

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Venetoclax

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2019
von 16.48 Uhr bis 17.53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Drechsler
Frau Kaup
Herr Dr. Tews
Frau Dr. Unnebrink

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

Herr Dr. Krause
Herr Prof. Dr. Ludwig

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

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

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

Frau Eckart
Herr Dr. Tomeczkowski

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16.48 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 im Stellungnahmeverfahren – es sind zwei Verfahren zusammengepackt – Nummer eins, Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei chronischer lymphatischer Leukämie als neues Anwendungsgebiet, und dann der Aufgabe des Orphan-Status.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2019. Wir haben Stellungnahmen von AbbVie, von Janssen-Cilag, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Üblicher Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für AbbVie sind anwesend Frau Dr. Drechsler, Frau Kaup, Herr Dr. Tews und Frau Dr. Unnebrink, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Krause, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Wendtner, für Janssen-Cilag Frau Eckart und Herr Dr. Tomeczkowski sowie für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Damit sind alle aufgerufen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die sich in beiden Verfahren stellen, und dann würden wir in eine muntere Frage-Antwort-Runde gehen. Wer beginnt? – Frau Drechsler, bitte schön.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Professor Hecken! Es freut uns, zur Nutzenbewertung von Venetoclax Stellung zu nehmen. Diese umfasst zwei Anwendungsgebiete: die neue Zulassung von Venetoclax mit Rituximab, die sogenannte Kombinationstherapie, und die Wiederbewertung der Monotherapie für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie.

Zunächst stelle ich unser Team kurz vor. Frau Unnebrink ist als Statistikerin zuständig für die methodischen und statistischen Fragen, Frau Kaup ist die Hauptverantwortliche für das Frühbewertungsdossier von Venetoclax und Herr Tews ist der Medizinische Leiter der Abteilung für Hämatologie. Ich leite bei AbbVie das Team für die frühe Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie.

Seit 2016 erweitert Venetoclax das therapeutische Spektrum in der chronischen lymphatischen Leukämie, kurz CLL. Die Erfahrungen zu Venetoclax in der Praxis bestätigen seither die sehr gute Wirksamkeit und die sichere Anwendung. Durch die neue Kombinationstherapie profitieren vorbehandelte Patienten erstmals von einer chemotherapiefreien, zielgerichteten und dabei zeitlich begrenzten Therapie. Venetoclax mit Rituximab führt zu einem deutlichen Überlebensvorteil, einem langandauernden Ansprechen und einem großen Anteil an Patienten, für die auch mit etablierten Methoden keine Rest-erkrankung mehr nachweisbar ist. Dabei grenzt sich die Kombinationstherapie von bestehenden Therapieoptionen ab. Gegenüber Chemoimmuntherapien wie Bendamustin/Rituximab bietet Venetoclax/Rituximab eine konsistent überlegene Wirksamkeit. Im Vergleich zu Dauertherapien mit B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren wie Ibrutinib oder Idelalisib bietet die Venetoclax-Kombinationstherapie erstmals für Patienten die Möglichkeit auf Therapiefreiheit.

In Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung der Kombinationstherapie fokussieren wir auf die Chemoimmuntherapiepopulation. Hier gehen wir auf zwei Punkte näher ein. Erstens: die hochwertige

Evidenz für diese Population. Die MURANO-Studie ist für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Zweitens: den beträchtlichen Zusatznutzen für diese Population.

Punkt eins: die hochwertige Evidenz. Grundlage der Zulassung und Nutzenbewertung ist die kontrollierte randomisierte Phase-III-Studie, die MURANO-Studie. Diese wurde 2014 gestartet und vergleicht Venetoclax/Rituximab mit Bendamustin/Rituximab. Eingeschlossen wurden Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Die MURANO-Studie ist zur Ableitung des Zusatznutzens für die Chemoimmuntherapiepopulation heranzuziehen, da Bendamustin/Rituximab für diese Patientenpopulation medizinisch begründet ist. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine andere Therapieoption vorzuziehen wäre. Zudem hat Bendamustin/Rituximab in den Leitlinien eine eindeutige Empfehlung und ist als Therapiestandard für vorbehandelte Patienten in der deutschen Versorgung etabliert. Die Studie ist damit geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten, für die Bendamustin/Rituximab die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Punkt zwei: der beträchtliche Zusatznutzen für die Chemoimmuntherapiepopulation. Die Ergebnisse der MURANO-Studie eröffnen den Patienten bislang nicht dagewesene Vorteile im Vergleich zu Bendamustin/Rituximab: Es gibt eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Das Risiko einer Krankheitsprogression ist bei der Venetoclax-Kombinationstherapie fast achtmal niedriger. Bei über 80 Prozent der Patienten ist keine Resterkrankung mehr nachweisbar. Die Zeit bis zur nächsten Therapie wird im Schnitt um 22 Monate, also um fast zwei Jahre, verlängert. Auch bei der für den Patienten sehr belastenden B-Symptomatik, bestehend aus Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, ist das Risiko des Wiederauftretens um fast 60 Prozent verringert. Besonders hervorzuheben ist der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben. Hier wird das Risiko, zu versterben, um mehr als die Hälfte, genauer gesagt, um 68 Prozent, reduziert. Sowohl unter Venetoclax als Monotherapie als auch unter der Kombinationstherapie mit Rituximab sind die Nebenwirkungen mit Standardmaßnahmen gut kontrollierbar. Damit stehen der beträchtlichen Überlegenheit von Venetoclax/Rituximab in der Wirksamkeit keine Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber. Das begründet aus unserer Sicht den beträchtlichen Zusatznutzen für die Chemoimmuntherapiepopulation.

Damit komme ich zur Zusammenfassung. Die MURANO-Studie ist zur Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens geeignet. Bendamustin/Rituximab stellt für vorbehandelte Patienten nicht nur einen klinischen Standard dar, der breite Anwendung in der Versorgung findet, vielmehr ist für Patienten der Chemoimmuntherapiepopulation die Auswahl von Bendamustin/Rituximab als bestmögliche Vergleichstherapie medizinisch begründet. Die Ergebnisse der MURANO-Studie belegen daher für diese Population klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Drechsler, für diese Einführung. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für Ihre Einführung. Auch ich möchte auf die Chemoimmuntherapiepopulation eingehen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA festgelegt als patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes. Das bedeutet – das ist zumindest der Onkopedia-Leitlinie zu entnehmen –, dass individuelle Faktoren dazu führen, welche Wahl man für den Patienten in der Behandlung trifft. Wenn man das auf eine Studie ummünzt, dann müsste man sagen: Okay, man braucht eigentlich eine Studie, in der Venetoclax in dem einen Arm angeboten wird und in dem anderen Arm dem Patienten eigentlich mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen müssten. – Das ist hier in der Studie nicht passiert, weil die Studie einfach gegen Bendamustin/Rituximab erfolgt ist. Dann muss man halt schauen: Ist Bendamustin/Rituximab die für diese Patienten optimale Therapie? Sie haben jetzt gesagt, das wäre so, weil das der Standard wäre. Das kann ich den Leitli-

nien so erst einmal nicht entnehmen. Bei diesen Patienten tritt das Rezidiv relativ spät auf, es sind ja 24 bis 36 Monate. Das ist auch das Einschlusskriterium in der Studie gewesen, zumindest für die Population, die Sie vorgelegt haben. Für diese kommt die Wiederholung der Erstlinientherapie durchaus infrage.

Von Ihnen höre ich gerade, dass Bendamustin/Rituximab der Standard ist, andererseits folgen Sie der zweckmäßigen Vergleichstherapie, das haben Sie zumindest im Dossier so geschrieben. Eigentlich brauchen Sie eine individuelle Herangehensweise. In den Leitlinien kann man aber lesen, die Wiederholung der Primärtherapie kann man auch machen. Dies passt für mich nicht ganz zusammen. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas ausführen. Vielleicht können auch die Kliniker etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir einmal mit Herrn Tews an.

Herr Dr. Tews (AbbVie): Herr Professor Hecken! Ich komme zuerst zu der Frage nach der Leitlinie, die Sie gestellt haben. Die Wiederholung der Primärtherapie ist in den Leitlinien verankert, aber auf gleicher Ebene ist die Gabe von einer anderen Chemoimmuntherapie in den Leitlinien verankert, Bendamustin/Rituximab. Die aktive Entscheidung – das wäre der zweite Teil der Antwort auf Ihre Frage – des Arztes für BR ist dadurch patientenindividuell, der Arzt hat keine andere Option, die in der Leitlinie verankert ist, für den Patienten herangezogen. Damit ist BR medizinisch indiziert und patientenrelevant.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Dass ein Patient in einer Studie eingeschlossen wird, heißt erst einmal, glaube ich, nicht zwangsläufig, dass das, was im Vergleichsarm gegeben wird, für ihn die optimale Therapie darstellt; denn in diversen Leitlinien steht als Kriterium für die Wahl der Zweitlinientherapie zum Beispiel „Einschluss in klinische Studien“. Wenn es für den Patienten das primäre Ziel ist, in eine Studie eingeschlossen zu werden, dann stellt sich diese Frage. Dann ist das, was im Vergleichsarm gegeben wird, genau das, was er eigentlich bekommen würde, wenn er keine anderen Optionen mehr hat. Von daher ist es aus meiner Sicht nicht zwangsläufig so, dass das dann automatisch die optimale Therapie darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kaup.

Frau Kaup (AbbVie): Ich würde gerne näher auf Ihre Frage eingehen. Sie hatten gesagt, dass es nicht automatisch die patientenindividuelle Therapie darstellt. Es ist aus unserer Sicht wichtig, zu sagen, dass bei den Einschlusskriterien – bei den Ausschlusskriterien entsprechend – für die Studie, die wir vorgelegt haben, zumindest berücksichtigt war, dass die Geeignetheit für Bendamustin/Rituximab erst einmal gegeben ist. Wir sind der Ansicht, dass dadurch, dass der Arzt die Entscheidung getroffen hat, den Patienten in die kontrollierte Studie mit Bendamustin/Rituximab einzuschließen, er dem Großteil der Ärzte im deutschen Versorgungskontext folgt und dass das zeigt, was sich auch in Studien gezeigt hat, dass das sehr gute und bestmögliche Nutzen-Risiko-Profil für den Patienten von Bendamustin/Rituximab zur Verfügung steht und dies so auch in Deutschland gemacht wird.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich denke, grundsätzlich haben Sie immer recht, dass nie alle 100 Prozent dasselbe bekommen sollten. Das kann ich natürlich nachvollziehen. Wenn wir es konkret herunterbrechen: Wenn es um die Wiederholung der Therapie gehen würde, dann käme bei den jün-

geren Patienten FCR als Alternative infrage, Fludarabin ist nicht so populär, es gibt eine randomisierte Studie für die Erstlinie, FCR gegen BR. FCR hat die höhere Remissionsrate, aber keinen Überlebensvorteil. Wir würden davon ausgehen, dass es in der Zweitlinientherapie auch so wäre. Das Problem mit FCR ist, dass es bei den jüngeren Patienten gut, bei den älteren ziemlich toxisch ist. Da wir jetzt über die Älteren reden, also auch über die Zweit- und Drittlinientherapie, ist FCR in der Zweitlinientherapie sehr ungewöhnlich. Alternative wäre dann noch Chlorambucil. Bendamustin ist wirksamer als Chlorambucil, deswegen fällt es einem schwer, den schlechteren Standard einzusetzen. Es ist aber bei der Mehrzahl der Patienten, die für Bendamustin geeignet wären, nicht ganz einheitlich. Wir haben in den Leitlinien geschrieben, dass Patienten mit Bendamustin zum Beispiel eine Splitdosis bekommen, nicht die volle Dosis an einem Tag, sondern die Hälfte der Dosis, 70 mg. Es wird also schon individualisiert. Wir haben die Diskussionen bei Ibrutinib in der Kombination ähnlich geführt. Es war die Kombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab gegen Bendamustin/Rituximab. Auch da hat der G-BA Bendamustin/Rituximab als Standard für die Vergleichstherapie in der HELIOS-Studie akzeptiert und einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt. Im damaligen Beschluss steht, glaube ich, sogar: wenn das für den Patienten geeignet ist. – Ich denke, hier ist eine ganz ähnliche Situation. Das hat sich seitdem nicht geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Als Ergänzung muss man dazusagen, dass auch heutzutage für Patienten eine Therapie mit Bendamustin/Rituximab in der Rezidivdosis von 70 mg/m² an zwei Tagen geeignet ist, insbesondere wenn die Remission mehr als 24 Monate angehalten hat. Genau das war ein Einschlusskriterium bei MURANO. Wir sprechen hier über Spätrezidive. Der zweite Punkt ist: Auch heute unter Verfügbarkeit von Ibrutinib spreche ich genauso wie Herr Wörmann im Alltag mit den Patienten immer auch die Therapiedauer an. Eine Therapie mit Bendamustin/Rituximab dauert vier bis sechs Monate je nach Zyklenapplikation, eine Ibrutinib-Therapie ist eine lebenslange Therapie, und das ist für viele Patienten nicht akzeptabel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Im Prinzip stimme ich dem zu, was Herr Wörmann und Herr Wendtner gesagt haben. Wir sind in unserer Stellungnahme sehr ausführlich auf diese Frage eingegangen und halten – man muss berücksichtigen, wann diese Studie designt wurde, wann sie geplant wurde – die Vergleichstherapie mit Bendamustin/Rituximab für vertretbar. Anders als es jetzt vom pharmazeutischen Hersteller dargelegt wurde, halten wir allerdings die Ergebnisse dieser Studie angesichts der Dynamik in der CLL-Therapie in der Evidenz nicht für hochwertig, weil wir inzwischen in der sehr privilegierten Situation sind, dass wir sehr viele Therapieoptionen haben und nicht nur eine Chemo- oder Chemoimmuntherapie. Ich glaube auch, dass die beiden Gruppen, die in der MURANO-Studie definiert wurden, teilweise problematisch sind. Wir würden, wenn wir es unabhängig von den Daten, die wir erhalten haben, beurteilen, irgendwann gerne einen Vergleich zwischen Venetoclax und einem BCR-Inhibitor sehen; das wird wahrscheinlich schwer zu realisieren sein. Aber man sollte berücksichtigen, dass uns hier eine Studie vorgelegt wurde, die in 109 Zentren in 20 Ländern durchgeführt wird. Wir wissen alle, was das auch für die Qualität einer solchen Studie bewirken kann. Es sind unabhängige Bewertungen des progressionsfreien Überlebens durchgeführt worden; Gott sei Dank, muss ich sagen, ansonsten wäre man sehr skeptisch, was diese Vielzahl der Zentren in den verschiedenen Ländern möglicherweise auch an Verzerrungen in diese Studie hineingebracht hat.

Prinzipiell halten wir, um das klar zu sagen, Bendamustin und Rituximab in der Situation, zu dem Zeitpunkt, zu dem die Studie geplant wurde, für eine geeignete Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Ergänzend, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zur Ergänzung. Ganz grundsätzlich, bei all dem, was Herr Ludwig sagte, dass Ibrutinib jetzt zur Verfügung steht, brauchten wir irgendwann einmal eine Studie, die zeigt, dass das, was wir jetzt mit Venetoclax machen, besser ist als eine Chemotherapie. Das ist die Studie, die das jetzt zeigt. Alles andere wäre sonst schwierig gewesen. Wenn wir jetzt eine Studie mit Ibrutinib oder eine andere Studie gehabt hätten, hätte jeder gesagt: Wo ist der Vergleich mit der alten Chemotherapie? Da ist es, glaube ich, völlig korrekt gewesen, dass Bendamustin/Rituximab ausgesucht wurde.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Auch ich habe eine Nachfrage. Herr Wörmann, Sie haben eben auf die Bewertung von Ibrutinib verwiesen. Wahrscheinlich meinten Sie die damalige HELIOS-Studie. Da sind Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei Vortherapien hatten und die alle gegen Purin-Analoga refraktär waren. Das ist eine andere Situation als die, in der wir hier sind. Vielleicht können Sie etwas dazu ausführen, ob das die gleiche oder eine ähnliche Situation ist. Damals haben wir gesagt, das sind die Patienten, für die kommt Bendamustin/Rituximab immer noch infrage. Ich habe eine zweite Frage. Sie hatten eben gesagt, bei jüngeren Patienten würde man FCR wiederholen. Was bedeutet „jünger“ in diesem Zusammenhang?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden heute Purin-Analoga nicht mehr in der Erstlinie verwenden. Es gibt durchaus Probleme mit den Purin-Analoga. Es ist zwar in der Studie gut herausgekommen, aber bei Patienten mit Autoimmunphänomenen läuft es ausgesprochen schlecht. Auch werden Autoimmunphänomene unter Fludarabin verstärkt. Insofern ist es nicht ein Lieblingspräparat.

In den Studien war 65 Jahre als Grenze angesetzt worden. Das ist für CLL-Patienten jünger. In der Studie, die die deutsche Studiengruppe gemacht hatte, FCR gegen Bendamustin – Herr Wendtner ist einer der Koordinatoren gewesen –, wurde genauso verglichen. Da kam heraus, dass es bei Fludarabin in der Kombination FCR eine signifikant bessere progressionsfreie Überlebenszeit, aber im Gesamtergebnis der Überlebenszeit keinen Unterschied gab. Das waren die Daten. Aber es gab deutlich mehr Toxizität unter FCR bei den älteren Patienten. Deswegen ist die Grenze von 65 eingezogen worden, die wir auch in der ganz aktuellen Version der Leitlinie beibehalten haben.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine ganz konkrete Nachfrage. Bei der Population in der MURANO-Studie ist das mittlere Alter bei 63 mit einer Standardabweichung von 11. Das heißt, es sind auch deutlich jüngere Patienten enthalten. Es könnte so sein, dass gegebenenfalls doch eine FCR-Therapie infrage kommt. Oder sehe ich das falsch?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kann ich nicht grundsätzlich ausschließen. Jetzt kann ich Sie natürlich boshaft zwicken, indem ich sage: Würden Sie deswegen FCR vorziehen, weil das progressionsfreie Überleben so deutlich besser war?

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Je später es wird, umso boshafter wird Herr Wörmann. – Machen wir weiter. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eigentlich ist alles das, was ich zu BR als Komparator fragen wollte, schon beantwortet. Noch einmal zusammengefasst: Ich habe es jetzt so verstanden, dass es schon Patienten gebe, wenn überhaupt, jüngere, für die unter Umständen eine FCR-Retherapie bei einem langen rezidivfreien Intervall infrage käme, aber man würde sich davon keinen Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens erwarten. Sie käme infrage, aber man würde nicht erwarten, dass auch diese Patienten schlechter laufen, wenn sie jetzt BR bekommen. Habe ich Sie da richtig verstanden? Die Frage richtet sich an die DGHO.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Es ist korrekt. FCR wäre theoretisch eine Option, analog dem sogenannten REACH-Trial, publiziert von Herrn Robak aus Polen, im Rezidiv, allerdings mit einer gewissen Toxizität versehen. Es ist vollkommen richtig, wie Sie sagen, man würde sich von FCR in dieser Situation keinen Langzeitbenefit erwarten. Deswegen: BR ist eigentlich ein gesetzter Rezidivstandard, weniger toxisch. Wir würden das auch für jüngere Patienten geben, für ältere Patienten ist es dosisreduziert, und es hat den großen Vorteil, dass es eine zeitlich limitierte Therapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die zeitliche Begrenzung war im Vergleich zu Ibrutinib, nicht im Vergleich zu FCR? – Genau.

Ich habe eine weitere Frage. Bisher wurde sehr wenig auf die Monotherapie eingegangen. Sie haben hauptsächlich zur Kombitherapie ausgeführt. Sie haben für die Monotherapie auch keine neuen vergleichenden Daten vorgelegt, sondern einfache Daten aus den einarmigen Studien. Meine Frage richtet sich insbesondere an die Fachgesellschaften. In der MURANO-Studie wurden im Vergleichsarm Bendamustin und Rituximab unabhängig vom Status der 17p-Deletion oder der TP53-Mutation eingesetzt. Wie sehen Sie den Stellenwert von Bendamustin/Rituximab bei den Hochrisikopatienten, die üblicherweise ein schlechtes Ansprechen auf die Chemoimmuntherapie zeigen?

Eine Frage noch zur Monosubstanz. Welchen Stellenwert hat aus Ihrer Sicht gerade bei den Hochrisikopatienten, aber auch bei den anderen die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie? Wir haben leider nur einarmige Studien vorliegen. Für Hochrisikopatienten ist der Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie nicht unbedingt der relevanteste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Professor Wendtner an.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Der Punkt ist gut getroffen. MURANO hat in der Tat Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation gegenüber BR exponiert. In einer Subgruppe war es so, dass BR bei Patienten mit und ohne 17p-Deletion innerhalb der MURANO-Studie nicht signifikant unterschiedlich lief bezüglich des PFS. Aber ich stimme Ihnen zu, außerhalb der Studie würden wir im Rezidiv, wenn wir wissen, der Patient ist 17p-deletiert oder TP53-mutiert, heutzutage selbstverständlich Ibrutinib oder – Praxis – natürlich Venetoclax plus/minus Rituximab einsetzen. Das sind die beiden validen Optionen beim Hochrisiko heutzutage. Wir haben sozusagen das Monotherapie-Label, das verfügbar wäre, aber in der Regel würden wir sechs Zyklen Venetoclax plus Rituximab nehmen und dann 18 Monate Venetoclax-Monotherapie-Erhaltung auch beim 17p-deletierten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung durch die AkdÄ?

Herr Dr. Krause (AkdÄ): Ich würde das genauso unterstützen. Die Entscheidung würde einem nicht leichtfallen, heutzutage noch Bendamustin/Rituximab für die Patienten mit der Hochrisikokonstellation zu geben. Die war aber genau in der Nutzenbewertungsfragestellung herausgenommen. In diesem Bereich sind die Daten extrem schwach, weil es keine vergleichenden Studien gibt, wohingegen bei Patienten, bei denen es nicht vorliegt, die Daten der MURANO-Studie damals adäquat waren. Natürlich wird man sich heutzutage in der Behandlungssituation für Rezidive als Alternative eine andere moderne Substanz überlegen, was aber in der Fragestellung nicht vorgegeben war, vielmehr war da ausdrücklich nach Chemoimmuntherapie gefragt.

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

Frau Dr. Müller: Könnten Sie von der AkdÄ noch etwas zum Stellenwert der Mono- vs. der Kombitherapie bei den Hochrisikopatienten sagen? Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, wenn ich das richtig verstanden habe, auch für die Monotherapie plädiert, obwohl wir die prospektiv vergleichenden Daten nicht haben und dabei auf retrospektiv vergleichende Daten hingewiesen haben, die darauf hindeuten, dass ein Wechsel von einem B-Zell-Inhibitor zu einem BCR-2-Inhibitor vorteilhaft sein kann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das, was wir zur Monotherapie geschrieben haben und was Sie zitiert haben, sehen wir weiterhin so, Frau Müller. Eigentlich muss man fairerweise sagen: Die Daten, die uns aus den Phase-II-Studien vorliegen, zusätzlich mit dem Problem, dass die Titration der Dosierung nicht richtig durchgeführt wurde, sind eigentlich absolut unzureichend, um eine klare Evidenz zu generieren. Dies bezieht sich nur auf die Monotherapie; über die Kombinationstherapie haben wir gesprochen. Dies ist auf der einen Seite die formale Aussage. Wir sehen aber sowohl in der klinischen Praxis als auch in den Studien, die noch weiter durchgeführt wurden, dass Venetoclax ohne Zweifel gerade bei den Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation deutlich bessere Ergebnisse zeigt, wenn auch nicht in einem sauberen randomisierten kontrollierten Vergleich, als die anderen therapeutischen Möglichkeiten jenseits der BCR-Inhibitoren. Vor diesem Hintergrund haben wir uns in dem Kreis der Leute, die mitgewirkt haben, mit großen Bauchschmerzen auf die Beurteilung „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ geeinigt, wohl wissend, dass die Daten aus diesen einarmigen Studien eigentlich nicht als Evidenz ausreichen, um eine valide Bewertung vorzunehmen.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. So hatte ich das auch verstanden. Die Bauchschmerzen verstehe ich auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollten es nur noch einmal hören.

Frau Dr. Müller: Ich wollte es, klar, noch einmal hören, weil es für Sie ungewöhnlich ist. Deshalb habe ich genau nachgefragt. Sie beziehen sich also auf Ihre Erfahrungen in der Praxis, Sie beziehen sich auf Studien, die hier nicht vorgelegt wurden, und Sie haben sich, soweit ich das verstanden habe, auch auf die MRD-Negativität und den großen Benefit beim PFS und beim Ansprechen bezogen, also nicht auf Overall Survival, also auf die Größe des Effekts. So hatte ich das verstanden.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Da muss man kurz ergänzen, Frau Müller. Die Parameter, die Sie genannt haben, gerade auch MRD, sind natürlich relevant. Das wissen wir heute. Es gibt entsprechende Studien, die zeigen, dass die MRD-Negativität durchaus mit einer wahrscheinlich verbesserten Prognose assoziiert ist. Ich habe es ganz klar gesagt: Die Daten, die vom pharmazeutischen Un-

ternehmer vorgelegt wurden, sind aus Sicht der AkdÄ unzureichend, um allein daraus Evidenz abzuleiten. Es sind keine Daten, mit denen man eine hohe Evidenz generieren kann. Auf der anderen Seite gibt es eine Vielzahl weiterer Daten, die uns aus anderen Untersuchungen vorliegen, es gibt die Daten aus der Kombinationstherapie, die natürlich dafür sprechen, dass Venetoclax in gewissen Situationen hochwirksam ist, daran kann kein Zweifel bestehen. Es ist nicht so, wie Sie es formuliert haben, dass wir uns auf unsere eigene klinische Praxis zurückgezogen haben, sondern vor allen Dingen auf die Studiendaten, die wir noch haben. Insgesamt sind wir unzufrieden mit diesen Daten, das ist gar keine Frage. Ich glaube, das haben wir in unserer Stellungnahme sehr ausführlich zum Ausdruck gebracht. Wir haben lange darüber diskutiert, wie wir am Ende des Tages den Zusatznutzen bewerten. – Ich glaube, Herr Krause wollte kurz noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Krause.

Herr Dr. Krause (AkdÄ): Ich möchte eine kurze Ergänzung zur Monotherapie machen. Die Fragestellung war: Wenn ein BCR-Inhibitor nicht mehr wirksam ist, dann ist Venetoclax klar eine Option, und dann gibt es keine vergleichenden Studien, jetzt den anderen BCR-Inhibitor oder Venetoclax zu geben. Aber es gibt natürlich ein Teilkollektiv von Patienten, die beides durch haben. Dann ist ganz klar, dass Venetoclax als Therapieoption übrig bleibt, wo man sonst kaum noch Alternativen hätte.

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

Frau Kaup (AbbVie): Auch ich darf mich mit einer Ergänzung zu den Monotherapie-Zulassungsstudien anschließen. Herr Professor Ludwig hat sich auf die Auftitrierungsphase bezogen. Zur Operationalisierung im Dossier möchte ich sagen, dass bei allen Studien, sowohl bei der Mono- als auch der Kombinationstherapiestudie, die fünfwöchige Aufdosierungsphase, so wie sie jetzt auch in der Fachinformation verankert ist, während der laufenden Studie innerhalb eines Amendments etabliert wurde, sodass es durchaus Patienten gab, die noch mit der vierwöchigen Aufdosierungsphase eingestellt wurden. Allerdings haben wir im Dossier auch dargestellt, wie viele Patienten das betrifft. Wir sehen, dass lediglich in der Studie M13-982 weniger als 80 Prozent der Patienten eine kürzere Aufdosierungsphase hatten, sodass wir die Patienten entsprechend herausgerechnet haben. Das führt dazu, dass bei allen Studien im Dossier dieser Punkt bei der Darstellung berücksichtigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie noch etwas Ergänzendes, Herr Tews?

Herr Dr. Tews (AbbVie): Ich wollte auf die Frage Monotherapie vs. Kombinationstherapie eingehen, weil sie von Ihnen eben kurz gestreift, aber nicht ganz beantwortet wurde. In der Kombinationstherapie sehen wir wirklich extrem tiefe molekulare Remissionen der Patienten. Das bedeutet, dass die Patienten frei von minimalen Resterkrankungen sind, die man mit modernen etablierten Methoden messen kann. Das ist – es kam erst vor einer Woche eine Metaanalyse heraus – korrelativ mit dem Gesamtüberleben und auch mit dem progressionsfreien Überleben. – Danke schön.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch ein Punkt zu Frau Müller bezüglich der Monotherapie. Wir haben gerade heute einen neuen Algorithmus auch in der Onkopedia eingestellt. Inzwischen ist Ibrutinib in der Erstlinientherapie. Ibrutinib ist wirksamer als BR und wirksamer als FCR. Jetzt kann man noch diskutieren, ob das für alle je nach IGHV-Mutations-Status gilt. Ich denke, da gibt es vielleicht gleichwertige Situationen. Dann gibt es welche, wo Ibrutinib überlegen ist. Damit steht es aber für die

weitere Linie nicht mehr zur Verfügung. Das heißt, wir haben in der Zweitlinientherapie nicht die Möglichkeit, wie es als Vergleichstherapie noch aufgeführt war, entweder Ibrutinib oder Idelalisib einzusetzen. Ibrutinib können wir nicht mehr einsetzen, Idelalisib ist zum einen schwierig, wenn Ibrutinib schon gegeben war – das haben wir gerade diskutiert –, und es gibt doch deutlich mehr Toxizität. Es gibt mehr Infektionen, es gibt die CMV-Virämie, es gibt Pneumocystis carinii, es hat Todesfälle gegeben. Das ist nicht so harmlos zu sehen. Das heißt ganz praktisch, evidenztechnisch wird es unbefriedigend bleiben. Wir werden in der Drittlinientherapie weder gegen Ibrutinib noch gegen Idelalisib randomisieren können, also könnte man nur gegen Best Supportive Care randomisieren, und das bei Remissionsraten von 70 bis 80 Prozent. Das würde ein Patient nicht mehr mitmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Noch einmal Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie sagen praktisch, in der aktuellen Therapiesituation wäre ein direkter Vergleich gegen Ibrutinib oder Idelalisib, wie wir es in der zVT formuliert haben, nicht mehr machbar?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Innerhalb von zwei, drei Jahren hat sich das geändert. Ibrutinib hat sich ganz schnell nach vorne geschoben, und Idelalisib hat sich durch die deutlich höhere Toxizität ein bisschen herausgeixt.

Frau Dr. Müller: Man hätte es also machen können, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damals, jetzt nicht mehr.

Frau Dr. Müller: – aber jetzt können wir es nicht mehr machen. Das ist sehr deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Spätestens seit heute.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Eine kurze Ergänzung. Ich spreche als Sekretär der deutschen Studiengruppe. Natürlich machen auch wir uns Gedanken zu diesen Algorithmen. Es ist so, wie Herr Wörmann sagt. Dadurch, dass Ibrutinib quasi flächendeckend in der Erstlinientherapie eingesetzt wird, wird es künftig eine Studie Ibrutinib gegen Venetoclax-basierte Therapien in der Firstline geben. Im Rezidiv ist es quasi verbraucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zum einen möchte ich auf die Kombitherapie und die Chemoimmuntherapiepopulation zurückkommen. Da hat Herr Vervölgyi schon auf die Bewertung der Studie HELIOS von Janssen-Cilag hingewiesen, in der Ibrutinib in der Kombination mit Bendamustin/Rituximab untersucht wurde und der pharmazeutische Unternehmer der patientenindividuellen Therapie dadurch Rechnung getragen hat, dass er auf seine Studienpopulation, die Ihrer CIT-Population entspricht, noch einmal zwei Kriterien angewandt hat, einmal die Refraktärität auf Purin-Analoga und zum anderen zwei Vortherapien. Das wäre auch Ihnen in der Studie möglich gewesen. Die beiden Kriterien wurden erhoben und sind auch in den Baseline-Charakteristika abgebildet. Da habe ich mir die Frage gestellt, warum Sie diesen Weg nicht gegangen sind, zumal das IQWiG bei der damaligen Bewertung diese Annäherung an eine für BR geeignete Population in der Nutzenbewertung und auch der G-BA anschließend in seinem Beschluss akzeptiert hat.

Meine zweite Frage bezieht sich auf Ihre bedingte Zulassung in der Monotherapie. Da hat die EMA im damaligen Bewertungsreport bis März 2018 den finalen Studienbericht der Studie M14-032 gefordert.

Dem Dossier liegen aber immer noch Interimsstudienberichte aus 2017 zugrunde. Gab es diesen finalen Studienbericht noch nicht, oder ist der mittlerweile verfügbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Bitte schön, Frau Drechsler.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Ich beziehe mich zunächst auf Ihre erste Frage, Herr Kuhn, und zwar auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Chemoimmuntherapiepopulation. Sie haben die HELIOS-Studie angesprochen. Es ist grundsätzlich so, dass wir unterschiedliche Studiendesigns bei der HELIOS- und der MURANO-Studie haben. Wie wir gerade gehört und umfangreich diskutiert haben, ist für die Chemoimmuntherapiepopulation in diesem Setting Bendamustin/Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie gegeben.

Zu Ihrem zweiten Punkt, der bedingten Zulassung der Monotherapie, würde ich gerne, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, an meine Kollegin übergeben.

Frau Kaup (AbbVie): Sie hatten nach der bedingten Zulassung gefragt. Die ist im Herbst letzten Jahres aufgehoben und in eine Vollzulassung umgewandelt worden. Für die Studie M13-982 ist es so, dass der finale Studienbericht für 2021 geplant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, eine Nachfrage.

Herr Kuhn: Eine Rückfrage bezüglich der ersten Frage. Sie sagen jetzt, Ihre Studie entspricht von den Patienten, die eingeschlossen wurden, zwar der HELIOS-Studie, der Chemoimmuntherapiepopulation, aber aus welchem Grund haben Sie die Kriterien nicht verwendet? Sie sagen jetzt zwar, Bendamustin/Rituximab ist für alle geeignet. Aber der Grund, warum Sie nicht den Weg gegangen sind, den auch Janssen-Cilag gegangen ist, ist mir noch nicht ganz klar geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kaup.

Frau Kaup (AbbVie): Es ist so, dass wir für die Aufteilung der Gesamtpopulation der MURANO-Studie in die beiden Fragestellungen, die der G-BA vorgegeben hat, so vorgegangen sind, dass wir uns an einem Leitlinienfaktor orientiert haben, der nämlich die Zeit des Früh- und Spätrezidivs einbezieht. Zusätzlich entsprach dieser auch einem Stratifizierungsfaktor, der vorab in der Studie so definiert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gehrman.

Herr Gehrman: Ich habe eine Frage zur MURANO-Studie und zu den beiden Vergleichsarmen. Die sind im Regime ziemlich unterschiedlich. Bei Venetoclax erfolgt erst eine fünfwöchige Auftitrierungsphase, das war im Kontrollarm nicht der Fall. Hätte das nicht ein Vorteil für Venetoclax sein können? Wann genau waren bei Venetoclax und im Vergleichsarm die Baseline-Zeitpunkte? Auch gegen Ende der Studie gibt es einen Unterschied. Venetoclax konnte bis zu zwei Jahren gegeben werden, dagegen wurden im Vergleichsarm nur sechs Zyklen gegeben, was ungefähr ein halbes Jahr ausmacht. Was passierte denn danach mit den Patienten im Vergleichsarm? Wie wurden die weiter betreut, und wie wurden die weiter nachbeobachtet? Man sieht schon, dass die Nachbeobachtungszeiten im Vergleichsarm zumindest im Schnitt deutlich kürzer sind. Gab es eine Art Ungleichbehandlung beider Vergleichsarme, oder wie begründen Sie, dass das trotzdem ein adäquater Vergleich ist?

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

Frau Kaup (AbbVie): Ich fange beim letzten Teil Ihrer Frage an. Es ist so, dass die Patienten in beiden Armen eine sehr vergleichbare Beobachtungszeit haben. Im Median ist in der Gesamtpopulation aktuell 36 Monate nachbeobachtet worden, also ein relativ langes Follow-up. Das unterscheidet sich in den beiden Armen nur marginal.

Zum ersten Teil Ihrer Frage. Wir vergleichen natürlich in der MURANO-Studie unser neues Therapiekonzept, das in der Phase-I-Studie vorbereitend so festgelegt wurde, mit einem Standardtherapieverfahren, Bendamustin/Rituximab, sodass im Vergleichsarm die zulassungskonforme Anwendung dieses Therapiestandards umgesetzt wurde.

Vielleicht noch zu dem Verzerrungsaspekt, den Sie angesprochen hatten. Es ist natürlich so, dass der Baseline-Zeitpunkt in beiden Studien vor der ersten Gabe liegt. Das heißt, durch die Aufdosierungsphase ergibt sich da kein Unterschied. Insbesondere in den Time-to-Event-Analysen zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben und bei vielen anderen Endpunkten wie auch den unerwünschten Ereignissen wird das hinreichend adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Tews.

Herr Dr. Tews (AbbVie): Ich möchte gerne etwas zur Nachbehandlung sagen. Im BR-Arm haben die Patienten natürlich neuere Behandlungsmöglichkeiten bekommen, auch neuere BCRI. Es war dann auch die Möglichkeit eines Crossover im Studienprotokoll vorgesehen. Das gilt natürlich für den Venetoclax/Rituximab-Arm nicht, weil die Patienten aufgrund der sehr niedrigen minimalen Resterkrankung und der Therapiefreiheit zum Großteil noch immer ohne Behandlung auskommen. Das macht unsere Studie aus, und das bedingt, dass die Patienten im Venetoclax/Rituximab-Arm eben nicht in der gleichen Anzahl nachbehandelt werden müssen wie im Bendamustin/Rituximab-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen durchaus, dass sich das jetzige Aufdosierungsschema von Venetoclax von dem unterscheidet, wie es am Anfang angewendet wurde, und dadurch am Anfang die potenzielle Wirkung relativ langsamer sein könnte. Wir haben hier beim letzten Mal diskutiert, dass die Hauptnebenwirkung, die kritische Nebenwirkung, von Venetoclax das Tumorlyse-Syndrom war. Wir haben die ersten Patienten alle stationär behandelt, weil das Tumorlyse-Syndrom so ausgeprägt ist. Jetzt ist in der Fachinformation die vierwöchige Aufdosierung festgeschrieben, und das ist fantastisch. Dadurch können wir die Patienten jetzt ambulant betreuen. Dadurch kommt man erst langsam in die höhere Dosierung, trotzdem ist es hocheffektiv. Aber ich glaube, dieses Nebenwirkungsmanagement ist für Venetoclax absolut essenziell.

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

Frau Dr. Holtkamp: Das Stichwort „minimale Resterkrankung“ ist schon ein paarmal gefallen. Ich möchte da nachfragen. Was Sie, Herr Ludwig, sagten, klang für mich relativ positiv. Im letzten Verfahren zu Venetoclax vor zwei Jahren hatten Sie sich, Herr Wörmann, noch relativ zurückhaltend geäußert, würde ich sagen. Hat sich in Ihrer Einschätzung jetzt nach ungefähr zwei Jahren etwas geändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die vorausschauende Frage für das Verfahren mit Blinatumomab bei der ALL. – Es bleibt weiterhin so, dass ich MRD als Laborparameter sehe, aber es

korreliert eben gut mit langem Ansprechen, es korreliert nach meinem Wissen bisher bei der CLL nicht sicher mit Überlebenszeit, und bisher haben wir auch keine Strategie, dass wir MRD als Prädiktor für die nachfolgende Therapie einsetzen würden. Insofern ist es ein wertvoller Parameter im Rahmen von Studien. Wir sind aber auch weiterhin in der Leitlinie nicht so weit gegangen, zu sagen, dass MRD ein Standard im Monitoring ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich kann es nur unterstreichen. Ich bin mit MRD 20 Jahre groß geworden und war immer äußerst skeptisch, was die Aussagekraft angeht. Wenn Sie aber MRD-Daten bei einem Krankheitsbild haben und die nach einer längeren Verlaufszeit korrelieren können mit der Remissionsdauer, mit dem Ansprechen und vielleicht auch mit der fehlenden Notwendigkeit, eine weitere Therapie zu applizieren, dann ist das schon aussagekräftig. Da aber die MRD-Untersuchungen auch technisch alles andere als einfach sind, würde ich das, was Herr Wörmann gesagt hat, unterstützen. Es ist ein, wenn Sie so wollen, zusätzlich interessanter Parameter, der gerade bei Venetoclax gute Daten geliefert hat, aber es ist kein geeigneter Parameter, um in der täglichen Routine Therapieentscheidungen davon abhängig zu machen.

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

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Ich möchte darauf eingehen, dass wir bei unserer MURANO-Studie für die Chemoimmuntherapiepopulation nicht nur hervorragende Ergebnisse für MRD haben, sondern wir sehen auch, dass dieser prognostische Faktor, wie wir gerade gehört haben, sich in der Studie in ein deutliches signifikantes besseres Gesamtüberleben übersetzt. Das Risiko, zu versterben, verringert sich um über 50 Prozent, genauer gesagt, um 68 Prozent. Wir haben auch Verbesserungen in der sehr belastenden B-Symptomatik für den Patienten. Das heißt, wir sehen in der Studie konsistent hervorragende Ergebnisse für Venetoclax/Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Herr Kuhn: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zunächst ein kleiner Schwenker ins Myelom. Sie haben in der Studie BELLINI gerade die Rekrutierung gestoppt wegen höherer Todesfallraten. Da würde mich interessieren, ob es schon Informationen gibt, womit die höheren Todesfallraten zusammenhängen, ob das etwas Myelomspezifisches oder etwas mit Venetoclax im Allgemeinen Zusammenhängendes ist. – Das war die eine Frage.

Meine zweite Frage bezieht sich auf die beiden Populationen, die Chemoimmuntherapie- und die Hochrisikopopulation. Da sind mir die Zahlen nicht ganz klar gewesen. Sie haben in der Chemoimmuntherapiepopulation 74, in der Hochrisikopopulation 116 Patienten. In beiden Armen haben Sie aber 194 Patienten. Da fehlen also vier in Ihrem Arm, und im anderen Arm fehlen auch Patienten. Mir ist nicht ganz klar, warum die nicht distinkt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Tews an. Bitte.

Herr Dr. Tews (AbbVie): Herr Kuhn, ich will zuerst das Myelom beleuchten. Da waren wir sehr transparent. Das sind infektionsbedingte Todesfälle, die sind myelomspezifisch, die haben nichts mit der CLL zu tun. Wir haben Sicherheitsanalysen von insgesamt knapp 550 Patienten. Da ist das nicht aufgetreten. Es hat auch nichts mit anderen Erkrankungen zu tun, wo wir derzeit Studien machen. Das

sind myelomspezifische Fälle. Seit 2016, seit der Zulassung, gab es keine Probleme in dieser Hinsicht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum zweiten Teil Frau Kaup.

Frau Kaup: Ich kann Ihre Verwirrung bei den Patientenzahlen verstehen, aber es auch erklären. Es ist so, dass bei der Bildung der beiden Subpopulationen bestimmte Parameter berücksichtigt wurden. Die fehlenden Patienten, die Sie angesprochen haben, beziehen sich darauf, dass wir, wenn jemand in einem Parameter ein Missing hatte, konservativ vorgegangen sind und sie gar nicht einbezogen haben.

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

Frau Dr. Müller: Ich hätte, wenn wir schon dabei sind, eine methodische Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das ist jetzt mit Vorbehalt, weil vom IQWiG die MURANO-Studie – zumindest bisher – nicht angesehen wurde. Sie haben für die Chemoimmuntherapiepopulation eine Teilpopulation von 140 Patienten gebildet und haben neben anderen Parametern auch das Overall Survival im Vergleich zu BR berechnet. Ich sage vorweg – es ist wahrscheinlich allen bekannt –, es sind noch unreife OS-Daten, also mit Vorsicht zu genießen. Wann erwarten Sie reifere OS-Daten?

Meine zweite Frage. Sie haben einen OS-Vorteil, der vom Hazard Ratio mit 0,032 sehr groß ist, der p-Wert wird mit 0,0426 gerade signifikant, und das 95-Prozent-Konfidenzintervall reißt die 1,0. Sie haben also ein breites Konfidenzintervall, und es ist gerade signifikant. Dann haben Sie eine Analyse gerechnet, die Sie aus dem IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen genommen haben. Es ist eine Art Anhebungsregel, worin Sie eine Bestätigung gesehen haben. Sie haben eine bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $p = 0,15$, wenn ich das richtig verstanden habe, die obere Grenze des Konfidenzintervalls ist dann bei 0,85, glaube ich. Könnten Sie ganz kurz ausführen – auch wenn es vom IQWiG noch nicht angesehen wurde –, warum Sie das gemacht haben, warum Sie diese Methodik an dieser Stelle eingesetzt haben, um sozusagen das knapp signifikante OS-Ergebnis zu bestätigen?

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

Frau Dr. Unnebrink (AbbVie): Der präspezifizierte Test hat, wie Sie richtig ausgeführt haben, einen Nachweis der Signifikanz erbracht. Auf Basis dieses Tests konnte man aber – das liegt in der Natur dieses Tests – keinen Schätzer für den Therapieeffekt angeben. Dafür haben wir dann ein ebenfalls präspezifiziertes statistisches Modell verwendet. Wie Sie richtig gesagt haben, enthält das Konfidenzintervall für diesen Schätzer knapp die 1. Deswegen haben wir gesagt, dass wir zusätzlich zu den primären präspezifizierten statistisch signifikanten Tests auch noch eine Verstärkung bringen wollten, warum das trotzdem ein relevantes und auch signifikantes Ergebnis ist. Das Arbeitspapier, das Sie eben erwähnt haben, das vom IQWiG herausgegeben wurde, erkennt an, dass, wenn man auf Teilpopulationen der Studie geht, sich die Power reduziert, die man zur Verfügung hat, sodass unter bestimmten Bedingungen eine Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 Prozent akzeptabel ist. Die Bedingungen dafür sind gerade, dass man in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis hat. Das haben wir ganz klar.

(Frau Dr. Müller: Sehr deutlich!)

– Genau. In der Gesamtpopulation haben wir einen sehr deutlichen Überlebenszeitvorteil. – Wir hätten, wie Sie richtig gesagt haben, wenn man auf den Schätzer mit dem Konfidenzintervall geht, knapp das Signifikanzniveau verfehlt. Wenn man dann zusätzlich noch einen gleichgerichteten Effekt in der

Nichtzielpopulation, also gerade in der Gegenpopulation, hat und einen nicht signifikanten Interaktionstest zwischen der Zielpopulation und der Nichtzielpopulation verwendet, so sind das Bedingungen, unter denen man das Signifikanzniveau vorübergehend auf 15 Prozent setzen kann, um dann noch einmal eine Verstärkung dieses Ergebnisses zu haben. Aber wichtig ist uns auch, dass wir in dem präspezifizierten statistischen Test klar die Signifikanz zeigen konnten.

Frau Dr. Müller: Genau das wollte ich wissen: auf welche Bedingungen abgestellt war und inwiefern sie hier erfüllt waren. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kaup, ergänzend.

Frau Kaup (AbbVie): Frau Müller, Sie hatten noch angesprochen, wie der weitere Verlauf der MURANO-Studie geplant ist. Das Studienende ist aktuell für 2023 geplant. Es wird neben dieser finalen Auswertung, die dann bevorsteht, im Verlauf sicher weitere Datenschnitte geben. Ich möchte aber auch betonen, dass in unserem Dossier die dargestellten Analysen aktuell auf einem sehr reifen Datenschnitt basieren mit drei Jahren Beobachtungszeit und damit die dargestellten Ergebnisse beispielsweise zum Gesamtüberleben, über das wir gerade gesprochen haben, auf eine valide Basis gestellt sind.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte noch einmal auf das Nebenwirkungsprofil zu sprechen kommen. Da interessiert mich insbesondere die Einschätzung der Kliniker. Das Tumorlyse-Syndrom scheint inzwischen ganz gut unter Kontrolle zu sein. Wir haben letztes Mal aber auch viel über Infektionen und Sekundärneoplasien gesprochen. Gerade in Kombination mit dem Antikörper könnte man erwarten, dass sich dieses Problem möglicherweise noch verschlimmert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Wenn man die beiden Therapiearme von MURANO vergleicht, so hat man den direkten Head-to-Head-Vergleich sehr schön. Da sieht es so aus, dass wir eine erhöhte Rate an Neutropenien Grad 3 und 4 im Venetoclax/Rituximab-Arm haben, ohne Zweifel. Interessanterweise übersetzt sich das nicht in eine erhöhte Rate an schweren Infektionen. Es ist vom Trend her eher umgekehrt, dass wir mehr schwere Infektionen im Bendamustin/Rituximab-Arm haben.

Der zweite interessante Vergleich innerhalb der MURANO-Studie ist: Sie können den Kombinationsteil, die initialen 6 Monate, mit den 18 Monaten Maintenance vergleichen, wo Venetoclax alleine gegeben wird. Da ist es so, dass die Rate an schweren Neutropenien in der Tat in der Monotherapiephase geringer ist. Auch hier ist es natürlich so, dass insgesamt sehr wenig Infektionen zu verzeichnen sind. Mit dem Nebenwirkungsprofil neben den Neutropenien können wir Hämatologen, glaube ich, gut umgehen. In Parenthese: Auch hier ist gelegentlich G-CSF zu verwenden. Das hatten wir in einer früheren Anhörung schon einmal diskutiert. – Es gibt sonst aus meiner Sicht des praktizierenden Hämatologen keine unüberwindbaren Probleme im Management. Wir haben keine schweren Blutungen, wir haben keine hohen Raten an Arrhythmien, Dinge, die wir von anderen Small Molecules in diesem Bereich kennen. Es ist eine vom Management, denke ich, sehr gut durchführbare Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, noch Fragen?

Herr Kuhn: Keine Nachfrage, nur noch eine ganz kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Dr. Tews, Sie hatten vorhin gesagt, Crossover sei in der Studie möglich gewesen. In der Studienpublikation im *New England Journal of Medicine* steht allerdings:

Crossover to treatment with venetoclax and rituximab after disease progression was not permitted ...

Können Sie das kurz aufklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tews.

Herr Dr. Tews (AbbVie): Das Amendment wurde erst letztes Jahr eingeführt. Deswegen ist das noch nicht inkludiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe noch eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mich überrascht die Myelotoxizität unter Bendamustin nicht. Das ist natürlich eine Substanz, die deutlich myelotoxisch ist. Von daher ist die Neutropenie darunter im klinischen Alltag keine Seltenheit. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil immer wieder die deutliche Reduktion der B-Symptomatik und anderer Dinge erwähnt wurde: Da muss ich sagen, das erkenne ich anhand der Daten, die uns vorlagen, nicht. Zudem war es so, dass zu einigen Dingen wie Lebensqualität, Symptomatik eine absolut unzureichende Rücklaufquote der Patienten vorlag. Von daher: Worauf basiert diese Aussage zur B-Symptomatik?

Damit Frau Müller nicht zu enttäuscht über die AkdÄ nach Hause geht, würde ich gern noch zu der ersten Fragestellung die Beurteilung der Monotherapie aus England vorlesen. Die wird wahrscheinlich bekannt sein. Das NICE hat eine unabhängige Evidenzgruppe beauftragt, sich diese drei einarmigen Studien anzusehen. Das Urteil war ganz klar: Mit Post-hoc-Subgruppenkombinationen und mit einer sehr heterogenen Patientenpopulation können diese Daten aus den einarmigen Studien natürlich keine gute Evidenz liefern. – Das heißt, Sie haben ganz eindeutig ein negatives Urteil hinsichtlich der Evidenz, die aus diesen einarmigen Studien hervorgegangen ist, gefällt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kaup.

Frau Kaup (AbbVie): Die B-Symptomatik ist ein Parameter, der in der Studiendokumentation so nicht vorab definiert war. Allerdings sind wir der Beratung durch den G-BA gefolgt, der die B-Symptomatik als patientenrelevanten Endpunkt für die CLL festlegt, sodass wir die kontinuierlich dokumentierte B-Symptomatik in der Studie entsprechend für das Dossier auswerten konnten. Da zeigt sich, dass sich die Zeit bis zum Wiederauftreten der B-Symptome – das sind Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, also für den Patienten sehr direkt spürbare und belastende Symptome – unter Venetoclax/Rituximab signifikant verlängert.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Können Sie vielleicht noch ergänzen, für wie viele Patienten dieser Studien Sie diese Daten haben?

Frau Kaup (AbbVie): Das habe ich leider gerade nicht vorliegen, können wir aber gerne noch nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen Sie dann Herrn Ludwig vorlegen, aber wenn Sie es uns vorlegen würden, wäre es auch gut. Er hat die Daten jetzt nachgefordert, aber wir machen uns das zu eigen. Wir sehen das sportlich. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich glaube, ich kann die Frage beantworten. Im Dossier steht: Zum Zeitpunkt des Screenings wurden bei 24 Patienten im Venetoclax-Arm und bei 22 Patienten im BR-Arm Symptome berichtet. - Das sind also etwas mehr als 30 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Fragen? – Keine. Wer möchte zusammenfassen? – Frau Drechsler, bitte.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Vielen Dank. – Wie wir gehört haben, ist für die Chemoimmuntherapiepopulation Bendamustin/Rituximab die zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit ist die MURANO-Studie geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten, für die Bendamustin/Rituximab die patientenindividuelle Therapie darstellt. Bendamustin/Rituximab ist für diese Patientenpopulation medizinisch begründet. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine andere Therapieoption vorzuziehen wäre. Zudem hat Bendamustin/Rituximab in den Leitlinien eine eindeutige Empfehlung und ist als Therapiestandard für vorbehandelte Patienten in der deutschen Versorgung etabliert.

Die Erfahrungen zu Venetoclax in der Praxis bestätigen die tiefe Wirksamkeit und die sichere Anwendung. Nebenwirkungen sind mit Standardmaßnahmen gut kontrollierbar.

Durch die neue Zulassung von Venetoclax mit Rituximab profitieren Patienten erstmals von einer chemotherapiefreien zielgerichteten Therapie. Zudem haben Patienten erstmals die Möglichkeit auf Therapiefreiheit.

Die Ergebnisse der MURANO-Studie eröffnen den Patienten bislang nicht dagewesene Vorteile und begründen den beträchtlichen Zusatznutzen für die Chemoimmuntherapiepopulation. Hervorzuheben sind insbesondere die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Therapie, die Verringerung des Risikos der B-Symptomatik, die für den Patienten sehr belastend ist, und der deutliche signifikante Vorteil im Gesamtüberleben. Das Risiko, zu versterben, ist um mehr als die Hälfte reduziert. Des Weiteren haben wir mit dem Gesamtüberleben ein sehr objektives Kriterium, das nicht verzerrt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank, dass Sie uns in jetzt mehr als einer Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu werten haben, was hier besprochen und protokolliert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 17.53 Uhr