

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Mai 2018  
von 10:00 Uhr bis 11:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Hahn  
Frau Knierim  
Frau Dr. Rancea  
Herr Dr. Ratsch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Kyowa Kirin GmbH:**

Herr Dr. Hibbé  
Herr Dr. Maessen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **4SC AG:**

Frau Popp  
Herr Reimann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e. V. (DDG), Komitee Kutane Lymphome der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr PD Dr. Assaf

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Brentuximab Vedotin. Wir haben es mit einem Orphan zu tun; Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 16. April 2018, die Sie ja alle kennen und zu der Sie Stellung genommen haben. Eine schriftliche Stellungnahme im Verfahren abgegeben haben zum einen Takeda GmbH als Hersteller, dann die DGHO, die DDG, weiter die ADO zusammen mit der DDG, dann Kyowa Kirin GmbH, 4SC AG, medac GmbH und schließlich der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Entsprechend den üblichen Gepflogenheiten muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich Sie auch, falls Sie sich gleich zu Wort melden, jeweils Ihren Namen zu nennen und das Mikrofon zu benutzen, damit das, was Sie sagen, auch entsprechend protokolliert werden kann.

Für Takeda, für den pharmazeutischen Unternehmer, müsste zum einen Herr Hahn hier sein, außerdem Frau Knierim, Frau Dr. Rancea und Herr Dr. Ratsch – jawohl. Für die DDG müsste Herr Privatdozent Dr. Assaf da sein – ja –, für die DGHO Herr Professor Wörmann – er ist da –, dann für 4SC AG Frau Popp und Herr Reimann – jawohl –, für Kyowa Kirin Herr Dr. Hibbé und Herr Dr. Maessen – ja –, weiter für medac Herr Dr. Erdmann und Herr Meier – ja – sowie für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wie gesagt, bitte benutzen Sie das Mikrofon und nennen Sie jeweils auch das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft, für die Sie sprechen.

Bevor ich dem pU die Möglichkeit gebe, jetzt einleitend aus seiner Sicht zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen, nenne ich zwei, drei Fragen, die auf alle Fälle erörtert werden sollten. Als an die Kliniker gerichtete Frage wäre für uns interessant, wie das Nebenwirkungsprofil, insbesondere die peripheren Neuropathien, von Brentuximab Vedotin gegenüber den derzeit in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eingeschätzt wird. Dann interessiert die Antwort auf folgende Frage: Entsprechen die in der Studie eingesetzten Therapien den in Deutschland verwendeten Therapieoptionen und sind sie dann eben auch übertragbar? Eine wichtige Frage ist zudem, ob und inwieweit die in der Zulassungsstudie eingeschlossenen Entitäten das ganze Spektrum der CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphome repräsentieren oder ob es da möglicherweise eben auch noch etwas gibt, was in der Zulassungsstudie nicht betrachtet wurde. – Das sind Fragen, die wir später auf alle Fälle diskutieren wollen.

Jetzt meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wer möchte für Sie einführen? – Frau Dr. Knierim. – Bitte schön.

**Frau Knierim (Takeda):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für diese einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum neuen Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin vortragen zu können.

Bevor ich starte, möchte ich noch einmal kurz die Kollegen vorstellen, die mit mir heute hier sind. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Michaela Rancea; sie ist Gesundheitsökonomin und HTA-Managerin bei Takeda. Sie war verantwortlich für die Erstellung des Dossiers und kennt somit alle Hintergründe und

Details. Daneben sitzt Herr Andreas Hahn; er ist Mathematiker und Manager Biostatistik und hat die Analysen und Auswertungen verantwortet. Weiter begleitet mich Herr Dr. Boris Ratsch; er ist Biologe und Leiter des Teams Evidence and Value bei Takeda. Mein Name ist Julia Knierim; ich bin Gesundheitsökonomin und Leiterin des Bereichs HTA in der Abteilung Market Access bei Takeda.

Seit gut einem halben Jahr, seit dem 15. Dezember 2017, ist Brentuximab Vedotin zur Therapie des CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphoms nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung zugelassen. Für Brentuximab Vedotin ist das nun das vierte Anwendungsgebiet. Meine Kollegen und ich möchten heute mit Ihnen gerne drei wesentliche Punkte diskutieren, auf Basis derer wir zu der Einschätzung kommen, dass die Effekte von Brentuximab Vedotin in der Indikation CTCL durchaus einem erheblichen Zusatznutzen entsprechen.

Als Erstes möchte ich etwas zur Komplexität und Häufigkeit der Erkrankung sowie zu der zur Verfügung stehenden Evidenz in der Indikation CTCL darlegen. Bitte erlauben Sie mir, dass ich hier gleich etwas mehr aushole; ich denke, dass wir einige der Fragen, die Sie auch im Eingangsstatement erwähnt haben, damit vielleicht schon ansprechen können. Darauf aufbauend möchte ich gerne als Zweites die Patientenrelevanz des Ansprechens, gemessen mit dem mSWAT, begründen. Als Drittes möchte ich die Erhebung der Lebensqualität mittels Index noch einmal diskutieren. Hierzu haben wir mit unserer Stellungnahme neue Berechnungen eingereicht.

Beginnen möchte ich aber nun mit dem ersten Punkt. Kutane T-Zell-Lymphome gehören zur Gruppe der non-Hodgkin-Lymphome. Das sind seltene Erkrankungen mit einem variablen klinischen Erscheinungsbild, die sich primär auf der Haut der Patienten manifestieren und nicht heilbar sind. Die Klassifikation der kutanen T-Zell-Lymphome ist komplex und wurde in den letzten Jahren häufig angepasst. Die deutsche S2k-Leitlinie Kutane Lymphome beschreibt 17 Unterformen des CTCL, von denen acht CD30-Zellen exprimieren. Ein Großteil der Erkrankung mit CD30-Expression entfällt auf Mycosis fungoides, gefolgt von dem primär anaplastischen großzelligen Lymphom und der lymphomatoiden Papulose.

Patienten mit Mycosis fungoides weisen in frühen Stadien zunächst Hautrötungen auf, die noch mit topischen Arzneimitteln behandelbar sind. Nach Versagen der topischen Optionen und bei Progress wird dann eine systemische Therapie empfohlen. Im weiteren Krankheitsverlauf der Mycosis fungoides werden Hautveränderungen größer, werden sichtbarer und jucken sehr stark. Damit kommt es zur Entwicklung leicht schuppender und verhornter Platten, der sogenannten Plaque, bis hin zu Hauttumoren, die auch ulzerieren können. Kommt es zu einer generalisierten Erythrodermie, sind schlussendlich über 80 Prozent der Hautoberfläche des Patienten betroffen. Neben der Haut sind in fortgeschrittenen Stadien häufig auch Lymphknoten, innere Organe und das Blut betroffen.

Das primär kutane großzellige anaplastische Lymphom manifestiert sich meist als relativ großer, schnell wachsender solitärer und gruppierter ulzerierender Tumor, der in fortgeschrittenen Stadien das Erscheinungsbild der Haut der Patienten erheblich beeinträchtigt, sodass viele Patienten unter einer beträchtlichen sozialen Stigmatisierung leiden.

Die lymphomatoide Papulose ist durch rezidivierende Papeln und Knötchen mit einem Durchmesser von weniger als zwei Zentimetern charakterisiert. Die Patienten können dabei aber mehrere Hundert Läsionen meist an Rumpf und Extremitäten aufweisen.

Bei beiden Krankheitsbildern, dem pcALCL und der lymphomatoiden Papulose, werden im Fall von solitären und lokalisierten Läsionen chirurgischer Exzisionen oder Radiotherapie in der Erstlinientherapie empfohlen. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur systemischen Therapie wie Methotrexat. Neben Mycosis fungoides, pcALCL und der lymphomatoiden Papulose zeigt auch das Sézary-Syn-

drom, ein aggressives leukämisches kutanes Lymphom, ebenfalls eine CD30-Expression. Patienten mit Sézary-Syndrom zeigen eine erheblich reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit, und aufgrund der Krankheitschwere ist beim Sézary-Syndrom bereits in der ersten Therapielinie eine systemische Behandlung indiziert. Systemische Therapien sind hierbei laut Leitlinie Bexaroten, Methotrexat sowie diverse aggressive Chemotherapien und Interferon. Bereits in der letzten Fassung der Leitlinie ist Brentuximab Vedotin ebenfalls zur Behandlung empfohlen worden.

Grundsätzlich kann man sagen, dass die Ausdehnung der CTCL-Erkrankung dermal und extradermal das Krankheitsstadium definiert und maßgeblich die Prognose der Patienten bestimmt. Initial sprechen Patienten meist auf die Behandlung an, rezidivieren aber häufig, und insbesondere in fortgeschrittenen Stadien verläuft die Erkrankung schnell progredient. Mit sinkender Remissionsdauer werden Patienten aufgrund der Therapieeskalation in immer kürzeren Abständen aggressiven und nebenwirkungsreichen Therapielinien ausgesetzt. Das Erreichen einer dauerhaften Krankheitskontrolle stellt hier in der Behandlung eine große Herausforderung dar, sodass ein hoher Bedarf an effektiven Therapien besteht, die eine langfristige Remission erreichen, die Symptomatik der Haut verbessern, die Lebensqualität verbessern sowie ein handhabbares Nebenwirkungsprofil haben.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin bindet spezifisch an CD30 tragenden Tumorzellen, setzt innerhalb der Zellen ein Zytostatikum frei und löst dadurch den selektiven Zelltod aus. Damit ist seit Jahren erstmalig ein Wirkstoff im kutanen T-Zell-Lymphom zugelassen worden, der zur gezielten Therapie dieser Patienten nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung eingesetzt werden kann.

In der ALCANZA-Studie wurden erwachsene Patienten mit CD30-positiver Mycosis fungoides und pcALCL, die bereits eine systemische Therapie erhalten hatten, entweder mit Brentuximab Vedotin oder mit Bexaroten bzw. Methotrexat nach Maßgabe des Arztes behandelt. Damit liefert erstmalig eine randomisierte kontrollierte Studie direkt vergleichende Effektivitätsdaten zur systemischen Therapie von Patienten in dieser seltenen Indikation. In der Studie erreichten über 40 Prozent mehr Patienten ein Ansprechen auf die Therapie unter Brentuximab Vedotin als Patienten im Vergleichsarm. Zudem war die mediane Ansprechdauer knapp 30 Monate länger als die Ansprechdauer auf die Behandlung mit Methotrexat oder Bexaroten.

Wir haben außerdem zwei offene, nicht kontrollierte Studien im Dossier und in der Stellungnahme dargestellt, welche Patienten mit lymphomatöider Papulose und dem Sézary-Syndrom eingeschlossen hatten. Die Effekte dieser Studien sind gleichgerichtet mit denen der ALCANZA-Studie und unterstützen aus diesem Grund die Wirksamkeit für das gesamte Patientenkollektiv.

Kommen wir nun zu dem zweiten Punkt, den wir gerne thematisieren möchten, der Patientenrelevanz des Ansprechens im ORR und des Ansprechens der Haut. Das Ansprechen wurde in der Studie mit dem globalen Response-Score GRS bestimmt. Der GRS wertet die Krankheitslast in den Morbiditätsdimensionen Beteiligung der Haut, Beteiligung der Lymphknoten, Beteiligung der inneren Organe sowie Beteiligung des Blutes aus. In fortgeschrittenen Stadien der CTCL sind alle Dimensionen betroffen. Hautveränderungen wurden mittels mSWAT und der Bewertung der Lymphknoten und der inneren Organe mittels Computertomografie gemessen. Die Bewertung des Blutes bzw. die Ermittlung der Anzahl der Sézary-Zellen erfolgte per Bluttest. Alle Ergebnisse wurden anhand der aktuellsten zentralen Befunde ermittelt. Dieses Vorgehen entspricht den Konsensusempfehlungen der internationalen Fachgesellschaften für kutane Lymphome und maligne Lymphome.

Bei allen Komponenten – Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut – wurde mit Brentuximab Vedotin durchgängig häufiger eine vollständige Remission beobachtet. Der mSWAT war dabei ein gän-

giges Instrument zur Bewertung der CTCL-Hautveränderung, das in der täglichen klinischen Praxis verwendet und auch von den internationalen Gesellschaften empfohlen wird.

Die kutane Krankheitslast von CTCL-Patienten beruht vor allem auf der Bewertung der Intensität bzw. Schwere der Hauterscheinung sowie der Fläche der betroffenen Areale. Durch die Bildung eines Gesamtpunktwertes berücksichtigt der mSWAT beides, indem sowohl die Größe der befallenen Hautareale als auch eine Gewichtung der Befallsintensität in die Bewertung eingeht. Die Gewichtung der Läsionen spiegelt dabei den von den Patienten wahrgenommenen Schweregrad wider, wobei ein gewichteter Score die Krankheitslast besser abbildet als eine reine Abmessung der Hautläsionen. Der mSWAT korreliert zudem mit der Lebensqualität der Patienten und mit dem Ausmaß der Hautinfiltrationen maligner Lymphozyten. Damit sehen wir den mSWAT als Maß für die Größe der äußerlich gut sichtbaren Läsionen und Ulzerationen, die zum Teil in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestiert sowie eindeutig patientenrelevant sind, womit auch diejenigen Endpunkte, in die die Hautbefunde mittels mSWAT eingegangen sind, als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Der Endpunkt „vollständige Hautremission“ zeigt, dass sich mit Brentuximab Vedotin die kutane Hautveränderung bei 17 Patienten vollständig zurückbildete, während dies in der Kontrollgruppe nur bei einem Patienten beobachtet wurde. Dieses Ausmaß der erreichten Wirksamkeit kann gemäß IQWiG-Methodik als dramatischer Effekt eingestuft werden. Darüber hinaus führte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin zu einer mehr als dreimal höheren Ansprechrate als in der Kontrollgruppe und zu einer Vervierfachung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie. Unterstreichen möchte ich in diesem Zusammenhang auch, dass die Feststellung einer vollständigen Remission in dieser Indikation mit der Rückbildung aller Krankheitssymptome bei Patienten sowohl subjektiv als auch objektiv messbar und von der Erhebungsmethode unabhängig ist.

Abschließend komme ich nun zu unserem dritten Punkt, der Akzeptanz der Lebensqualitätserhebung mittels Skindex-29. Wir konnten mit der ALCANZA-Studie zeigen, dass Brentuximab Vedotin die Lebensqualität der Patienten, erhoben mittels Skindex-29-Gesamtscore, signifikant verbessert. Um den Lebensqualitätsvorteil der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zusätzlich zu belegen, haben wir, wie vom G-BA in der initialen Nutzenbewertung gefordert, weitere Lebensqualitätsanalysen zum Skindex-29-Gesamtscore sowie zu den Subdomänen Funktionen und Emotionen mit unserer Stellungnahme nachgereicht. Analog zum Prüfplan war das präspezifizierte Vorgehen für die Symptomdomäne die Darstellung der maximalen Verbesserung. Dies haben wir in der schriftlichen Stellungnahme für die Domänen Emotionen und Funktionen sowie für den Skindex-Gesamtscore nachgereicht. Zusätzlich haben wir den Hedges'g berechnet, um die klinische Relevanz der Unterschiede zu ermitteln. Außerdem haben wir, wie vom G-BA angeregt, vergleichbare Analysen für die Skindex-29-Verschlechterungen vorgelegt. Die Ergebnisse zeigen signifikant stärkere maximale Verbesserung für die Endpunktkategorie Lebensqualität mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Methotrexat und Bexaroten.

Zusammenfassend möchte ich für diese Diskussion festhalten, dass der dramatische Effekt von Brentuximab Vedotin auf die äußerlich gut sichtbaren Hautläsionen und Ulzerationen sowie der signifikante Effekt auf die Lebensqualität der Patienten – jeder vierte Patient hat hier eine vollständige Remission der Krankheitssymptome – einen erheblichen therapeutischen Fortschritt in der Behandlung des CD30-positiven CTCL darstellen. Dieser rechtfertigt aus unserer Sicht auch, mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet zu werden.

Damit möchte ich zunächst schließen. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich nun auf die folgende Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, vielen Dank, Frau Knierim. – Ich würde gern als Erstes die eingangs schon erwähnten Fragen an die Kliniker stellen, bevor wir dann zu den Einzelpunkten gehen.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils wiesen DDG und ADO auch darauf hin, dass wir hier Neuropathien bei 67 Prozent der behandelten Patienten versus 6 Prozent unter anderen Behandlungsregimen hatten. Sie weisen aber darauf hin, dass dies bis zur letzten Nachbeobachtung bei den Patienten eben besser geworden oder ganz abgeklungen sei. Vielleicht kann man das ein wenig spezifizieren. Die DGHO hat darauf hingewiesen, das Nebenwirkungsprofil sei wie aus den anderen Anwendungsgebieten bekannt.

Außerdem wären noch die Fragen zu stellen, ob die in der Studie eingesetzten Therapien den in Deutschland verwendeten Therapieoptionen entsprechen und inwieweit die in der Zulassungsstudie eingeschlossenen Entitäten das ganze Spektrum repräsentieren. Ich frage das deshalb, weil die DGHO darauf hingewiesen hat, dass insbesondere die Patientengruppe mit der lymphomatoiden Papulose eben nicht in diesem Zulassungskollektiv eingeschlossen war. Da würde mich interessieren, welche Bedeutung dies für die daraus zu ziehenden Schlussfolgerungen hat. – Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Assaf.

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Mein Name ist Chalid Assaf. Ich bin Dermatologe und Dermapathologe, leite seit circa zehn Jahren eine große Hautklinik in Krefeld und war bis zu diesem Zeitpunkt Oberarzt, Assistenzarzt an der Charité, wo ich auch das Zentrum für kutane Lymphome in der Dermatologie geleitet habe.

Zu Ihrer ersten Frage betreffs Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu den Standardtherapien: Die Firstline-Standardtherapien bzw. die Therapien an sich, so muss man von vornherein sagen, sind bei kutanen Lymphomen sehr eingeschränkt. Das heißt, wenn wir Brentuximab mit den Standardtherapien vergleichen, insbesondere mit den Firstline-Standardtherapien, haben wir im Prinzip nur zwei systemische Therapien.

Das eine ist das Bexaroten; das ist ein Retinoid, das 2008 zugelassen wurde; Firstline-systemische Therapie ab Stadium IIa, ein bewährtes Medikament und letztendlich auch in der Indikation der kutanen Lymphome das letzte Medikament, was seitdem zugelassen wurde, also seit 2008. Das Medikament ist eine Tablette, die täglich in einer Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> gegeben wird.

Folgendes sieht man, wenn man sich das Nebenwirkungsspektrum anguckt: 90 Prozent der Patienten haben eine Hyperlipidämie. Das heißt, insbesondere die Triglyceride sind erhöht, sodass sie auch im Verlauf die Gefahr von Pankreatitiden haben, was sich initial auch gezeigt hatte. Die zweithäufigste Nebenwirkung ist die Hyperthyreose von 70 Prozent aller Patienten. Aufgrund dieser großen Häufigkeit der beiden Nebenwirkungen und auch bis dahin aufgrund des Mangels von Alternativen, die wir hatten, haben wir uns im Rahmen der europäischen Gruppe 2010 ein Nebenwirkungsmanagement erarbeitet, damit die Patienten die Therapie in der empfohlenen Dosis auch bekommen können, was dazu führt, dass jeder Patient, der damit behandelt wird, vor Einleitung der Therapie eine Schilddrüsenhormonsubstitution und im Verlauf ein Triglycerid-senkendes Mittel bekommt, also ein Fenofibrat. Damit wir die Therapie überhaupt machen können, nehmen wir also in Kauf, dass nahezu jeder Patient diese Prophylaxe mit der Thyroxin-Substitution und den Fibraten zur Senkung der Fettwerte bekommt.

Die zweite systemische Therapie Firstline ist das Interferon alpha. Dazu haben wir keine aktuellen Studien, aber es ist ein traditionelles Medikament. Es hat nicht wirklich eine eigene Zulassung für das kutane Lymphom, ist aber bei Lymphomen bewährt, und es wird bei kutanem Lymphom in einer hö-

heren Dosis verabreicht, als wir es bei einem Melanom geben: Bei einem Melanom sind es normalerweise dreimal 3 und beim Lymphom dreimal 9 Millionen Einheiten pro Woche.

Dabei muss man zwischen akuten Nebenwirkungen und chronischen Nebenwirkungen unterscheiden. Die akuten sind sehr häufig grippeartige Nebenwirkungen, also Fieber, Abgeschlagenheit, Gelenkbeschwerden, was bei einem Großteil der Patienten auftritt, weswegen eine Paracetamol-Prophylaxe immer durchgeführt wird, insbesondere am Anfang. Die chronischen Nebenwirkungen sind Fatigue und Depression, wobei Depression zu Beginn der Therapie deswegen auch ein Ausschlusskriterium ist. Das sind unsere beiden Firstline-systemischen Therapien, die wir beim kutanen T-Zell-Lymphom haben.

Im Vergleich dazu gibt es nun, zehn Jahre später, Brentuximab. Auch da mussten wir als Dermatologen neue Nebenwirkungen kennenlernen, insbesondere die periphere Neuropathie, mit der wir uns bisher nicht so sehr beschäftigt hatten und die in der Tat bei einem Großteil der Patienten im Verlaufe auftritt. Allerdings zeigen Studien auch, dass der größte Teil rückläufig ist, wobei man sagen muss, dass in der Studie wie auch im praktischen Alltag das Management der peripheren Neuropathie eigentlich noch in den Anfängen steckt, da wir uns, wie gesagt, als Dermatologen damit noch nicht so gut auskennen. Das heißt, das frühzeitige Erkennen der peripheren Neuropathie, beginnend mit den sensiblen Störungen bis hin zu den motorischen Störungen, entsprechende Fragen danach, um dies frühzeitig zu erfassen, ermöglicht dann auch ein gewisses Management, das heißt die Anpassung der Dosis, eine Dosisreduktion. Beides ist etwas, was bei den Dermatologen noch weiter ausgebaut werden muss und wobei wir noch von den Hämatologen lernen müssen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben für die Neuropathie bisher keine Prophylaxe, weder sensorisch noch motorisch. Es gibt leider nichts, was uns helfen würde, sie zu verhindern. Das heißt, es ist genauso, wie es der Kollege sagte: Entscheidend ist, dass man frühzeitig diagnostiziert. Wenn man sich die reinen Zahlen anguckt und von den Hämatologen, die die Patienten auch betreuen, erfragt, dann scheint die Rate etwas niedriger zu sein, als wir das bei den Hodgkin-Lymphomen gesehen haben. Das geben auch die Zahlen wieder: Vor allem die schweren Nebenwirkungen, Grad 3/4, scheinen geringer zu sein. Das könnte daran liegen, dass die meisten Lymphom- und Hodgkin-Lymphom-Patienten vorher Vincristin bekommen haben, was in sich eine Neuropathie bewirkt. Diese Präparate, die neurotoxisch sind, werden grundsätzlich bei den kutanen Lymphomen vorher nicht eingesetzt. Das heißt, möglicherweise sind diese Nebenwirkungen bei anderen Erkrankungen etwas gravierender, weil die Patienten vorher geprägt sind.

Die Differenz ist: 60 bis 70 Prozent haben diese Nebenwirkungen, 14 Prozent brechen die Therapie ab. Das heißt, es ist die Diskussion, die wir mit jedem Patienten haben: Lohnt sich das für ihn? Der Patient entscheidet, ob es ihm das wert ist oder nicht.

Das war eben in der Einführung sehr korrekt dargestellt: Viele Patienten leiden extrem unter diesen Hautveränderungen, gerade im sichtbaren Bereich; das ist subjektiv sehr belastend. Dann entscheidet der Patient, bei einer sensorischen Neuropathie aufzuhören, vielleicht die Dosis zu reduzieren, oder ob er weitermacht. Die Mehrzahl der Patienten entscheidet weiterzumachen. Aber es ist nicht schönzureden: Es ist belastend für die Patienten.

Die zweite schwierige Nebenwirkung ist die Neutropenie. Sie tritt bei den kutanen Lymphomen auch eher selten auf, häufiger bei den Hodgkin- und bei den anderen Lymphomen, aber sicherlich auch deswegen, weil die Patienten bereits vorher Präparate bekommen haben, sodass sie mit niedrigeren Leukozyten einsteigen. Auch das muss überwacht werden, führt aber selten zu Therapieabbrüchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Vielleicht noch zu den lymphomatoiden Papulosen, die jetzt hier nicht angesprochen wurden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht darf ich dazu etwas sagen. Es gibt insgesamt drei Studien, auch eben richtig dargestellt: Eine randomisierte Studie und zwei andere vernünftig publizierte, beide im *Journal of Clinical Oncology*. In den beiden anderen, nicht randomisierten Studien ist die lymphomatoide Papulose erwähnt, auch in den Studien mit aufgenommen worden, aber jetzt nicht in der randomisierten Studie. Unser Eindruck ist eindeutig: Brentuximab ist eher für die anaplastischen großzelligen Lymphome, weil die Patienten höher belastet sind, deutlich aggressivere Verläufe haben. Abgedeckt ist die Anwendung bei lymphomatoider Papulose durch Phase-II-Daten, nicht durch Phase-III-Daten, also nicht durch randomisierte Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Teupen und Herrn Eyding sowie Frau Müller.

**Frau Teupen:** Gerade bezogen auf die Nebenwirkungen und die Abbruchraten bei den Patienten: Sie haben erklärt, dass Sie noch Daten zum Skindex-29 nachgeliefert haben. Die jetzt vorliegende Nutzenbewertung zeigt ja keine signifikanten Unterschiede beim FACT-G und beim Skindex-29. Vielleicht können Sie noch einmal kurz ein paar Informationen nennen, welche Daten Sie nachgeliefert haben, und auch etwas zu den Rücklaufquoten sagen, weil das jetzt ein bisschen schwer zu beurteilen ist.

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

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Wir haben zum Skindex-29 recht umfangreiche Daten nachgelegt. Wir hatten im Dossier Daten zur MID-Verbesserung dargestellt, die in dieser Form so nicht akzeptiert worden sind. Wir haben recht umfangreiche MID-Berechnungen angestellt, verteilungsbasierte Werte, die allerdings nicht extern validiert waren. Diese Kritik haben wir angenommen und dementsprechend Mittelwertdifferenzen, maximale Verbesserung der Mittelwertdifferenzen und Hedges'g für den Gesamtscore, für die Emotionen und für die Funktionsdomäne berechnet und dort mittels Brentuximab Vedotin jeweils signifikante und auch mittels Hedges'g berechnete klinisch signifikante Verbesserungen gesehen. Beim FACT-G haben wir keine weiteren Daten nachgeliefert: Da sind die Werte auch etabliert; daher haben wir keine Ergänzung vorgenommen.

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

**Frau Teupen:** Es hat sich schon erledigt mit dem FACT-G.

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

**Herr Eyding:** Ich habe eine Reihe von Fragen, auch zur Lebensqualität. Ich würde vorher aber gern noch einmal auf die Fragen des Overall Survival zu sprechen kommen.

Zunächst einmal eine Frage an die Kliniker: In den beiden hier in Rede stehenden Indikationen, der Mycosis fungoides und der pcALCL, haben wir ja sehr unterschiedliche Prognosen in der Studie eingeschlossen. Wir haben gleichzeitig den Befund der Erhebung des Overall Survival oder der Mortalitätserhebungen nur als Sicherheitsendpunkt. Wäre es angesichts des Fünfjahresüberlebens der schwerer betroffenen Patienten, bei MF ab Grad IIIa oder vielleicht auch schon IIb – das ist ja auch schon ein tumoröser Hautbefall, der ebenfalls mit plus/minus Lymphknotenbefall einhergeht –, nicht eigentlich wünschenswert und angemessen, auch bei einer Fünfjahresüberlebensrate bei diesen Patienten von unter 50 Prozent Overall Survival als Endpunkt zu definieren, auch als Wirksamkeitsend-

punkt? Die Studie ist auf fünf Jahre angelegt. Aus meiner Sicht wäre hier eine Subgruppenanalyse angebracht. Es wäre jetzt eine Frage an den pU, ob es eine Subgruppenanalyse für diejenigen Patienten gibt, die eine schlechtere Prognose haben; denn das ist aus meiner Sicht eine ganz wichtige Information.

Anschließend habe ich noch ein paar Nachfragen. Auf die tatsächliche Erhebung der Mortalitätsdaten würde ich gleich im Anschluss eingehen; da bestehen bei mir auch noch Unklarheiten. Aber vielleicht beantworten wir erst einmal diese Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Assaf.

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Zu den Fünfjahresüberlebensraten: Diesen Wunsch hätten wir auch, ihn haben wir schon lange. Aber man muss auch fairerweise sagen, dass wir bei den kutanen Lymphomen bisher keine einzige Studie hatten, die Überlebensdaten zeigte. Das wäre meines Erachtens mit diesem Medikament und dieser Ansprechrate auch in Analogie zu den systemischen Lymphomen – Hodgkin, anaplastisch großzelliges Lymphom – sehr wünschenswert, und ich meine, dass das gemacht werden sollte.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Genau dasselbe: Sie bekommen nie Widerspruch von uns. Allerdings werden wir in der jetzigen Konstellation wahrscheinlich die Situation haben, dass wir frühe Brentuximab-Therapie gegen späte Brentuximab-Therapie analysieren würden. Trotzdem wäre das höchst relevant, gerade auch wegen der Nebenwirkungen.

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

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Es war so: In der Studienplanung wurde ein Beratungsgespräch mit der EMA durchgeführt, in dem die primären und sekundären Endpunkte besprochen wurden. Aufgrund dieser Beratung mit der EMA wurde Overall Survival eben nicht als Wirksamkeitsendpunkt oder als primärer Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Safety mit erfasst. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen, 15 Ereignisse versus 14 Ereignisse. Wir haben eine sehr hohe Crossover-Rate nach Progression. Es gibt 62 Prozent im Kontrollarm, die im Anschluss noch Brentuximab bekommen haben. Knapp 80 Prozent haben weiterhin systemische Therapien erhalten. Ich denke, aufgrund dieser Folgetherapien wird es auch keinen Unterschied geben.

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

**Herr Eyding:** Gibt es denn eine Subgruppenanalyse, die die schwer betroffenen Patienten separat von den weniger schwer betroffenen auswertet? Ich meine, Sie haben ja auch den Befund, dass Sie bei den Patienten, die nicht nur eine Hautbetroffenheit haben, auch eine schlechtere Wirksamkeit sehen. Das geht ja aus dem EPAR für den primären Endpunkt hervor, dieses ORR4: Da haben Sie ja auch etwas schlechtere Ergebnisse. Insofern wäre es sicherlich sinnvoll, die prognostisch schlechteren Patienten separat auszuwerten, getrennt von den Patienten, die eine bessere Prognose bzw. ein niedrigeres Stadium haben. Gibt es diese Analysen?

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Es gibt Subgruppenanalysen, jedoch nicht nach dem Schweregrad.

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Vielleicht noch ein Punkt zu den schlechteren Ergebnissen. Die schlechteren Ergebnisse zeigen sich im Vergleich zu den frühen Stadien. Aber bezüglich dessen, wo-

rauf wir als Kliniker immer hingucken, im Vergleich zu den Standardtherapien, ist das immer noch ein signifikanter Punkt.

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

**Herr Eyding:** Das sehen Sie auch an der Effektmodifikation. Sie ist zwar nicht besonders gravierend, aber man sieht, dass dies im Vergleich zwischen der Kontrolltherapie und Brentuximab Vedotin bei den schlechteren Patienten, also denjenigen, die nicht nur Hautbefall haben, im Vergleich zu Bexaroten oder Methotrexat ebenfalls schlechter ist; da sind die Effekte nicht so groß. Es ist also nicht nur so, dass sie sowieso eine schlechtere Prognose haben – das ist klar –; aber auch die Differenz zum Kontrollarm ist nicht so groß.

Dann die Frage zu der Erfassung der Mortalität: Wir haben in der Nutzenbewertung die Aussage, dass wir von 49 zensierten Patienten nur bei 40 sicher wissen, dass sie zum letzten Beobachtungszeitraum leben. Sie schreiben jetzt in Ihrer Stellungnahme unter anderem – ich zitiere wörtlich –:

Bei Tod oder Progression nach einer versäumten Visite wurde der Patient zum Zeitpunkt Tod oder Progress als progredient eingestuft und dann zensiert.

Beruhet diese Differenz aus den zuletzt lebend beobachteten 40 Patienten im Testarm und den 49 Patienten, die insgesamt zensiert worden sind, wobei wir also bei neun Patienten tatsächlich nicht wissen, wie ihr Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Auswertung war, darauf, dass Sie möglicherweise auch Patienten, die gestorben sind, zensiert haben und auch nicht mehr nachbeobachtet werden, oder werden diese Patienten noch nachbeobachtet?

Das Gleiche ist es im Kontroll-Arm: Da haben wir zwölf Patienten, von denen wir nicht wissen, wie der Überlebensstatus ist. Da gibt es, glaube ich, 38 Patienten, die sicher zum letzten Beobachtungszeitraum lebend waren, und 50, die zensiert worden sind. Da gibt es eine große Unsicherheit. Liegt das daran, dass diese Patienten, die nicht nur Lost to follow-up waren, sondern auch andere Patienten, zum Beispiel solche, wie ich gerade vorgelesen haben, die einfach nur eine Visite verpasst haben, dann zensiert worden sind und bei denen auch die Nachbeobachtung eingestellt worden ist? Ist das so, muss man das so verstehen?

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

**Herr Hahn (Takeda):** Also, es ist nicht so, dass die Nachbeobachtung grundsätzlich eingestellt wird, wenn eine Visite verpasst wurde. Nur muss man, wenn es die letzte Visite ist, bevor man den Datenschnitt macht, ja irgendwie damit umgehen. Insofern heißt das nicht, dass man bei späteren Auswertungen diese Patientendaten nicht mehr hat.

**Herr Eyding:** Es ist also nicht so – ich hatte danach etwas ungünstig gefragt, das gebe ich zu; das war vielleicht schwer zu verstehen –, dass Sie generell bei denjenigen Patienten, in Bezug auf die Sie das Zensierungsschema in der Stellungnahme erklärt haben, nicht weiter nachbeobachten? Das heißt, es werden noch Patienten hinzukommen, die in die Beobachtung aufgenommen werden?

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

**Herr Hahn (Takeda):** Ja, das ist so.

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

**Herr Eyding:** Wie kommt dann die Diskrepanz zustande? Bei einer richtigen Overall-Survival-Auswertung würde ich erwarten, dass alle Patienten, die zensiert sind, zum letzten Beobachtungszeitraum als lebend bekannt sind. Da gibt es eine ziemlich große Diskrepanz in beiden Armen, zumindest gemäß Nutzenbewertung. Woher kommt das?

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

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Ich würde jetzt vielleicht noch einmal kurz etwas zur Qualität der Nachbeobachtung oder der OS-Auswertung sagen: Das ist ein Endpunkt, der laut Studienprotokoll nicht vorgesehen war. Wir haben ihn angefordert, um ihn im Rahmen der Nutzenbewertung zu präsentieren, weil es uns wichtig war, Ihnen diese Daten zugänglich zu machen. Wir haben das so gut wie möglich gemacht und dementsprechend eine Systematik verwendet, die der Darstellung des progressionsfreien Überlebens entspricht. Wir haben also maximale Anstrengungen unternommen, um Ihnen auch außerhalb des Prüfplans eine Analyse präsentieren zu können und mit den Fachgesellschaften und jedem, der das Dossier liest, darüber diskutieren zu können.

Ich weiß, dass von der Firma von den globalen Kollegen maximale Anstrengungen unternommen werden, bis zum Ende der Studie alle Patienten auf Überleben zu kontrollieren; wir haben das meines Erachtens in der Stellungnahme auch noch einmal dargestellt. Das geschieht über Telefongespräche, bei den Visiten; in den Ländern, wo das möglich ist, werden die Sterberegister abgefragt. Es werden wirklich maximale Anstrengungen zum OS-Follow-up sowie der Folgetherapien in dem Zusammenhang unternommen, und wir hoffen, dass das vielleicht dann auch soweit zufriedenstellend ist.

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

**Herr Eyding:** Jetzt sind Sie der Frage ein bisschen ausgewichen. Ich glaube Ihnen ja, dass die EMA Ihnen dies nicht vorgeschrieben hat; ich glaube Ihnen auch, dass Sie maximale Anstrengungen unternehmen. Aber möglicherweise haben Sie die Studie einfach schlecht aufgesetzt; das wäre dann eine Erklärung, die man auch geben kann und die dann hier eben eine Rolle spielt.

Noch einmal die Frage: Für eine Überlebenszeitanalyse würde ich keine großen Diskrepanzen zwischen dem Anteil der Patienten, die zuletzt lebend beobachtet worden sind, und dem Anteil derjenigen Patienten erwarten, die zensiert sind. Hier gibt es eine relativ große Diskrepanz. Sie schreiben ja selber, dass Sie bestimmte Patienten zensiert haben; ich zitiere es noch einmal:

Bei Tod oder Progression nach einer versäumten Visite wurde der Patient zum Zeitpunkt Tod oder Progress als progredient eingestuft.

Das ist eine Zensierungsregel, die Sie eingesetzt haben. Das heißt, da sind Patienten, die wegen einer versäumten Visite möglicherweise gestorben sind, wegen der versäumten Visite zensiert worden. Ist das die Quelle der Unsicherheit oder der großen Diskrepanz zwischen diesen beiden Zahlen? Es ist mir immer noch nicht klar, wie das zustande kommt. Denn wenn das bei diesen Patienten unklar ist und auch bleiben wird, ob sie überleben oder nicht, wäre das eine sehr erhebliche Unsicherheit für alle Aussagen, gerade für diejenigen Patienten, die möglicherweise im fortgeschrittenen Stadium sind und keine besonders gute Prognose mehr haben. Dann können wir gar nichts mehr über die Wirksamkeit der Substanz aussagen. Diese Unklarheit ist mir immer noch nicht ganz aufgeklärt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hahn bitte.

**Herr Hahn (Takeda):** Es ist ja so, dass es sich bei dem Endpunkt, den Sie jetzt gerade zitieren, um das PFS handelt. Der Endpunkt ist also erreicht, wenn man progredient oder tot ist – die entspre-

chende Gewichtung ist identisch –, sodass man dann die Zensierungsregel entsprechend so verstehen kann, dass im Rahmen dieses Endpunktes unerheblich ist, ob der Patient tot ist oder progredient ist. Deswegen ist das im Rahmen dieses Endpunkts die konservativste Möglichkeit, damit umzugehen.

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

**Herr Eyding:** Aber der, der gestorben ist, muss ja als Toter gezählt werden, da kann man ja nicht zensieren.

**Herr Hahn (Takeda):** Im Rahmen der PFS-Auswertung ist es irrelevant, ob der Patient tot ist oder progredient.

**Herr Eyding:** Ich rede ja von der OS-Auswertung.

**Herr Hahn (Takeda):** Die OS-Auswertung wurde, wie schon mehrfach erwähnt, im Rahmen der Sicherheitsanalysen gemacht und für den G-BA nacherhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rancea, dann Frau Müller.

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Vielleicht können wir das Thema so belassen, dass wir beim RND-Team nachfragen und Ihnen die Antwort dann liefern? Ich werde es Ihnen gerne im Nachgang beantworten.

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

**Herr Eyding:** Ja, dann machen wir das so. – Ich habe dann noch eine andere Frage zu den Todesfällen. Da gibt es auch noch Diskrepanzen in dem Dossier. Im Kontrollarm haben Sie überall 14 Todesfälle. Im Testarm gibt es Diskrepanzen: Zum einen wird von 15 Todesfällen gesprochen; das sind diejenigen, die Sie auch in die Auswertung einbezogen haben. Zum anderen gibt es das Consort-Flow-Chart im Dossier; da sind es 14 Todesfälle, die man rekonstruieren kann. Ferner gibt es die Safety-Analyse im EPAR, wo Sie 16 Todesfälle im Testarm haben. Vielleicht können Sie noch einmal aufklären, woran das liegt. Bei der Diskrepanz zwischen 16 und 15 habe ich den Verdacht, dass es ein Patient ist, den Sie aus der ITT-Analyse ausgeschlossen haben. Aber das können Sie vielleicht auch noch einmal bestätigen.

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

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Ich habe die Daten hier vorliegen. Es gibt elf Todesfälle im Brentuximab-Vedotin-Arm, 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation. Dann gibt es acht Todesfälle im Methotrexat-Arm in dem gleichen Zeitraum und sechs Bexaroten-Todesfälle. Dann gibt es noch im Brentuximab-Vedotin-Arm vier Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Das sind also 15 und 14. Warum es im EPAR 16 sind, weiß ich nicht.

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

**Herr Eyding:** Ja, es sind 16 im EPAR; das ist die Safety-Analyse. Das sind ja nicht 64 versus 64, sondern 66 versus 62 Patienten. Es könnte natürlich sein, dass ein Patient, den Sie in der Safety-Analyse wegen fehlender CD30-Positivität im zweiten Test ausgeschlossen haben, auch gestorben ist, obwohl er behandelt worden ist. Das wäre ja eine mögliche Erklärung.

Die andere Frage ist jetzt: Es ist Ihr Consort-Flow-Chart; ich habe jetzt nicht genau ausdifferenziert, was im Dossier drin steht – ich habe aufgeschrieben, wo das steht –, Seite 333 im Modul 4, wo es nur 14 Todesfälle im Arm gibt. Das sind, glaube ich, auch nur zwölf, die direkt gemessen worden sind, und dann gibt es einen Patienten oder es gibt noch zwei Sonderfälle, die Sie da auch ausdifferenzieren, sodass man da insgesamt auf 14 kommt. Aber es gibt eben den Bericht von 14, 15 und 16 Todesfällen, je nachdem, auf welche Datengrundlage man sich bezieht. Das empfinde ich als etwas ungünstig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ratsch bitte und dann Frau Müller.

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Wie wir jetzt gemeinsam auseinanderdifferenziert haben, gibt es da verschiedene Systematiken bei den einzelnen Messungen, ob das an Basis oder Safety oder der ITT-Population ist. Ich glaube, man kann aus den Dokumenten ersehen, woher die einzelnen Patienten kommen.

Ich würde gerne an dieser Stelle noch einmal ergänzen, dass das Overall Survival nicht der relevanteste Parameter für diese Patienten ist. Er ist nicht Teil des Studienprogramms gewesen, und mich würde es sehr freuen, wenn wir vielleicht an dieser Stelle die komplette Remission weiter diskutieren könnten, weil sie dasjenige ist, was für die Patienten wirklich relevant ist. Die Patienten sterben nicht primär an dieser Erkrankung; die Patienten sind alt, sie sterben aufgrund von Komorbiditäten einfach aufgrund auch des Alters. Wir sehen, dass die Todesfälle nicht sehr häufig sind; zudem sind sie in den Armen gleich verteilt. Ob es vielleicht 15 versus 13 sind oder 16 versus 13, wird hier nicht das Hazard Ratio gravierend durcheinanderbringen. Davon bin ich überzeugt, und es gibt auch keine Analyse, die in diese Richtung weist.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen oder Fragerichtungen. Das eine war das, was Herr Eyding eben schon thematisiert hat. Es war uns auch aufgefallen, dass es eben etwas ungewöhnlich ist, dass das Overall Survival bloß post hoc analysiert wurde.

Was ich jetzt immer noch nicht ganz verstanden habe – Sie werden das ja noch nachliefern –, betrifft Folgendes: Die Diskrepanzen könnten sich ja dadurch ergeben, dass es einmal als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde, also in der Intention-to-treat-Population, beziehungsweise, wie Sie es ja hier vorgelegt haben, in der Safety-Population. Es wäre schön, wenn Sie vielleicht noch einmal aufklären könnten, ob nur diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens eine Dosis Studienmedikation bekommen haben, also nicht in Rechnung gestellt wurde, wie sie randomisiert wurden, sondern wie sie wirklich behandelt wurden. Vielleicht könnten Sie das noch einmal nachliefern.

Es ist aber, wie Sie ja richtig gesagt haben, vermutlich insofern nicht so relevant für unsere Entscheidung, als wir, wie wir ja gehört haben, einen erheblichen Crossover von über 60 Prozent haben, so dass es zumindest nur eingeschränkt bewertbar ist. Aber es wäre schön, wenn Sie das noch einmal klären könnten, weil es ja häufiger Irritationen gibt, wenn man da Unterschiede hat. Ich wüsste halt schon gerne, ob das, was wir jetzt sehen, sich an den verschiedenen Stellen auf die Safety-Population oder auf die Wirksamkeitspopulation bezieht oder ob es vielleicht mal hier, mal da ist, also, was weiß ich, beim EPAR vielleicht die Safety-Population und hier doch etwas anderes. Also, es wäre schön, wenn Sie das noch einmal prüfen und auch verdeutlichen könnten, welche Rolle der Patient spielt, der aus der Intention-to-treat-Analyse herausgenommen wurde.

Wir haben jetzt aber eigentlich eine andere Frage, und zwar geht sie an die Kliniker, insbesondere an Sie, Herr Dr. Assaf. Uns ist hier Folgendes aufgefallen. Es geht um den mSWAT, also um die Frage: Wie erfasse ich den Hautbefall? Das wurde ja sozusagen als in dieser sehr seltenen Erkrankung nicht ausreichend validiert kritisiert; dieses Problem haben wir häufiger bei sehr seltenen Erkrankungen. Ferner ging es darum, inwiefern die Dicke oder die Stärke des Befalls neben der Ausdehnung, also die Frage, ob wirklich Tumore vorlagen usw., was ja zu der Modifikation geführt hat, hier ebenfalls eine Rolle spielt.

Außerdem möchte ich noch einmal von den Klinikern hören: Welche Rolle spielt dieser mSWAT für Sie? Was mir in den Kopf gekommen ist, weil wir auch hier über die Rolle von Complete Response usw. geredet haben: Dieses Instrument hat meines Erachtens auf den ersten Blick – aber dazu können Sie bestimmt mehr sagen – doch ziemliche Ähnlichkeiten mit dem PASI, den man zur Psoriasis einsetzt, was zwar keine maligne Erkrankung ist, aber bei der diese sehr starken Belastungen und die Stigmatisierung durch den starken sichtbaren Hautbefall ebenfalls eine Rolle spielen. Könnten Sie dazu vielleicht etwas ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Assaf bitte.

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Gerne, Frau Müller. Es ist so, wie Sie schon richtig einleitend gesagt haben: Die Hautveränderung beim Lymphom der Haut – das ist das Besondere – hat eben verschiedene Charakteristika, die gleichzeitig nicht nur unterschiedlich aussehen und unterschiedliche Symptome aufweisen, sondern auch eine unterschiedliche Prognose haben.

Früher hatten wir den normalen SWAT; er basiert darauf, dass man die Hautveränderung unterteilt hat zwischen Flecken, für die es einen Punkt gibt, während es, wenn es dann Plaque ist, also eine plateauartige Erhebung, zwei Punkte gibt. Damit es systematisch ist, hat man gesagt, für den Knoten gibt es drei Punkte. Dann hat man vor jetzt auch schon über zehn Jahren gesehen, dass diese Einteilung eigentlich nicht wirklich der Biologie nahekommt, sondern dass die Tumorentwicklung einfach deswegen stärker gewertet werden müsste, weil die Prognose, sobald ein Patient einen Knoten hat – wie Herr Eyding schon gesagt hat, Ilb –, drastisch auf unter 50, unter 40 Prozent fällt. Deswegen wird der modifizierte mSWAT angewandt, indem der Tumor vier Punkte bekommt, im Unterschied zum Plaque mit zwei Punkten und dem Fleck auf der Haut mit einem Punkt.

Das liegt primär an der Biologie: Sobald ein Tumor entstanden ist, ist es eine andere Histologie, die Tumorzellen sind groß, sind transformiert, und es verhält sich ähnlich wie ein metastasierender solider Tumor. Das ist der Hintergrund des modifizierten mSWAT, den wir auf Basis der Empfehlungen auch unserer europäischen Lymphomgruppen, also EORTC, seit 2010 als Standard haben und seitdem auch in jeder klinischen Studie anwenden.

Der Vergleich zum PASI: Die PASI-Kriterien sind, wie Sie schon gesagt haben, etwas, das bei Psoriasis, bei jeder entzündlichen Hauterkrankung zum Tragen kommen, auch bei Neurodermitis. Das sagt eigentlich nicht mehr und nicht weniger aus als Ausmaß der Beteiligung der Haut. Da gibt es nicht den Qualitätsunterschied wie bei den Lymphomen: Fleck, Stadium Ia, die Patienten leben genauso lang wie jemand, der kein Hautlymphom hat, und später, wie gesagt, Plateau und dieser Knoten. Diese Qualitäten gibt es beim PASI nicht, sondern Sie messen die gesamte Haut, erythematöse Plaques bei der Schuppenflechte, addieren das einfach und nehmen das Ergebnis als Parameter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Müller, dann ergänzend dazu Frau Rancea.

**Frau Dr. Müller:** Okay, vielen Dank. – Es ist also im Prinzip ähnlich, bis auf den einen Faktor, den Sie jetzt in der Modifikation beim mSWAT stärker gewichtet haben, nämlich die tumoröse Entwicklung, weil die eben hier eine besondere Rolle spielt.

(Herr PD Dr. Assaf [DDG/ADO]: Ja!)

So kann man das zusammenfassen, weil es eben auch eine onkologische Erkrankung ist.

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Also, die Qualität der Hautveränderung kommt hier noch hinzu, während es bei dem anderen eine reine Quantität ist.

**Frau Dr. Müller:** Und das ist der Standard; gut. – Dann wollte ich noch etwas fragen, weil Sie ja gerade auf Organbefall usw. abgehoben haben. Der mSWAT ist ja sozusagen nur ein Teil, der in die Objective Response Rate hier eingeht. Welche Rolle spielen Labor und Bildgebung, wenn Sie bei Lymphomen einen Progress erfassen – denn das ist ja das, was man nicht sieht –, und welche Rolle spielt vor allem die Detektierung von Sézary-Zellen im Blut? Ich frage danach, weil das ja auch erhoben wurde.

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Also, Labor: Die Ausbreitungsdiagnostik ist ähnlich in systemischen Lymphomen. Die Lymphknotenbeteiligung ist in der Regel die häufigste erste Beteiligung beim Progress eines Hautlymphoms; es können aber auch Organe befallen werden. Deswegen erfolgt die Sonographie bzw. die CT-Untersuchung analog zu systemischen Lymphomen.

Die Sézary-Zellen sind da schon etwas Besonderes. Das ist im Prinzip eine leukämische Ausschwemmung der Hauttumorzellen im peripheren Blut, was wir per Definition beim Sézary-Syndrom haben, aber auch bei Progress einer Mycosis fungoides sehen können. Das wird dann im normalen Blutaussstrich als auch in der Flowzytometrie mit bestimmten charakteristischen Markern gemessen. Das heißt, eine Zunahme der CD4-Population, der Tumorzellpopulation, im Vergleich zu CD8 oder auch einen Antigenverlust von CD7 kann man dann recht objektiv mittels der Flowzytometrie im Blut messen.

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

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, dass Sie es so genau ausgeführt haben. Meine Frage war eigentlich: Welche Rolle spielt das für die Prognose? Sie haben ja jetzt erläutert, was die übliche Art und Weise ist, wie Sie in dieser Indikation den Progress erfassen: Lymphknoten, Organbeteiligung, Sézary-Zellen. Aber welche Rolle spielt das für die Prognose? Hat das eine Relevanz?

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Absolut, absolut. Patienten, die eine reine Hautbeteiligung haben, weisen eine relativ gute bis mäßige Prognose auf, je nachdem, ob Tumore oder nicht; aber sobald ein extrakutaner Befall entsteht – Lymphknoten, Organe, Blut –, geht die Prognose automatisch auf unter 40 Prozent herunter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sie hatten noch Ergänzungen, Frau Dr. Rancea?

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Ja. – Ich würde gerne noch etwas zum mSWAT ergänzen. Wir haben ja in der Stellungnahme auch dazu umfangreiche Daten nachgereicht. In den Tabellen 9, 10, 11 und 12 finden Sie die Ergebnisse nach dem mSWAT – Totaltumor, Plaque, Patch – und eben den Anteil der befallenen Körperoberfläche; das ist der ungewichtete Anteil. Auch da stimmen die Ergebnisse überein und zeigen den Vorteil von Brentuximab Vedotin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Sixtensson, Herrn Lenzen, Herrn Eyding und Frau Holtkamp.

**Frau Sixtensson:** Ich möchte gern zu drei Aspekten Fragen stellen. Zum einen interessiert mich Folgendes: Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme erörtert, dass Sie noch eine aktualisierte abschließende Analyse planen. Wann ist mit dieser Analyse zu rechnen? Welche Endpunkte wird diese Analyse umfassen?

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Die Studie wird derzeit geschlossen. Geplant war es, wenn alle Patienten die 16 Zyklen erhalten haben. Es wird ein Update des Studienberichtes dazu geben.

**Frau Sixtensson:** Welche Endpunkte werden Sie dann noch analysieren?

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** ich denke, alle vorgeplanten.

**Frau Sixtensson:** Meine nächste Frage bezieht sich auf die kutane Erkrankungslast. Hierzu haben Sie ja, wie schon angesprochen, in der schriftlichen Stellungnahme weitere Informationen und Daten eingereicht, auch zu den ungewichteten Scores der Hautveränderung. Sie stellen die Ergebnisse zu den einzelnen Veränderungen der Patches, Plaques und Tumoren als Anteil der Körperoberfläche dar. Hier habe ich eine Rückfrage zur Operationalisierung: Gingen hierbei jeweils alle Hautveränderungen der betroffenen Patienten ein?

Weiter ist aus den Ergebnissen nicht ersichtlich, wie viele der Patienten die jeweiligen Hautveränderungen, also einen Tumor, einen Patch oder eine Plaque, aufwiesen. Können Sie hierzu noch einmal ausholen, insbesondere dazu, wie hoch der Anteil der Patienten war, die wirklich einen Hauttumor aufwiesen und in die Berechnungen mit eingingen?

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

**Herr Hahn (Takeda):** Hierzu müsste ich auf den CSR verweisen; dort sind diese Daten dargestellt.

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

**Frau Sixtensson:** Okay. – Außerdem möchte ich noch zu den UEs rückfragen. Hier sagen Sie, dass Sie abnormale Laborparameter nicht als unerwünschte Ereignisse klassifiziert haben, sondern diese erst erfasst oder als solche deklariert haben, wenn es zu einem Therapieabbruch kam oder laut Ermessen des Studienarztes diese als relevant eingeschätzt wurden. Können Sie hier noch einmal erläutern, welche Rationale Sie dazu bewogen hat, diese Operationalisierung zu verfolgen, insbesondere, da Sie auch Neutropenien als UE von besonderem Interesse herausgestellt haben?

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Wir haben die Operationalisierung aus dem Studienbericht und aus dem Studienprotokoll übernommen. Wahrscheinlich ist es klinisch begründet, dass dies so definiert wurde.

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

**Frau Dr. Müller:** Darf ich kurz nachfragen? – Ich kenne eine Operationalisierung von Laborwerten, die in klinischen Studien eigentlich relativ gängig ist, indem man sagt: wenn es diagnostische oder therapeutische Konsequenzen hat. Ist das diejenige, die Sie verwendet haben, um eben reine Laborwerte, die sozusagen Laborkosmetik sind, auszuschließen, damit man nur diese in die Auswertung

einbezieht? Also, ich könnte mir vorstellen, dass es das ist, was hier gemacht wurde, weil, wie gesagt – Herr Hahn nickt. Können Sie das bestätigen?

**Herr Hahn (Takeda):** Ja, das ist selbstverständlich so; das wurde auch schon angesprochen. Die Operationalisierung entspricht genau der Rationale. Sie wissen ja selbst, dass Laborparameter sehr anfällig sind und nicht jede Veränderung auch eine klinische Bedeutung hat; insofern ist Ihre Interpretation richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu noch einmal von Herrn Kulig; dann geht es weiter mit Herrn Lenzen, Herrn Eyding, Frau Holtkamp und Frau Schwalm.

**Herr Kulig:** Noch einmal eine kurze Nachfrage zu den Hautveränderungen, also auch gemessen mittels mSWAT: Gibt es dort Unterschiede in den beiden Subentitäten, also Mycosis fungoides und dem kutanen anaplastischen Lymphom, beispielsweise dergestalt, dass bei dem einen oder anderen dann mehr Tumoren auftreten, also andere Hautveränderungen? Ich frage dies, weil wir jetzt insoweit nur die Gesamtzahl der Studienteilnehmer gefunden haben, aber diese Angaben nicht für die beiden Subentitäten.

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Diese Subgruppenanalyse haben wir nicht erhoben. Das kann ich nicht beantworten.

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

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Ich würde gern ganz kurz ergänzen wollen, dass wir zwar von einer für diese Indikation sehr großen, aber insgesamt rein numerisch doch relativ kleinen Patientenzahl ausgehen, und daher war definitiv nicht vorgesehen, dass hierzu noch einmal Subgruppenanalysen gemacht werden. Die Interpretation dieser Ergebnisse wäre auch mit größter Vorsicht zu genießen, weil wir hier definitiv ein Power-Problem bekommen, wenn wir da Einzelanalysen machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch eine Nachfrage von Herrn Kulig.

**Herr Kulig:** Hintergrund war, dass für mich noch nicht klar ist, inwieweit es vom klinischen Bild zwischen diesen Entitäten ebenfalls diese Unterschiede gibt. Natürlich sind diese Subgruppen sehr klein. Aber sind sie denn so weit zu unterscheiden, dass da auch von der klinischen Expertise Unterschiede zu sehen sind?

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

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Ja, vom klinischen Standpunkt gibt es große Unterschiede. Das anaplastische großzellige Lymphom präsentiert sich in der Regel als Knoten, hat also nicht typischerweise die Vorstufen wie bei der Mycosis fungoides, bei der Sie diese Flecken und diese Plaques haben.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das kann ich nur bestätigen. Das sind fast Welten für uns, auch das Risiko, dass es systemisch im Blut auftaucht. T-Zellveränderung ist typisch für Mycosis fungoides und Sézary und eben nicht für das ACL. Es ist überhaupt kein Zufall, dass auch in dieser Studie die ACL-Patienten relativ größere Tumoren hatten, die häufig gleich als T3-Tumore eingestuft wurden. Das sind biologisch völlig unterschiedliche Krankheiten. Deswegen machten die ersten Fragen, die

kamen, ob unterschiedliche Subgruppen analysiert werden sollten, für uns durchaus Sinn, wobei dann 15 gegen 16 untersucht wird; das sind eben kleine Gruppen. Ich finde es ja trotzdem toll, dass hier eine randomisierte Studie gemacht worden ist, was bei diesen seltenen Krankheiten nicht selbstverständlich ist. Aber es gibt dann trotzdem Grenzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Lenzen bitte.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich würde gern kurz erst einmal Herrn Eyding vorziehen lassen, habe dann aber gleich noch einmal eine wichtige Frage zur Lebensqualität.

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

**Herr Eyding:** Ich habe jetzt auch noch eine Frage zum mSWAT generell. Die Frage der Patientenrelevanz finde ich kritisch. Dass das irgendwie für die Kliniker eine Beurteilung ist, gerade in den frühen Stadien, um den Krankheitsverlauf zu beurteilen, ist aus meiner Sicht unstrittig. Die Patientenrelevanz ist für mich nicht so unstrittig. Gerade in dem späten Stadium ist ja wahrscheinlich gar nicht unbedingt die Hautsymptomatik führend, sondern eher der Befall der anderen Organe, also der inneren Organe, was dann irgendwie letztlich zum Tode führt. Insofern ist die Frage, ob man den mSWAT in allen Krankheitsstadien als das patientenrelevante Maß heranziehen würde. Das wäre die eine Frage generell zur Patientenrelevanz nach Krankheitsstadium.

Dass die Symptomatik auch eine relevante Geschichte ist, ist ja auch etwas anderes als bei PFS, der Umstand, dass wir hier keine Bildgebung haben, sondern tatsächlich sichtbare Veränderungen, die die Patienten betreffen könnten. Da haben wir ja eben ganz analoge Auswertungen aus Patientensicht, nämlich mit dem Skindex. Darauf bezieht sich meine Frage: Sie haben für die Auswertung immer nur so eine Art Maximumauswertung gemacht. Das heißt, Sie haben einen Schnappschuss genommen zu dem Zeitpunkt, zu dem Sie eben a) Daten aus dem Rücklauf der Fragebögen hatten, und b) zu dem Zeitpunkt, da die maximale Verbesserung im Verlaufe der Behandlung erzielt worden ist. Warum haben Sie da nicht das Maß genommen, was Sie auch für den primären Endpunkt genommen haben, nämlich eine nachhaltige Veränderung über vier Monate? Das wäre für mich eine viel sinnvollere Auswertung gewesen, als einen auch in der Zeit völlig unklaren Schnappschuss zu haben, der möglicherweise auch verzerrt ist, weil Sie unterschiedliche Rücklaufquoten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Armen haben, worüber wir auch gar nichts wissen.

Ich stelle also noch einmal die Frage, warum Sie da nicht auch über die Mittelung über einen längeren Zeitraum die Nachhaltigkeit des Effektes sozusagen in die Operationalisierung dieses Endpunktes aufgenommen haben. – Vielleicht lassen wir es erst einmal dabei.

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

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Zuerst einmal zu den Punkten, die uns als Kliniker besonders interessieren. Wie gesagt, den mSWAT haben wir selbst international – mit den Amerikanern, mit den Europäern – als Standard festgelegt. Er spielt zum einen eine Rolle in der Prognose und zum anderen in der Symptomatik, und zwar der Symptomatik auch in den fortgeschrittenen Stadien. Man muss sich vorstellen: Die Patienten haben die Veränderung an der Haut, auch im Gesicht, mit all den möglichen Einschränkungen, die ulzerieren, die sind superinfiziert, sie haben Bakterien, sie haben Pilze darauf. Auch in den fortgeschrittenen Stadien spielt das für den Patienten eine Rolle, von seinen Symptomen her, zu denen auch der Juckreiz zählt, der sowohl in den Frühstadien als auch in den späten Stadien damit einhergeht.

Von daher korreliert der mSWAT durchaus mit den Symptomen, die der Patient hat. Wir als Kliniker sehen, wenn der Score im mSWAT geringer wird – in der Regel bedingt durch ein gewisses Ansprechen, reduzieren sich auch die Symptome, gemessen beispielsweise am Skindex-29 –, da durchaus eine Korrelation, absolut.

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Ich würde gerne auf den zweiten Teil der Frage eingehen und darstellen, dass es sich bei den Auswertungen, die wir zum Skindex präsentiert haben, nicht um einen Schnappschuss handelt; vielmehr ist es die maximale Verbesserung sowie eine Auswertung der Mittelwerte der maximalen Verbesserung über den ganzen Zeitraum. Das heißt, wir betrachten wirklich den Zyklus von Baseline bis End-of-Treatment-Visite; es ist definitiv keine Schnappschussauswertung.

Was die Nachhaltigkeit anbelangt, deren Fehlen an dieser Stelle kritisiert wird: Zum einen meine ich, dass wir ein sehr umfangreiches Paket zur Auswertung der Lebensqualität mit der jetzigen Stellungnahme nachgeliefert haben. Wir haben auch MID-Verbesserungen gezeigt und sie nach bestem Wissen und Gewissen und gemäß Studienprotokoll ausgewertet, in Abwesenheit einer vordefinierten MID, die als extern validiert gilt. Wir haben sie in einem absolut gleichgerichteten, signifikanten und klinisch relevanten Effekt, egal, welche Analyse wir hier vorzeigen. Außerdem ist die Nachhaltigkeit im Endpunkt ORR4 mit abgebildet, weil dort auch Hautaspekte berücksichtigt werden. Es ist klar, das geschieht in diesem Fall nicht patientenberichtet, aber arztberichtet. Da ist dieser Aspekt der Hautverbesserungen, die sich auf die Lebensqualität auswirken, über vier Monate mit abgebildet, und in den Zusatzanalysen war auch über sechs und über acht Monate die Response mit abgebildet. Da waren 50 bis 99 Prozent Hautresponse Teil des ORR4-, ORR6- oder ORR8-Endpunktes, also klar mit abgebildet und nachhaltig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Frau Rancea? – Dann Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Es ist ja klar, dass das mit dem ORR4 eine bessere Auswertung ist. Wir hätten es gerne auch aus Patientensicht so gesehen, dass die Patienten es auch selber als so nachhaltig wahrnehmen. Sie haben ja jetzt mit Ihrer Stellungnahme auch Validierungen für den mSWAT als patientenrelevant nachgereicht.

Da gibt es eine einzige Publikation, in der Sie wirklich mit einem patientenberichteten Endpunkt versuchen, den mSWAT als patientenrelevant nachzuweisen, durch Korrelationsanalysen; das gelingt aber nicht. Das gelingt gerade nicht mit dem Skindex. Der patientenrelevante Anteil, den der mSWAT enthalten soll, wird durch den Skindex eben nicht besonders gut abgebildet. Sie kriegen da – ich meine, es ist eine kleine Studie – keine signifikanten Korrelationen mit dem Skindex; sie sind numerisch auch nicht besonders groß, sodass es eigentlich ein äußerst relevanter Aspekt gewesen wäre – nicht nur, was den Symptomteil des Skindex angeht, sondern auch die Emotion und die Funktion –, da analoge Analysen zu bekommen, die eben die patientenberichtete Wahrnehmung dieser Symptome mit berücksichtigt. Da gehen genau die Dinge ein, die Sie auch gerade genannt haben, Herr Assaf – das Jucken, Bluten, die emotionale Funktion oder die emotionale Bedeutung dieser sichtbaren Veränderungen auf der Haut, die Einschränkung im Alltag usw. –, und diese Daten haben wir in einer relativ unvollständigen Form oder in einer aus meiner Sicht sehr merkwürdigen Art der Auswertung.

Für mich ist das durchaus ein Snapshot, weil Sie nämlich immer nur einen Zeitpunkt, zu dem der Patient die stärkste Verbesserung hat, von dem Baseline-Wert abgezogen haben und dann die Mittelwertdifferenz zwischen den Armen haben. Das heißt, wann dieser Zeitpunkt war, wie lange es angehalten hat, dass der Patient diese Veränderung hatte, geht in Ihre Auswertung gar nicht mit ein.

Beim ORR4 haben Sie ja Bedingungen, über eine bestimmte Messdauer bestimmte Response-Kriterien erfüllen zu müssen, um einen positiven Endpunkt zu erzeugen. Das ist aus meiner Sicht eine völlig andere Auswertung. Das ist ein Snapshot, der zwar nicht fest ist in der Zeit, der aber für jeden Patienten einzeln an einem einzigen Zeitpunkt fest ist. Das ist für mich die Definition von Snapshot; und das ist, glaube ich, richtig verstanden, oder?

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

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Über den Snapshot möchte ich ja nicht streiten, und Ihre Anregung finde ich natürlich auch interessant, dass man vielleicht eine Art nachhaltige Skindex-Verbesserung hätte definieren können. Es liegt aber nicht in unserer Macht, das jetzt hier zu entscheiden. Das ist eine Absprache mit den Zulassungsbehörden. Dort hat man sich offensichtlich nicht für einen solchen wirklich sehr kreativen und sehr komplex zu definierenden Endpunkt entschieden; denn dann müsste man die Schwellenwerte festlegen: In welchem Bereich darf sich denn so eine Verbesserung noch bewegen, um überhaupt nachhaltig zu sein? Es wäre sehr wenig evidenzbasiert gewesen, dort eine Festlegung zu treffen. Wenn wir das jetzt hier post hoc präsentiert hätten, dann würden Sie uns sicherlich ebenfalls kritisieren, weil es dafür keinen Standard gibt. An dieser Stelle würde ich vielleicht auch um Nachsicht bitten.

Was diese sogenannte Schnappschussanalyse aber anbelangt, so hat der G-BA selber das Hedges'g für diese Symptomdomäne berechnet. Das ist ein relevantes Maß, wie man so etwas darstellt und wie man Verbesserungen messen kann. Analog dazu haben wir das für die anderen Domänen dann auch gemacht, weil wir gedacht haben, das ist das Instrument, was Sie auch brauchen, um das Ganze besser bewerten zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, jetzt noch einmal Herr Eyding, dann Ergänzung von Herrn Rasch, der sich dazu noch gemeldet hatte, dann Herr Lenzen, Frau Holtkamp, Frau Schwalm und Frau Müller. Dann müssen wir einen Cut machen.

**Herr Eyding:** Ich würde gerne direkt an Herrn Lenzen übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lenzen bitte.

**Herr Dr. Lenzen:** Mir geht es auch noch einmal um die Rücklaufdaten zu den Lebensqualitätsdaten und auch um diese Snapshot-Frage. Wir haben ja einerseits in den Behandlungsrmen sehr unterschiedliche Behandlungsdauern; sie ist nämlich im BV-Arm deutlich länger. Davon ausgehend denke ich, dass diese Patienten einfach mehr Gelegenheit zu einer Messung hatten. Das ist dann insofern wichtig, wenn man sich einfach nur die maximale Differenz von einem Baseline-Wert aus anschaut. Vielleicht folgende Frage an die Kliniker: Was machen Sie mit einer solchen Snapshot-Information? Wenn Sie in einem so langen Behandlungsverlauf zu einem Zeitpunkt den maximalen Verbesserungswert hätten, Sie aber eigentlich gar nichts über den gesamten anderen Verlauf wüssten, wie würden Sie damit umgehen?

Die zweite Frage richtet sich aber noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer. Es gibt ja deutliche Diskrepanzen in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Armen. Wir haben zum Beispiel bei Zyklus 4 im BV-Arm eine Rücklaufquote von 80 Prozent, aber im Vergleichsarm nur von 50 Prozent in den Lebensqualitätsdaten. Wie erklärt sich denn eigentlich dieser Unterschied, und was ist mit der Hälfte der Patienten passiert, von denen wir eigentlich überhaupt keine Daten haben?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Für uns ist das einfach. Für uns ist das eine artifizielle Diskussion; das ist Ihr Problem. Wir sehen die Patienten immer wieder, wir sehen sie über ein halbes Jahr, wir sehen, dass es jedes Mal ein bisschen besser wird, wir adjustieren die Dosis, wir fragen bezüglich Nebenwirkungen nach. Insofern darf Snapshot im guten klinischen Betreuungsalltag eines solchen Patienten nicht passieren. Das ist Ihr Problem.

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

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Der andere Punkt, den wir sehen: Die Anregungen sind sehr gut und führen sicherlich auch in Zukunft zu besseren Studien, aber gerade bei den kutanen Lymphomen – da sind wir noch nicht ganz so verwöhnt wie bei dem großen Bruder – gucken wir natürlich immer: Welche Art Vergleich haben wir bezüglich der Daten zu dem Standard, den wir im Augenblick haben? Wenn man sich dann die Skindex-29 anguckt, sieht man auch daran, dass wir da eine Besserung haben, und zwar eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu dem, was wir bisher als Standard haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich versuche es auch schnell zu machen. Wir haben ja viel über den mSWAT gesprochen. Es mag sein, dass es bei der Validierung diese Schwächen gegeben hat; so, wie wir das verstanden haben, ist es aber ein international bei den Fachgesellschaften anerkanntes Instrument. Man darf meines Erachtens auch Folgendes nicht aus den Augen verlieren: Es handelte sich hier um einen so großen Effekt, es ist ein relatives Risiko von 17. Es ist also fast ein doppelter dramatischer Effekt, und irgendwo ist es aus meiner Sicht auch eine Frage der Verhältnismäßigkeit, wobei man einerseits die Berechnungssicherheiten bei der Validierung oder bei der Patientenrelevanz und andererseits diesen doppelt dramatischen Effekt bei der vollständigen Hautremission miteinander abwägen sollte. Aus Sicht des vfa empfanden wir es als etwas unglücklich, dass dieser Endpunkt, also Versiebzehnfachung des Effekts bei vollständiger Hautremission, in der Nutzenbewertung gar nicht erwähnt wurde, also nicht einmal ausgeschlossen, sondern gar nicht erwähnt. Das ist unglücklich und auch nicht nachvollziehbar. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Frau Schwalm, Frau Müller, Herrn Eyding. Dann müssen wir wirklich einen Cut machen. Es sitzen noch die Teilnehmer zweier Anhörungen vor der Tür. – Ergänzend dazu, Herr Ratsch?

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Ja, ich habe eine Ergänzung zur Rücklaufquote. Bei diesen komplexen Fragen vergisst man manchmal, die eine oder andere Antwort noch rechtzeitig zu liefern. Ich glaube, wir haben ein unterschiedliches Verständnis von den Rücklaufquoten. Für uns sind das die Patienten unter Therapie, die sich noch in der Studie befanden; denn unserer Meinung nach können – das ist auch das Verständnis der Studienstatistiker im globalen Team – auch nur diejenigen Patienten einen Fragebogen ausfüllen, die noch zur Visite kommen. Wenn ich mir da Zyklus 4 angucke, dann reden wir von 94,5 Prozent versus 94,4 Prozent. Das lässt definitiv eine ungebiaste Auswertung zu. Das heißt, in den Armen sind sie gleich, und sie bleiben auch bis zum Ende sehr hoch.

Auf Ihre 80 Prozent im Bexaroten-Arm eingehend, so steigen die Patienten natürlich frühzeitig aus, weil die Wirkung einfach ausbleibt, weil sie in einen Progress kommen. Dann kann ich von diesen Patienten auch nichts mehr erheben, weil sie ja aus der Studie ausgeschieden sind. Sie bekommen dann die nächste antineoplastische Therapie außerhalb der Studie und, weil es so gut wirkt, Brentuximab Vedotin.

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

**Herr Eyding:** Dazu habe ich noch einmal eine Nachfrage. Ich habe das nämlich auch nicht ganz verstanden. Es ist richtig, Sie haben in der Nutzenbewertung durch den G-BA den gleichen Zähler, aber einen anderen Nenner; das ist der gleiche Zähler an Rückläufen zu den verschiedenen Zyklen. Aber es ist ja so, dass Sie auch nach End of Trial diesen Endpunkt weiter nachbeobachten. Zu diesen Patienten haben wir gar keine Rücklaufquoten, wenn ich das richtig sehe, weil Sie das zyklusbasiert machen und nicht zeitbasiert. Insofern ist die Frage: Wie sind die Rücklaufquoten derjenigen Patienten, die nach End of Trial nachbeobachtet worden sind? Das müssten dann einfach andere Zahlen sein als in den Zählern der beiden Auswertungen, einerseits der, die Sie im Dossier präsentieren, wo Sie immer nahe 100 Prozent sind, und andererseits derjenigen, die der G-BA präsentiert, wobei er einfach den Nenner der ITT als Nenner einsetzt, sodass Sie dann diese unterschiedlichen Rücklaufquoten bekommen. Aber von den Patienten, die nach End of Trial beobachtet worden sind, haben wir nach meinem Verständnis überhaupt keine Aussagen. Ist das richtig, und wie sieht das aus, sofern es richtig ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ratsch. – Ich kündige an dieser Stelle nur Folgendes an: Mit sofortiger Wirkung werden alle Anhörungen auf zwei Stunden angesetzt. Wenn wir hier die Fragen so kleinteilig beantworten, dann müssen wir uns eben ein bisschen mehr Zeit nehmen. Ich halte das für unangemessen gegenüber denjenigen, die vor der Tür stehen. – So, jetzt können Sie antworten.

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Im Longtime Follow-up werden auch die Fragebögen erhoben. Wir haben keine Analyse vorliegen, die sie irgendwie in Deckung bringt. Es ist auch schwierig, dies zyklusbasiert und monatsbasiert irgendwie in Einklang zu bringen. Also, das ist eine komplexe, umfangreiche Auswertung, die uns in dem Fall nicht vorliegt. Dann würde man außerhalb ein Bias in die Bewertung hineinbekommen, und zwar hat man dann Patienten darin, die möglicherweise unter Nebenwirkungen einer weiteren Therapie leiden. Es wird einfach unglaublich schwierig, dann noch den Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsarmen herauszubekommen, weil wir eine Verzerrung durch diverse Nachfolgetherapien bekommen. Also, ich sehe hier an der Stelle nicht, dass uns das am Ende in der Diskussion weiterbringen würde.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, ich habe jetzt leider auch noch vier Rückfragen. Ich hoffe aber, dass das schnell geht. Die erste Rückfrage geht an Herrn Assaf. Auf Methotrexat sind Sie jetzt nicht eingegangen. Können Sie zum Stellenwert von Methotrexat auch noch etwas sagen?

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Methotrexat ist bei uns traditionell häufig. Wir haben keine großen Studien, wir haben gar keine einzige randomisierte Studie, aber es wird traditionell eingesetzt, gerade bei Patienten mit Komorbiditäten. Weltweit wird es wahrscheinlich doch am häufigsten eingesetzt, auch gerade aufgrund dessen, dass es kostengünstig ist.

**Frau Dr. Holtkamp:** Oral oder i. v., was wird da bevorzugt eingesetzt?

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Meist oral, und zwar die Standarddosis von 15 mg pro Woche, also die Rheumadosis.

**Frau Dr. Holtkamp:** Dann die nächste Frage: Aus Patientensicht ist ja auch der Juckreiz ein wichtiges Symptom bei der Krankheit. Hatte Brentuximab denn da auch eine Wirkung?

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Ja, definitiv, das war gerade die Diskussion. Im Skindex-29 gemessen, wurde es verglichen zwischen Bexaroten und Methotrexat. Sie haben ungefähr 30 Punkte Verbesserung bei Brentuximab und ungefähr 10 Punkte Verbesserung bei Bexaroten im Vergleich zu MTX. Auch der Juckreiz bessert sich, ja.

**Frau Dr. Holtkamp:** Noch einmal zur Polyneuropathie: Diese Nebenwirkung ist aus Patientensicht auch besonders wichtig, weil die Patienten darunter sehr leiden. Deswegen interessiert es mich jetzt. Sie hatten geschrieben, es bilde sich zurück, teilweise vollständig. Haben Sie denn dazu auch Zahlen, bei wie vielen Patienten genau sich das zurückgebildet hat, und wenn ja, bei wie vielen vollständig und teilweise?

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

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung bildete sich bei 82 Prozent der Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm und bei 25 Prozent der Patienten im Methotrexat-Bexaroten-Arm die periphere Neuropathie vollständig zurück oder verbesserte sich. Man muss aber dazu sagen, die 82 Prozent beziehen sich auf die eingetretene Erkrankung – also 44 Prozent der Patienten hatten eine periphere Neuropathie; im Kontroll-Arm waren es vier –, das heißt die 25 Prozent.

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Vielleicht dazu noch: Im klinischen Alltag gibt es die Möglichkeit der Dosisanpassung. Wenn man das frühzeitig klinisch erkennt, also den Patienten fragt, ob er etwas merkt, und wenn er dies verneint, trotzdem gezielt fragt, ob er zum Beispiel etwas spürt, wenn er die Knöpfe an seinem Hemd schließt, ob er da eine Gefühlsstörung hat, man das also frühzeitig erkennt und entsprechend rechtzeitig die Dosis anpasst, kann man das eigentlich weitgehend vermeiden. Dieser Punkt muss noch geschult werden.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Sie fassen das immer zusammen, vollständige Rückbildung und teilweise Rückbildung. Da würde mich interessieren, wie da der Unterschied ist.

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Das kann ich Ihnen auch gerne sagen. Patienten mit kompletter Rückbildung aller peripheren Neuropathien waren im Brentuximab-Vedotin-Arm 50 Prozent, im Methotrexat-Bexaroten-Arm 25 Prozent, Patienten mit Verbesserung waren im Brentuximab-Vedotin-Arm 32 Prozent, und kein Patient im Methotrexat-Arm hatte eine Verbesserung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung ohne komplette Rückbildung oder ohne Verbesserung waren, sind 18 Prozent im Brentuximab-Vedotin-Arm und 75 Prozent im Kontroll-Arm.

**Frau Dr. Holtkamp:** Wie haben Sie das gemessen?

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

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Das ist ganz normal im Rahmen der Erfassung der Sicherheitsendpunkte geschehen. Da gibt es das ganz normale CTCAE-Grading, also Schwere – das entscheidet der Arzt, so, wie sich der Patient präsentiert –, und das ist dann im Rahmen der Nachbeobachtung speziell beobachtet worden.

**Frau Dr. Holtkamp:** Letzte Frage an diesem Punkt: Wie erklären Sie sich, dass die Lebensqualität im FACT-G sich nicht so abgebildet hat? Gerade bei diesen schweren Hauterscheinungen sollte man ja meinen, dass es da Unterschiede gibt.

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

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Das kann ich Ihnen nicht erklären.

**Frau Dr. Holtkamp:** Danke, das war es.

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

**Frau Dr. Schwalm:** Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben in der Stellungnahme eine Neuberechnung der Patientenzahlen vorgelegt und schlagen vor, die Obergrenze von 57 auf 127 Patienten hochzusetzen. Im Unterschied zu den ersten Berechnungen haben Sie jetzt in dieser Neuberechnung weitere Subentitäten betrachtet. Des Weiteren haben Sie in der ersten Berechnung jeweils differenziert, wie die verschiedenen Subentitäten bestimmt sind, die Anzahl der Patienten, die im frühen oder auch im fortgeschrittenen Stadium eine systemische Therapie erhalten und einen Progress erleiden. In den Neuberechnungen haben Sie jetzt für alle Entitäten nur das fortgeschrittene Stadium betrachtet und gehen dabei davon aus, dass alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin infrage kommen. Das heißt, Sie gehen damit implizit davon aus, dass alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium einen Progress erleiden.

Sie haben also auf der einen Seite jetzt natürlich deutlich mehr Patienten in den Berechnungen; auf der anderen Seite sind auch Patientengruppen herausgefallen oder könnten noch infrage kommen. Da gilt es für uns erst einmal Folgendes zu klären: Wie relevant sind diese Gruppen? Sind sie gegebenenfalls mit dem, was Sie jetzt an Mehr darin haben, vielleicht auch schon ausgeglichen? Das wären Patienten, die in frühen Stadien eine systemische Therapie erhalten und einen Progress erleiden. Das betrifft insbesondere die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom.

Daher meine Fragen an die Kliniker: Wie relevant bzw. wie häufig ist eine systemische Therapie in diesen frühen Stadien? Die andere Gruppe, die theoretisch noch hinzukommen könnte, ist – – Soweit ich es verstanden habe, gibt es ja mehrere Progresse in dieser Erkrankung, und das heißt, es gibt auch mehrere systemische Therapien. Es geht darum, wie viele Progresse die Patienten im Durchschnitt erleiden. Also, es geht um die Frage: Können Patienten, die in früheren Jahren einfach auch schon mehrere systemische Therapien erhalten haben, gegebenenfalls auch infrage kommen, und ist das eine relevante Gruppe? Beide Fragen richten sich an die Kliniker.

Noch einmal zusammenfassend: Es geht um die Bedeutung der systemischen Therapie in den frühen Stadien und die Häufigkeit der Progresse.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Für uns entscheidet sich der Einsatz von Brentuximab nach der klinischen Symptomatik, nach dem Leidensdruck des Patienten. Das ist regelhaft eher in fortgeschrittenen Stadien so, wissend darum, dass eben die sensorische Neuropathie durchaus limitierend sein kann. Wir müssen das mit dem Patienten diskutieren. Da gibt es auch Patienten, die von vornherein nicht infrage kommen. Haben Patienten – das sind ja ältere Patienten – primär eine diabetische Polyneuropathie, wäre ich sehr zurückhaltend, ihnen auch noch Brentuximab zu geben. Wir tun uns ja

immer schwer mit diesen Zahlen, weil darin ein hohes Maß an Unsicherheit enthalten ist. Ich glaube, dass wir uns auch darauf, ob erst ab 127 oder schon ab 65, nicht festlegen würden.

Wenn Sie fragen, wie viel Progression es gibt: Es sind multiple bei diesen Patienten. Wir gehen durchaus auch so vor, dass wir Präparate aus den USA nehmen, die nicht zugelassen sind, wir setzen bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung CD52 weiter ein, Alemtuzumab, was in Deutschland gar nicht mehr verfügbar ist. Wir haben also durchaus Patienten, die drei, vier, fünf Progression haben.

**Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO):** Vielleicht noch einmal in Zahlen, damit man so ein Gefühl für die Mycosis fungoides hat. 80 Prozent der Patienten sind im Frühstadium und bleiben in der Regel auch im Frühstadium. Das heißt, sie bekommen normalerweise die Standardtherapien, und das sind Lichttherapien, Fototherapie. Nur 20 Prozent dieser Patienten zeigen einen Progression. Sie wiederum haben immer wieder Progression, da wir bisher, mit den heutigen Therapien, keine langanhaltende Remission erreichen. Im Schnitt ist das Ansprechen ja gerade diese vier Monate; deswegen kam das. Sie haben natürlich wiederholt auch Therapiewechsel. Das ist dasjenige Patientenkollektiv, für das definitiv Brentuximab eine Rolle spielen wird.

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

(Frau Dr. Müller: Ich ziehe zurück!)

– Danke. – Weitere Fragen? – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ja, es tut mir leid, dass es dieses Mal so lange dauert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das braucht Ihnen nicht leid zu tun; die Frage ist – –

**Herr Eyding:** Es gibt einfach so viele methodische Unklarheiten, dass man das einfach noch einmal nachfragen muss.

Eine Frage bezieht sich auf die CD30-Positivität. Sie schließen ja drei Patienten aus der ITT-Analyse aus, weil sie nach dem Ventana-Test nicht CD30-positiv waren. Sie waren offensichtlich nach dem ersten Test, als sie eingeschlossen wurden, doch positiv. Sie zeigen gleichzeitig, dass CD30-Positivität eigentlich für die Wirksamkeit gar nicht so relevant ist. Es gibt Patienten, die nicht CD30-positiv sind, die auf Brentuximab Vedotin ansprechen. Sie präsentieren selber in der Stellungnahme Analysen, wo auch mit 5 Prozent der Zellen – also für die CD30 Minimum, < 5 Prozent – die ORR4-Differenz noch sehr groß ist. Die Leitlinie sagt auch, dass die CD30-Positivität nicht unbedingt kritisch ist. Die Frage ist jetzt: Wieso sind Sie dennoch bei dem Ausschluss dieser Patienten aus der ITT-Population so kritisch, was das angeht? Das müsste aus meiner Sicht ja schon sehr, sehr klar CD30-negativ oder nicht positiv sein, und deswegen die ganz spezifische Frage: Ist denn bei diesen Patienten auch der CD30-max 0 Prozent, oder haben sie bei CD30-max durchaus noch irgendwelche Ergebnisse?

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

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Der Grund, warum die drei Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden, ist eben, dass sie gegen die Einschlusskriterien verstoßen haben. Deswegen wäre das nicht protokollkonform gewesen.

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

**Herr Eyding:** Das ist üblicherweise kein Grund, sie aus der ITT auszuschließen. Sie haben das ja mit einem Grund gemacht, nämlich mit dieser CD30-Positivität, dass die nicht CD30-positiv wären nach einem zweiten Test, nämlich nach diesem Ventana-Test; vorher ist offensichtlich ein anderer Test zum Einsatz gekommen, als sie eingeschlossen worden sind. Für mich ist das ein relativ kritisches Vorgehen. Noch einmal die Frage: Waren diese drei Patienten auch in dem CD30-max bei 0 Prozent, oder hatten die noch irgendwelche CD30-Marker?

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Ich kann Ihnen nicht sagen, wie viel Prozent CD30-Zellen sie exprimiert haben. Sie wurden ausgeschlossen, weil sie weniger als die 10 Prozent exprimiert haben, zumindest in den zwei Biopsien, denen ihnen entnommen wurden.

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

**Herr Eyding:** Danke dafür. – Meine letzte Frage bezieht sich auf die Postprogressionstherapie. Mir ist da die Merkwürdigkeit aufgefallen, dass Sie im Testarm die Postprogressionstherapie im Median früher beginnen als der Progress eintritt. Auch wenn man die Kaplan-Meier-Kurven aufeinanderlegt, sieht man, dass im Schnitt die Postprogressionstherapie im Testarm mindestens zum Zeitpunkt oder sogar schon vor dem Progress auf dieser Kaplan-Meier-Kurve einsetzt, während Sie im Kontrollarm eine Differenz von zwei Monaten hatten, sodass man erwarten würde, dass Patienten erst eine gewisse Zeit nach dem Progress mit der Postprogressionstherapie anfangen. Welchen Grund gibt es dafür, dass Sie da solche Unterschiede haben?

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

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Die Frage ist doch ziemlich komplex. Das mal so eben zu beantworten, wenn ich jetzt die Kurven und die Zahlen hier nicht genau vor mir liegen habe, ist schwierig. Ich glaube nicht, dass es sich hier um irgendwie falsche Zahlen handelt, sondern möglicherweise einfach um andere Populationen, sodass sich dieser Effekt auch leicht erklären lässt. Meines Erachtens müsste man ihn aus den Dokumenten ersehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding. – Ich würde sonst vorschlagen, dass Sie uns noch einen Fünfzeiler schreiben, wenn Sie es sich angeschaut haben. Dann gucken wir, wie die Berechnungen sind.

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Dann wäre es gut, wenn wir die Frage noch wortwörtlich aus Ihrer Protokollierung bekommen könnten.

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

**Herr Eyding:** Die naheliegendste Erklärung: Es sind keine unterschiedlichen Populationen, es ist die gleiche Auswertung. Wir legen die Kaplan-Meier-Kurven übereinander. Sie können also nicht für jeden einzelnen Patienten sagen, ob er vor dem Progress behandelt worden ist. Es fällt nur auf, dass im Testarm die Patienten sehr schnell auf eine Postprogressionstherapie gesetzt worden sind, im Kontrollarm nicht; da haben sie zwei Monate Pause gemacht. Das kann auch daran liegen, dass Sie die Patienten – es ist eine offene Studie – im Kontrollarm irgendwie anders behandelt haben, haben behandeln lassen als im Testarm. Das ist die Frage, die hier im Raum steht.

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Ich glaube, dann brauchen wir hier nichts nachzureichen; da ist ja eine mögliche Erklärung, dass man natürlich nicht in allem Umfang verblindet. Das kann natürlich ein Ef-

fekt sein, den man hier beobachtet. Es kann sich aber auch einfach aus den klinischen Charakteristika der Patienten ergeben, dass sie schneller behandelt werden. Ich glaube, das kann in dem Fall nur der behandelnde Arzt beurteilen.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte auch noch einmal nachfragen: Es war jetzt nicht die Frage, ob möglicherweise die Ärzte bei den Patienten im Kontrollarm, obwohl sie deutlich klinisch belastenden und kritischen Progress hatten, die Folgetherapie verzögert hätten?

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

**Herr Eyding:** Die Frage war, was der Grund dafür ist, dass wir im Kontrollarm zweimal eine Verzögerung des Einsatzes der Folgetherapie haben und im Testarm nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber da wird Herr Ratsch mit Sicherheit, ohne ihn jetzt auslegen zu wollen, nicht gesagt haben, dass es eine bewusste Verzögerung im Kontrollarm gegeben hat – also nur, damit wir das richtig protokolliert haben -, sondern Sie sagen: Der Arzt hat das entsprechend seiner Einschätzung gemacht, und wenn es sich so ergeben hat, okay. Das wäre ja doch ein relativ dramatischer Vorwurf.

**Herr Dr. Ratsch (Takeda):** Genau so habe ich das gemeint. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay. – Gut. Dann dürfen Sie noch einmal, wenn Sie Lust haben, Frau Knierim. Fassen Sie noch einmal alles das zusammen, was wir jetzt in eineinhalb Stunden hatten, und dann sind wir alle glücklich und zufrieden.

**Frau Knierim (Takeda):** Ich habe große Lust, das hier zusammenzufassen, und werde mich auch kurz halten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Sie dürfen ruhig; wir sind jetzt eh aus dem Plan.

**Frau Knierim (Takeda):** Wir konnten mit unserer ALCANZA-Studie für Brentuximab Vedotin bisher nicht da gewesene Wirksamkeitsergebnisse in einer qualitativ hochwertigen Studie – randomisiert, kontrolliert, was in diesem Indikationsgebiet nicht der Standard ist – nachweisen. Die Nebenwirkungen, insbesondere die peripheren Neuropathien, sind für Brentuximab als Nebenwirkung bekannt, aber auch in den meisten Fällen reversibel, und Ärzte können damit weitestgehend umgehen. Das Gesamtüberleben von Patienten mit Brentuximab Vedotin in der Studie war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verringert, und in dieser Indikation ist das Gesamtüberleben sicher auch nicht als Endpunkt der wichtigste. Das Ansprechen, gemessen mit dem mSWAT, gibt die Krankheitslast in der Indikation sehr valide wieder. Die Hautremission war unter Brentuximab-Vedotin-Behandlung 17-fach erhöht, was, wie heute schon mehrmals erwähnt, einem dramatischen Effekt entspricht.

Die Prognose der Patienten ist bei einem extrakutanen Befall stark herabgesetzt, womit auch die Gesamtbetrachtung des Ansprechens mittels ORR4 als höchst patientenrelevant zu erachten ist. Insgesamt schätzen wir dadurch den patientenrelevanten Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin nach wie vor als erheblich ein und hoffen, dass die heutige Diskussion hier, auch wenn sie etwas länger gedauert hat, zur Klärung dieser Frage beigetragen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank, dass Sie Frage und Antwort gestanden haben.

Zu dem, was jetzt hier aus dem Unterausschuss kam: Wir werden das selbstverständlich in die Entscheidung einbeziehen und es zu wägen haben. – Danke schön, dass Sie da waren. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:34 Uhr