfang sehr intensiv behandeln sollte, mit R-CHOP zum Beispiel, was wir in der Klinik, die ich geleitet habe, nicht getan haben, oder möglicherweise weniger intensiv, weil Sie natürlich durch eine intensivere Therapie durchaus auch Veränderungen in dieser Erkrankung auslösen können, die dann eine schlechtere Prognose induzieren. Deswegen ist eine Metaanalyse, die sich dann nur R-CHOP-Patienten angeschaut hat, für mich auch nicht ausreichend aussagekräftig.

Bezüglich der Lebensqualität, Frau Teupen, war es eigentlich die Antwort, die Sie selber schon gegeben haben. Wenn es so wäre, dass das Patienten wären, die allesamt einen eindeutig behandlungsbedürftigen Progress gehabt hätten, dann hätte man eigentlich vermutet, dass sie in den Lebensqualitätsdaten auch schlechter abgeschnitten haben. Das ist aber offensichtlich nicht der Fall; das ist für mich ein indirekter Hinweis dafür, dass viele dieser Patienten, die dann behandelt wurden, weil sie einen durch Bildgebung detektierten Progress hatten, möglicherweise übertherapiert wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend, Herr Professor Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Dem stimme ich absolut zu. Die Krankheit per se macht wenige Symptome; deswegen kann man das mit Lebensqualität schwer erfassen. Das ist anders als beim Bronchialkarzinom oder anderen soliden Tumoren. Ich sehe das auch ähnlich, dass wohl die Lebens-



qualität zum Beispiel durch eine nebenwirkungsbehaftete Rezidivtherapie wirklich beeinflusst wird. Umgekehrt gibt es ja ganz verrückte Wechselwirkungen, dass Patienten durch die Therapie auch mehr Zuwendung bekommen und sich dadurch subjektiv auch die Lebensqualität teilweise durchaus bessert. Das ist also ein schwieriges Feld. Aber noch einmal: Die Erkrankung selbst macht auch im Progress keine schweren Nebenwirkungen; dies erklärt, warum sich das nicht eins zu eins in die Lebensqualität übersetzt.

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

**Frau Teupen:** Kurze Nachfrage. Es gibt zum Beispiel auch die Möglichkeit, psychische Beeinträchtigung zu messen. Es geht ja bei der Lebensqualität nicht nur um die Morbidität. Man hat ja die Idee, dass, wenn Progress oder Hoffnung ist, sich dies ja auch widerspiegeln würde. Es geht ja nicht nur um Symptome.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Nein, vollkommen richtig, und genau das meinte ich. Das ist diese psychische Komponente, die manchmal über die „Zuwendung“ einer Therapie, einer engmaschigen Anbindung, dann subjektiv erst einmal verbessert wird. – Ich will nur Folgendes sagen:

Erstens. Die Erkrankung ist nicht so, dass sie wirklich frühzeitig zum Tode führt; das haben wir gesagt. Zum Beispiel haben Patienten unter 40 eine normale Lebenserwartung – nur, damit Sie da einmal so einen Horizont haben. Das ist eine chronische Erkrankung.

Zweitens. Die Erkrankung selbst macht häufig keine schweren Symptome, und deswegen ist sie dann auch nicht unmittelbar behandlungsbedürftig, es sei denn, es können Sekundärkomplikationen auftreten. Das sind für uns die Trigger der Behandlung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Müller, Sie haben noch eine Nachfrage dazu?

**Frau Dr. Müller:** Vielleicht noch einmal, um einzuhaken: Zeit bis zur nächsten Chemotherapie. Es wurde jetzt mehrfach erwähnt, auch von Ihnen, Professor Ludwig, dass man den Patienten unter Umständen mit einem frühzeitigen Therapiebeginn nach Progress eher schadet als nutzt und dass da eher zu viel als zu wenig getan wird. Nun hat der pU ja einen Endpunkt und hat hier bei der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie einen Vorteil gesehen.

Jetzt stelle ich meine Frage vor dem Hintergrund, dass es dem Patienten auf der einen Seite ja scheinbar bis auf diese psychologische Zuwendung unter Chemotherapie – das kann man sehen, wie man will; anders hätte man sie wahrscheinlich lieber – eigentlich wahrscheinlich besser geht – das habe ich schon rausgehört –, wenn sie nicht frühzeitig wieder therapiert werden, während es auf der anderen Seite in der Situation so ist, dass Obinutuzumab eben mehr Nebenwirkungen macht, so dass meine Frage ist: Treten diese Nebenwirkungen wirklich primär in der Therapiephase auf, oder ziehen sie sich auch in die therapiefreie Zeit vor der nächsten möglichen Folgetherapie hin?

Die dritte Frage bezieht sich auf etwas, was Sie, Professor Dreyling, ganz kurz angesprochen hatten: Sie hatten ja gesagt, es gebe einen Bias durch Untersucher bei der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, wenn ich das richtig verstanden habe. Könnten Sie dazu bitte auch noch einmal etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zu den ersten beiden Fragen; die erste Frage hatte ich ja nicht beantwortet. Zur zweiten Frage: Natürlich treten die Nebenwirkungen unter dem Antikörper plus Chemotherapie auch später auf. Das ist ein Antikörper, der immunsuppressiv wirkt; deswegen wird er, allerdings wieder mit einem anderen Wirkstoff, jetzt auch bei der Multiplen Sklerose eingesetzt. Es kommt zu sekundären Antikörpermangelsituationen, es kommt zu einer Verminderung der Zellen, die diese

Antikörper produzieren. Man sieht es ja auch hier: Die angeblich gleiche Dosisintensität hat durchaus zu mehr Infektionen in dem Arm mit Obinutuzumab geführt. Das ist natürlich ein Nachteil. Ein erfahrener Kliniker wird natürlich versuchen, diese Gabe so lange wie möglich hinauszuschieben, um dem Patienten nicht Infektionen und andere Nebenwirkungen zuzumuten. Die akuten Nebenwirkungen, die mit der Infusion zusammenhängen, kann man gut behandeln; sie sind nicht das Problem. Das Problem ist eigentlich die immunsuppressive Wirkung.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Das sehe ich absolut genauso. Die Hauptnebenwirkungen treten schon in der Kombination Chemo plus Antikörper auf. Das ist halt unterschiedlich in den verschiedenen Behandlungsarmen. Das Bendamustin hat diese verzögerte Immuntoxizität, die wir zuvor nicht so deutlich wahrgenommen haben.

(Frau Dr. Müller: Ja, ja!)

Deswegen ist das Gesamtpaket nach dem – – Da muss man wirklich in die Subgruppen hineingehen. Jetzt habe ich aber zugegebenermaßen vergessen, was Ihre dritte Frage war.

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

**Frau Dr. Müller:** Sie hatten etwas zum Untersucher-Bias gesagt.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Man kann nur darüber spekulieren, ob da jetzt ein Bias zwischen Rituximab und Obinutuzumab war; das glaube ich nicht. Aber es ist genau so, wie Herr Ludwig das gesagt hat: Je mehr Erfahrung man hat, desto später behandelt man, weil man am Anfang einfach relativ unsicher ist: Sobald die Krankheit sich rührt und man ein paar Millimeter mehr Zunahme der Lymphknoten hat, denkt man, man muss etwas machen, während man, wenn man entsprechend klinische Erfahrung hat, weiß, dass das überhaupt nicht der Fall ist. Bei einem Viertel der Fälle kann es auch sogenannte Spontanremissionen geben; das steht dann als Wunderheilung in der *BILD*. Das heißt, die Lymphknoten werden vorübergehend für ein paar Monate kleiner. Das hält nicht auf immer und ewig, die Patienten sind nicht geheilt. Aber man braucht bei dieser Erkrankung einfach Geduld.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, und dann Herr Niemann.

**Herr Eyding:** Ich übergebe erst einmal an Herrn Niemann.

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

**Herr Dr. Niemann:** Eine Frage zu der Patientenpopulation in der GALLIUM-Studie: Inwieweit ist denn bei den Patienten sichergestellt, dass sie tatsächlich einer Chemo-Immuntherapie bedurften? Eine Chemo-Immuntherapie macht man ja nur, wenn eine Symptomatik vorliegt.

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

**Herr Dr. Dünzinger (Roche):** Ein Einschlusskriterium für die Studie war für Patienten mit follikulärem Lymphom, dass sie eines der sogenannten GELF-Kriterien erfüllen. Das ist ein international anerkannter Kriterienkatalog für die Initiierung einer Chemotherapien bzw. einer Therapie beim Follikulären im Allgemeinen. So wird das sichergestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Klare Antwort, Herr Niemann, nicht? – Herr Eyding, bitte.

**Herr Eydung:** Ich habe noch eine Frage zu anderen Subgruppenanalysen. Es gibt einen validierten Risikomarker, der Hochrisikopatienten adressiert, nämlich den FLIPI-Score. Da hatten Sie für PFS durchaus Subgruppeneffekte. Allerdings haben Sie sie nicht im Dossier berichtet, sondern sie sind in der Fachinfo zu finden, nämlich dass Sie bei Patienten im niedrigen Score-Bereich eigentlich keinen Vorteil für Obinutuzumab haben; aber es gibt keine Daten dazu zu anderen Endpunkten. Wie sieht denn das aus, zum Beispiel beim Overall Survival? Ist das da auch so, oder ist es da weg, oder gibt es dazu irgendwelche Befunde?

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

**Frau Dr. Roske (Roche):** Zum FLIPI als Prognosefaktor und zur Unterteilung in FLIPI Low, Medium und High: Wir haben in der Studie FLIPI-Low-Patienten nur insofern inkludieren können, als sie symptomatisch waren; ansonsten hätten sie nicht den therapeutischen Bedarf gehabt. Das ist also der Grund für den Einschluss. Die Zahl dieser FLIPI-Low-Patienten ist aber so gering, dass man die Effekte, die dort als scheinbare Effektmodifikation auftreten, nicht über andere Endpunkte hinaus beobachtet. Wir haben keine weiteren Subgruppenanalysen im Orphan-Fall jetzt gemacht.

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

**Herr Eydung:** Immerhin war es der EMA wert, das in die Fachinfo hineinzuschreiben. Also scheint es ja nicht gänzlich irrelevant zu sein. Aber es gibt keine weiteren Befunde. Das muss man jetzt einfach so zur Kenntnis nehmen; dann ist es halt so. – Aber danke.

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

**Herr Dr. Niemann:** Noch eine Frage an die Kliniker zum ECOG-Performance-Status. Wird bei Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom bei einem ECOG-Performance-Status 2 bei Symptomatikern eine Chemo-Immuntherapie durchgeführt? Eine andere Frage: Wie hoch ist der Anteil von Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 oder schlechter bei Patienten mit einem unbehandelten fortgeschrittenen follikulären Lymphom?

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich bin jetzt natürlich gebiast, weil ich in einem kleinen Krankenhaus am Rande der Stadt arbeite. Aber Spaß beiseite: Wir haben natürlich an der Universitätsklinik ein anderes Patientengut als das, was man in der Breite hat. Man kann aber grundsätzlich sagen – ich bin da auf die Meinung von Herrn Ludwig gespannt –, dass die Patienten in den allermeisten Fällen durch die Erkrankung nicht wesentlich eingeschränkt sind. Das heißt: Wenn es da einen entsprechend höheren ECOG-Score gibt, liegt das meistens an Begleiterkrankungen. Man versucht also dadurch, dass man früher behandelt, zu vermeiden, dass die Patienten ECOG 3 oder 4 werden.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich sehe das im Prinzip ganz ähnlich. Es ist so, dass bei follikulärem Lymphom zum Zeitpunkt der Diagnose – es sind ja primäre Diagnosen – fast nie ein ECOG 2 vorliegt. Man würde sie trotzdem behandeln und würde dann allerdings eher auch gucken, ob es wirklich ein follikuläres Lymphom und nicht ein hochmalignes Lymphom ist, das aus einem follikulären Lymphom transformiert ist, was denkbar ist. Dann würde man die Patienten natürlich ohnehin anders behandeln. Obwohl wir ja bei den soliden Tumoren häufig kritisieren, dass die Patienten in einem schlechte-

ren Allgemeinzustand, wie sie da häufig anzutreffen sind, ausgeschlossen wurden, ist das meines Erachtens hier kein wesentlicher Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Holtkamp und dann Frau Müller.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich hätte mir gedacht, dass es vielleicht sinnvoll wäre, speziell diese Hochrisikogruppe bei der Behandlung mit Obinutuzumab zu fokussieren. Es scheint aber offensichtlich schwierig zu sein, diese Gruppen von Patienten im Vorhinein herauszuarbeiten. Gibt es denn da nicht irgendwelche Ideen, wie man diese Gruppe etwas stärker fokussieren könnte?

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Wir haben einen sogenannten M-7-FLIPI etabliert. Das heißt, dann sind es sieben Gene, die mutiert sind. Das klappt auch ganz gut; das ist inzwischen auch von allen amerikanischen Studiengruppen übernommen worden. Man muss aber ehrlich sagen: Außerhalb von Studien hat das im Moment keinerlei Relevanz. So weit sind wir einfach noch nicht. Aber genau daran arbeiten wir. Das Problem sind diese Casulo-Daten: Uns hilft es nicht, zwei Jahre später zu sagen, aha, du hattest vor zwei Jahren ein hohes Risiko, sondern wir würden diese Patienten gern von vornherein identifizieren. Das ist aber Work in Progress; das ist also noch in Arbeit.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Sie hatten gerade so im Nebensatz erwähnt, dass Ihre Konsequenz im Moment ist, dass Sie im Prinzip jetzt erst einmal alle mit dem neuen Antikörper behandeln, mit Ausnahme der fragilen. Wie würden Sie das denn definieren? Nächste Frage dazu: Aktuell wird ja bei den Patienten in der Praxis sehr viel Bendamustin eingesetzt. Das scheint aber wohl in dieser Kombination etwas problematisch zu sein. Nehmen Sie da eine andere Chemotherapie?

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Erstens. Ein Großteil der behandlungsbedürftigen Patienten mit follikulärem Lymphom sind in der Regel nach FLIPI schon automatisch Hochrisiko. Das sind nämlich Patienten mit fortgeschrittenem Stadium über 65, und dann haben sie auch mehrere Lymphknotenmanifestationen. Sie sind also automatisch Hochrisiko nach FLIPI. Von daher ist das sozusagen in dem Patientengut, bei dem man dann wirklich behandelt – das ist das, was Herr Ludwig auch gesagt hat – fast automatisch so. In sämtlichen Therapiestudien ist es dann so, dass sie mindestens in der Größenordnung von 40 bis 50 Prozent sind, und dann kommen noch einmal 30 Prozent intermediäre Risiken hinzu.

Zweite Frage: Wie machen wir das mit dem Bendamustin? Wir schreiben gerade eine S-3-Leitlinie, und da wird erstens klinische Erfahrung hineinkommen, frühzeitig Anzahl der Zyklen reduzieren und die Dosis, weil das ein kumulativer Effekt ist. Dafür gibt es schon Guidelines, die wir veröffentlicht haben. Aber in dieser S-3-Leitlinie werden wir auch Empfehlungen zur antiinfektiösen Prophylaxe nach Bendamustin geben: mit Cotrimoxazol, fakultativ Aciclovir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich wollte noch einen Punkt dazu sagen, um das auch im Protokoll wiederzufinden. Diese Gruppe, für die Herr Dreyling hier steht, hat sicherlich große Erfahrungen in

der Behandlung der follikulären Lymphome. Ich persönlich würde aufgrund der vorliegenden Daten zum jetzigen Zeitpunkt definitiv die Patienten weiter mit Rituximab behandeln. Wir sind als Ärzte natürlich auch verpflichtet, nicht nur angemessen und zweckmäßig, sondern auch wirtschaftlich zu verordnen. Alle hier Anwesenden wissen, dass es zu Rituximab jetzt eine Vielzahl von Biosimilars gibt oder geben wird. Basierend auf den bisher vorliegenden Daten sehe ich nicht ein Argument, Obinutuzumab als Standard zu definieren, auch wenn das vielleicht von der Gruppe, die Herr Dreyling vertritt, divergiert. Ich persönlich halte das für nicht vertretbar. Wir wissen alle, dass die Diskussionen auch bei anderen Erkrankungen derzeit in diese Richtung gehen. Die Multiple Sklerose wird den G-BA in Kürze beschäftigen. Das muss man einfach im Hinterkopf haben. Wir haben eine Situation, in der wir Biosimilars haben, die günstig sind. Dazu brauche ich ganz valide Daten, die mir zeigen, dass Obinutuzumab eindeutig besser ist, und diese Daten erkenne ich aufgrund der vorliegenden Publikationen und der vorliegenden Analysen nicht. – Dies nur, um das ganz deutlich hier zu sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Nur ganz kurz als Ergänzung, damit wir hier nicht immer schwarz-weiß reden. Was ich als Standard genannt habe, gilt erst einmal für uns als Zentrum. Wir haben es bewusst in den Guidelines als eine von zwei Optionen aufgeführt. Das heißt, dass man letztendlich am Ende des Tages eben doch sagen muss: Gut, der große Vorteil im PFS ist eben PFS, und deswegen soll man das wirklich dann auch individuell entscheiden. Dazu gehört einfach auch eine ärztliche Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt noch Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich will noch einmal auf die Safety fokussieren. Sie, Herr Professor Dreyling, haben ja eben gesagt, dass Sie bei sich im Zentrum sozusagen primär Obinutuzumab einsetzen. Der DGHO-Therapiealgorithmus empfiehlt Rituximab und Obinutuzumab gleichwertig. Professor Ludwig hat gesagt, er würde eher Rituximab geben, obwohl Sie auch in Ihrer Stellungnahme insgesamt nicht auf einen Schaden abgehoben haben; aber Sie haben eben gesagt, es ist noch nicht genug nachgewiesen.

Also haben wir jetzt verschiedene Aussagen. Ich denke, eine wichtige Rolle spielen dabei neben PFS, wenn man das beurteilt – da wissen wir ja, dass es unterschiedliche Auffassungen gibt –, auch die Nebenwirkungen. Nun haben wir diese moderaten Nachteile, die gerade signifikant werden, und wir haben auch Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs. Ich gehe da ein auf die Neubildungen, gut- und bösartig, und Nervensystem. Könnten Sie bitte dazu als Kliniker noch einmal etwas sagen, wie Sie das aus Ihrer klinischen Erfahrung einschätzen?

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Das haben wir auch in unsere Stellungnahme geschrieben. Sowohl die schweren unerwünschten Ereignisse als auch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind häufiger. Das ist in beiden Fällen signifikant. Eine Sache steht dabei mit vorne: Das sind die Infusionsreaktionen. Sie sind aber in aller Regel beherrschbar; das wurde gesagt.

Das Zweite aber, das gravierender ist, besteht darin, dass auch die Infekte einschließlich neutropenem Fieber im Obinutuzumab-Arm häufiger sind. Ganz versteckt im Supplement der Studie – im Modul 4 haben wir es nicht gefunden – sind auch die therapiebedingten Todesfälle aufgeführt, die da assoziiert sind. Insgesamt war da kein signifikanter Unterschied. Aber bei den Infekten war es so, dass in dem Obinutuzumab-Arm zehn Patienten therapiebedingt verstorben sind und in dem Rituximab-

Arm zwei; das ist die Statistik dazu. Ich weiß nicht, ob man sie machen kann. Aber es ist eine höhere Infektrate da, eben als Preis für das verlängerte progressionsfreie Überleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu, Herr Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Aus klinischer Sicht: Was auch im Alltag überwiegt, sind erstens die infusionsassoziierten Reaktionen. Hier ist schon gesagt worden. Wir haben so ein Vorgehen jetzt wie bei der CLL, dass wir die erste Gabe splitten; damit ist das gut beherrschbar.

Zweite Sache: Ja, Infektionen sind auch in der GALLIUM-Studie erhöht, auch schwere Infektionen, vollkommen richtig. Zu diesen zehn Todesfällen ist zu erwähnen: Da hat eben ein Großteil auch Bendamustin als Partner bekommen; das macht also die Auswertung. Es ist wirklich schwierig, das zu bewerten, nichtsdestotrotz ist es so. Auch in dem Bendamustin-Arm hat die Kombination mit GA101 einen hohen Vorteil, was das PFS angeht, mit einem Hazard Ratio von 0,66, wenn ich das richtig im Kopf habe.

(Frau Dr. Müller: Ja!)

Man kann es also drehen und wenden, wie man will: Es ist immer eine Balance zwischen höherer Wirksamkeit und – da gebe ich Ihnen vollkommen recht – auch einer höheren Rate an Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Dünzinger, dann wieder Frau Müller.

**Herr Dr. Dünzinger (Roche):** Ich wollte noch kurz etwas ebenfalls zur Safety sagen: Ja, die schwerwiegenden Ereignisse und die Ereignisse  $\geq$  Grad 3 waren häufiger, die Inzidenz war moderat erhöht, wie auch Frau Müller schon festgestellt hat, 10 bzw. 14 Prozent.

Sie sprachen auch über die durch Infektion bedingten Todesfälle. Dazu muss man sagen: Die Sache ist tatsächlich relativ komplex, da annähernd die Hälfte der Patienten eine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatte, bevor diese tödliche Infektion eingetreten ist, sodass wir jetzt gar nicht so genau sagen können, worauf das jetzt zurückzuführen ist, ob es ein Effekt der Erstlinientherapie oder der Zweit- oder gar der Drittlinentherapie war. Ich stelle auch noch einmal fest, dass, während die Infektionsrate über alle Grade hinweg erhöht war, die schwerwiegenden Infektionen keinen signifikanten Nachteil bei einer Behandlung mit Obinutuzumab und Chemotherapie gezeigt haben.

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

**Frau Dr. Müller:** Zu diesen therapiebedingten Todesfällen: Wir haben uns ja die Gesamtraten angeguckt, und da sehen wir zumindest einen Trend in die andere Richtung, insgesamt von Vorteil. Wenn da mehr therapiebedingte Todesfälle wären,

(Herr Prof. Dr. Dreyling [DGHO] nickt.)

dann würden sie sozusagen durch mehr Überlebende aufgrund von höherer Wirksamkeit oder irgend etwas ausgeglichen werden.

Ich hatte noch nach den Neubildungen gefragt. Könnten Sie dazu vielleicht noch ein, zwei Worte sagen? Da horcht man ja immer auf.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Also, die Rate von sekundären Neoplasien ist in dem Obinutuzumab-Arm – Entschuldigung, darauf wollte ich noch eingehen; das habe ich vergessen – nahezu verdoppelt. Was macht man daraus? Ich kann mir das nicht erklären, muss ich ganz ehrlich sagen. Dazu

muss man wissen: Auch als Rituximab eingeführt worden ist, geisterte nach den ersten Studien herum, dass die Rate sekundärer Neoplasien erhöht sei. Das ist dann in der Folge in einer großen Metaanalyse eigentlich ausgeräumt worden. Entscheidend für mich ist da: Sekundäre Neoplasien, solide Neoplasien erwarte ich so nach zehn, fünfzehn Jahren. So lange ist einfach das Follow-up der Studie nicht. Das heißt, ich kann diese Häufung nicht erklären, muss ich ganz ehrlich sagen. Sie ist vorhanden. Ob sie jetzt wirklich real da ist oder ob das Zufall ist, weiß ich nicht. Ich weiß nur, dass für die realistische Rate an sekundären soliden Tumoren – – Das erwarte ich nach zehn, fünfzehn Jahren, und so lange ist das Follow-up bei Weitem nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das war okay, ja? – Weitere Frage? – Herr Dünzinger, bitte.

**Herr Dr. Dünzinger (Roche):** Ich wollte noch kurz etwas zu der Rate an sekundären Neoplasien ergänzen. Da haben wir auch in dem Dossier noch einmal zwischen den Neubildungen unterschieden, die sowohl die gutartigen als auch die bösartigen und unspezifischen einbezogen haben, und den Sekundärmalignomen, das heißt den bösartigen Erkrankungen, die nach der Therapie aufgetreten sind. In dieser Analyse war der Unterschied nicht signifikant. Die Anzahl der Todesfälle, bedingt durch Sekundärmalignome, war in beiden Armen auch gleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen, wenn Sie wünschen, noch einmal die Gelegenheit geben, zusammenzufassen, Herr Chlistalla, was aus Ihrer Sicht wesentlich war. – Bitte schön.

**Herr Dr. Chlistalla (Roche):** Vielen Dank für die Möglichkeit, am Ende noch einmal zusammenzufassen. Wir haben darüber gesprochen, dass wir als pharmazeutischer Unternehmer eine große, randomisierte Phase-III-Studie zur Nutzenbewertung in einer Indikation vorgelegt haben, die den Orphan-Drug-Status hat. Diese Studie wurde frühzeitig nach Erreichen des primären Endpunktes beendet.

Obinutuzumab hat in dieser Studie gezeigt, dass es die therapiefreie Zeit sowie die Zeit bis zum Vorschreiten der Erkrankung signifikant verlängert. Die Lebensqualität bleibt dabei auf hohem Niveau erhalten. Die unerwünschten Ereignisse sind aufgrund langjähriger Erfahrung in den Kliniken bekannt. Es traten in dieser Studie in dieser Indikation keine neuen Signale auf, und die unerwünschten Ereignisse führten nicht zu mehr Therapieabbrüchen oder zu mehr Todesfällen.

Patienten mit frühem Progress sind basierend auf verschiedenen Analysen bekannt dafür, dass sie schneller weitere Therapieoptionen brauchen und früher versterben. Durch Obinutuzumab wurde der Anteil dieser prognostisch ungünstigen Population um fast 41 Prozentpunkte gesenkt. Aus all diesen angeführten Gründen sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns jetzt in der letzten guten Stunde hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu werten und zu bewerten haben. – Danke, dass Sie da waren. Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14.12 Uhr