

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 23. Juli 2019
von 10:00 Uhr bis 11:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Hartmann

Frau Dr. Kupas

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Hohnhorst

Frau Oehler

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

Herr Ackermann

Herr Dr. Müller-Löbnitz

Herr Dr. Ratsch

Frau Dr. Stache

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Teva GmbH:**

Frau Kersting

Frau Schulze

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg):**

Herr Dr. von Tresckow

Angemeldeter 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. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Brentuximab Vedotin, ein Orphan, hier neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 17. Juni 2019. Hierzu haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Takeda Pharma GmbH, bekommen, zum anderen von der DGHO, von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, dann von der Teva GmbH und von MSD Sharp & Dohme GmbH sowie vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Zunächst muss ich wieder Ihre Anwesenheit fürs Wortprotokoll feststellen. In diesem Zusammenhang weise ich sofort darauf hin, dass wir eben Wortprotokoll führen. Deshalb äußere ich die herzliche Bitte, Mikrofon zu benutzen und Namen zu nennen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Für Takeda müssten Herr Ackermann, Herr Dr. Müller-Löbnitz, Herr Dr. Ratsch und Frau Dr. Stache anwesend sein – jawohl –, dann für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Dr. von Tresckow für die Deutsche Hodgkin Studiengruppe – jawohl. Für Bristol Myers sind Frau Dr. Hartmann und Frau Dr. Kupas anwesend, für MSD Herr Hohnhorst und Frau Oehler, für Teva Frau Kersting und Frau Schulze, zudem Herr Rasch für den vfa. Damit ist die Anwesenheit festgestellt.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die seines Erachtens wesentlichen Punkte einzugehen, die aus seiner Sicht zur Dossierbewertung anzumerken sind. Dann würde mich insbesondere der Tatbestand interessieren, dass in der Studie ECHELON-1 mit dem FACIT-Dyspnoe 10 und der FACT/GOG-Ntx-Subskala weitere patientenberichtete Fragebögen eingesetzt worden sind, die auch in der Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft wurden. Allerdings fehlen hierzu die Auswertungen. Können Sie die Gründe für das Fehlen dieser Auswertungen vielleicht in Ihrem einleitenden Statement darstellen? – Die Fragen an die Kliniker würde ich anschließend formulieren.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Dr. Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bedanke mich für die Möglichkeit, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einige einleitende Worte zu Brentuximab sagen zu dürfen. Ich möchte Ihnen aber zunächst kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir heute hier sein. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Vanessa Stache; sie ist als Medical Advisor bei Takeda für die Lymphomkrankungen zuständig. Zu meiner Linken sitzt Herr Peter Ackermann; er ist Gesundheitsökonom und hat als HTA-Manager maßgeblich die Erstellung des Dossiers verantwortet. Ganz links sitzt Herr Dr. Christoph Müller-Löbnitz; er ist Arzt und hat mit Unterstützung unserer Biostatistik die Analysen und Auswertungen für das vorliegende Dossier betreut. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch; ich leite den Bereich Market Access im Geschäftsbereich Onkologie bei Takeda.

Heute sprechen wir über das fünfte Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin mit der Zulassung für erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+-positivem Hodgkin-Lymphom im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD). Damit wurde seit Jahrzehnten wieder ein Wirkstoff in der Erstlinienbehandlung des Hodgkin-Lymphoms zugelassen, und somit durchläuft auch erstmalig ein Wirkstoff in dieser Indikation die frühe Nutzenbewertung.

Die Zulassung basiert auf der randomisierten, direkt vergleichenden Phase-III-Studie ECHELON-1 mit 846 Patienten im Stadium IV. Als primärer Endpunkt war das modifizierte progressionsfreie Überleben

definiert, welches das Therapieversagen bzw. den Therapieerfolg repräsentiert. Als Vergleichstherapie diente die Chemotherapie-Kombination ABVD, gegenüber der sich für Patienten im Stadium IV eine bisher in dieser Therapiesituation nicht erreichte Wirksamkeit zeigte. So wurden die Zahl der Todesfälle und das Risiko zu versterben nahezu halbiert – die Hazard Ratio betrug 0,507 –, und das Risiko für ein Therapieversagen reduzierte sich um nahezu 30 Prozent bei einem Hazard Ratio von 0,711.

Die Erstlinienbehandlung des Hodgkin-Lymphoms verfolgt das erklärte Therapieziel der Heilung. Damit einhergehend möchte ich für dieses Verfahren auf zwei Besonderheiten bzw. Fragestellungen hinweisen, die ein kuratives Setting grundlegend von palliativen Settings unterscheiden. Das sind der Nachweis der Heilung und der Zeitpunkt, an dem Risiko und Nutzen einer kurativen Therapie bilanziert werden sollten.

Wie gerade erwähnt, bedeutet Therapieerfolg die anschließende Heilung. Wie lässt sich Heilung im Studienkontext definieren und nachweisen? Die Heilungschancen von Patienten mit einer Neudiagnose Hodgkin-Lymphom in fortgeschrittenen Stadien sind bereits hoch; jedoch sterben nach wie vor Patienten an ihrer Erkrankung. Zudem limitiert das Bleomycin, das in den in Deutschland verwendeten Chemotherapie-Kombinationen ABVD und BEACOPP enthalten ist, deren Einsatz. Die Studie ECHELON-1 ist angetreten, die Heilungschancen durch das ABVD-Regime weiter zu verbessern. Indem das lungentoxische Bleomycin durch Brentuximab Vedotin ersetzt wird, wird die Therapie einerseits effektiver und eröffnet andererseits eine effektivere Behandlung von Patienten, die für Bleomycin ungeeignet sind.

Gelingt in der entscheidenden Erstlinientherapie die Heilung nicht, so sinken die Heilungschancen drastisch. Patienten, die einmal rezidiert sind, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, weitere Rezidive zu erleiden. Wie vom G-BA in der Nutzenbewertung festgestellt, sind Rezidive bei einem potenziell kurativen Therapieansatz patientenrelevant. Diesem Hinweis folgend, haben wir im Rahmen der Stellungnahme drei Analysen zum Endpunkt Rezidive präsentiert, die alle einen statistisch signifikanten Vorteil von Brentuximab Vedotin plus AVD aufzeigen und die Ergebnisse im Gesamtüberleben bestätigen.

Mit Brentuximab Vedotin plus AVD ergibt sich eine statistisch signifikant geringere Rezidivrate im Vergleich zu ABVD; das relative Risiko beträgt 0,65, der p-Wert 0,021. Das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit vollständiger Remission ist mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant verlängert; die Hazard Ratio betrug 0,643 und der p-Wert 0,031. Die Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit vollständiger Remission am Ende der Erstlinientherapie ist mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikant verlängert: Hazard Ratio 0,554, p-Wert 0,046.

Das Risiko für einen Rückfall und somit auch Todesfall nach Komplettremission ist innerhalb des ersten Jahres nach Therapie besonders groß und von prognostischer Bedeutung. Mit einer Nachverfolgung von mehr als 90 Prozent der Patienten von mindestens zwölf Monaten und einer medianen Nachbeobachtung von 22 Monaten nach Therapieende können die Ergebnisse valide interpretiert werden. Die beobachteten Effekte bei den Rezidiven bestätigen die Aussagekraft des Gesamtüberlebensvorteils, der somit auf der Erhöhung der Heilungschancen von mehr Patienten unter der Brentuximab-Vedotin-Kombinationstherapie als unter der ABVD-Vergleichstherapie beruht.

Die zweite Besonderheit des Verfahrens betrifft Symptomatik und Lebensqualität. Diese sollten sich bei Therapieerfolg gegenüber dem Ausgangswert deutlich verbessern. Welcher Zeitpunkt ist nun maßgeblich, um anhand dieser beiden Kategorien einen Zusatznutzen abzuleiten?

In einer palliativen Situation ist aufgrund der fortschreitenden Erkrankung eine stetige Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der therapie- und erkrankungsbedingten Symptomatik zu erwarten. In einem solchen Setting sind Verschlechterungen normalerweise irreversibel und damit

alle Zeitpunkte gleichermaßen relevant. Anders stellt es sich bei einer kurativen Behandlung mit einem begrenzten Behandlungszeitraum dar, so wie es in der Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms der Fall ist. Hierbei kommt der Lebensqualität nach Abschluss der Therapie eine weitaus größere Bedeutung zu als derjenigen während der Therapie.

Die Verbesserung der Lebensqualität und der Rückgang der Symptomatik nach Abschluss der Behandlung sind Erfolge der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und das Resultat einer potenziellen Heilung. Der Zeitpunkt neun Monate nach End of Treatment stellt für die Bewertung der Lebensqualität und der Symptomatik aus unserer Sicht den einzigen patientenrelevanten Zeitpunkt dar, der aufgrund ausreichender Rücklaufquoten herangezogen werden kann. Die beobachteten Effekte weisen zu diesem Zeitpunkt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mehr auf. Die beobachteten Beeinträchtigungen der Lebensqualität während der Therapie und zum Zeitpunkt End of Treatment stellen nur einen vorübergehenden Schaden dar, der aufgrund der höheren Heilungschancen mit Brentuximab Vedotin plus AVD weitaus niedriger zu bewerten ist.

Die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie zeigen, dass sich Symptome und Lebensqualität unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin plus AVD nur vorübergehend verschlechterten und keine anhaltenden Beeinträchtigungen auftraten. Unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führten, waren sogar signifikant seltener als im Vergleichsarm, wohingegen im Vergleichsarm irreversible und fatal verlaufende Lungentoxizität auftrat.

In Anbetracht der hohen Heilungschancen sind viele Hodgkin-Lymphom-Patienten bereit, für eine effektivere Therapie vorübergehende Beeinträchtigungen in Kauf zu nehmen. Entscheidend ist für die Patienten die Situation nach Abschluss der Behandlung, und das bedeutet, mit Brentuximab Vedotin plus AVD mit einer höheren Wahrscheinlichkeit geheilt zu sein.

Bezüglich der von Ihnen erwähnten Fragebögen würde ich im Anschluss gerne das Wort an meinen Kollegen übergeben. Ich bedanke mich erst einmal für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch. – Wer macht weiter? – Ja, bitte schön, Herr Ackermann.

Herr Ackermann (Takeda): Die Fragebögen FACIT und FACT wurden aufgrund der fehlenden Validität nicht im Anwendungsgebiet für Patienten im Stadium IV dargestellt. Jedoch wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation im Rahmen des Clinical Study Reports im Modul V eingereicht. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 12. Juli 2017 wurde darauf hingewiesen, dass keine Informationen zur Änderungssensitivität und MID identifiziert werden konnten. Dies hat sich seit dem Beratungsgespräch nicht geändert. Es wurden keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu MID und Änderungssensitivität identifiziert. Daher war aus Sicht von Takeda eine sinnvolle Darstellung nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann stelle ich meine erste Frage an die DGHO. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ein bisschen Kritik eingebracht, bezogen auf den Kontroll-Arm und den dort eingesetzten Behandlungsstandard. Daraus leite ich die Frage ab, wie Sie den Stellenwert von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin im Vergleich zu den weiteren vorhandenen Therapieoptionen in der Erstlinie des Hodgkin-Lymphoms einschätzen, insbesondere vor dem Hintergrund der sich gezeigt habenden therapieassoziierten Akut- und Langzeitnebenwirkungen und der Rezidivraten.

Generell wären wir sehr daran interessiert, von Ihnen auch etwas darüber zu hören, wie die Heilungschancen der Patienten in der rezidierten Therapiesituation mit den vorhandenen Behandlungsalternativen aussehen. – Wer möchte sich dazu äußern, Herr Wörmann oder Herr von Tresckow? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange an und würde dann an die Hodgkin-Lymphom-Studien-gruppe übergeben. – Vielen Dank für die höfliche Formulierung, dass wir „ein bisschen“ Kritik geäußert haben; dann ist das zu höflich herübergekommen. Wir finden in der Tat, dass es eine außerordentliche – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, es ist nicht zu höflich herübergekommen. Ich wollte es nur höflicher ausdrücken.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir halten es für außerordentlich problematisch, solche Studien durchzuführen, bei denen das Risiko besteht, dass aufgrund eines unterwertigen Vergleichsarms eine neue Substanz gut aussieht, die vielleicht nicht besser ist als das, was wir jetzt schon haben. Es ist eine interessante Strategie; das passt leider zu dem, was wir nachher heute bei Emicizumab diskutieren. Insofern ist es nett von Ihnen, dass Sie das inhaltlich hier zusammengepackt haben.

Wir finden es wirklich schwierig, wenn Standards in Deutschland nicht in den Studien abgebildet werden. ABVD oder AVD ist in Deutschland nicht der Standard für Patienten im Stadium IV, die eine intensivere Therapie tolerieren können. Ganz wesentlich aufgrund der deutschen Daten der deutschen Studiengruppe ist ein anderer Standard mit sehr hohen Heilungsraten etabliert worden. Das ist das BEACOPP_{eskaliert}, und das möchten wir auch nicht unterlaufen. Das heißt, wenn man Brentuximab Vedotin in Deutschland in dieser Gruppe von Patienten etablieren müsste, dann würde man BEACOPP plus BV – Brentuximab Vedotin – gegen BEACOPP_{eskaliert} vergleichen müssen und hoffen, dass man dann vielleicht auf 100 Prozent Heilungschance kommt.

Aber dass wir hier grundsätzlich das Risiko eingehen, dass Patienten eine nach unserem Standard unterwertige Therapie bekommen und dann ein neues Präparat dazu erhalten, um das zu kompensieren, ist eine interessante Strategie, allerdings nicht evidenzbasiert. Es ist ein Problem des Verfahrens hier. Wenn das Präparat nicht einen Orphan-Drug-Status hätte, dann hätten Sie eine zVT festlegen müssen, die in Deutschland für die fitten Patienten BEACOPP_{eskaliert} hätte heißen müssen. Dann wäre natürlich kein Zusatznutzen herausgekommen; das wäre aber auch das, wie wir das heute erleben würden. Das heißt, in unseren Algorithmen kommt die ABVD oder AVD-plus-Brentuximab-Vedotin-Therapie nicht vor.

Dabei machen wir eine Ausnahme: BEACOPP_{eskaliert} ist giftig, hochtoxisch, und das setzt voraus, dass es in Institutionen gemacht wird, die entsprechend die supportive Therapie leisten können, damit Patienten, wenn sie dann Komplikationen haben, aber vor allem Neutropenien, kurzfristig behandelt werden und nicht eine erhöhte Mortalität entsteht. Das kann in einem Umfeld passieren, wo dies nicht geleistet wird. Deswegen gibt es sicherlich Länder auf der Welt, die nicht BEACOPP_{eskaliert} als Standard definieren, auch deshalb, weil sie die supportive Therapie in diesem Umfang für BEACOPP_{eskaliert} nicht leisten können.

Das hat der pharmazeutische Unternehmer schon aufgenommen, indem er ja auch gar nicht den Zusatznutzen für eine Gesamtentität fordert, sondern nur für die Patienten über 60, die für eine BEACOPP_{eskaliert}-Therapie nicht geeignet sind. Ja, hier ist AVD plus Brentuximab Vedotin eine Alternative. Al-

lerdings gibt es, wenn wir die Daten richtig interpretieren, hier in dieser kleinen Gruppe keinen Überlebensvorteil für Brentuximab Vedotin. Das heißt, auch das, was dann möglich wäre, ist dort ebenfalls nicht abgebildet. Diese Kritik haben wir ziemlich deutlich geäußert.

Die Beantwortung der Frage, was wir sonst heute bei dem Hodgkin leisten können, würde ich gerne an Herrn von Tresckow geben.

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

Herr Dr. von Tresckow (GHSg): Wie schon gesagt, BEACOPP_{eskaliert} ist Standard in Deutschland, sodass wir hier gar nicht beurteilen können, wie gut A+AVD im hypothetischen Vergleich abschneiden würde, weil hier eben kein adäquater Standardarm zur Verfügung steht, wie Herr Wörmann schon sagte. Dem ist jetzt eigentlich nicht viel hinzuzufügen.

Ich möchte aber noch auf Ihre zweite Frage antworten. Sie hatten gefragt, wie heute der Stand in der Zweitlinientherapie ist. Da muss man sagen, dass bei jungen, Hochdosis-Chemotherapie-fähigen Patienten ungefähr 50 bis 60 Prozent der Patienten geheilt werden können. Diejenigen, bei denen das nicht gelingt, haben auch heute, in 2019, in der Regel eine palliative Prognose. Das heißt also, dass bei den jungen Patienten ungefähr 50 Prozent derer, die rezidivieren, im Endeffekt dann auch an der Erkrankung sterben. Bei den älteren Patienten sieht es noch etwas schlechter aus. Sie sind ja in den allermeisten Fällen nicht der Hochdosis-Chemotherapie zuzuführen. Wenn sie rezidivieren, dann ist die Prognose in der Langzeit in den meisten Fällen palliativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU etwas zur Kritik sagen? – Ja, Frau Stache bitte, dann Herr Kuhn.

Frau Dr. Stache (Takeda): Die Studie war als globale Studie geplant und ist auch als globale Studie durchgeführt worden; deswegen kommt der Vergleichsarm ABVD zustande. Wir stimmen aber damit überein, dass das in den deutschen Leitlinien anders abgebildet wird als in vielen anderen Ländern, auch anders als in vielen europäischen Ländern, und dass für die unter 60-Jährigen eskaliertes BEACOPP für Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Standard ist. – Damit würde ich an meinen Kollegen Herrn Ratsch übergeben.

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

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gerne nochmals etwas zu den Versorgungsanteilen und zur Zielpopulation sagen. Verfahrenstechnisch berufen wir uns hier auf die gesamte Studie, das heißt, alle Patienten in der ITT, und für diese Studie haben wir – das ist hier vielleicht gerade eben falsch herübergekommen – sehr wohl einen geringen Zusatznutzen proklamiert, das heißt, für die gesamte Studie.

Die Darstellung der Patienten über 60 Jahre bildet den Versorgungsanteil ab, den wir erwarten. Wir sehen also und erwarten keinen Einsatz der neuen Kombination AVD plus Brentuximab bei den Patienten, die für BEACOPP geeignet sind; da stimmen wir also mit den Fachgesellschaften absolut überein. Wir sehen aber den Einsatz bei Patienten, die heute ABVD bekommen könnten, allerdings sicherlich nicht bei allen – es wird weiterhin eine Patienten-Arzt-individuelle Therapieentscheidung bleiben –, sehen aber auch die Notwendigkeit, Patienten eine Therapieoption zur Verfügung zu stellen, die Bleomycin-frei ist und effektiver für Patienten, die weder für BEACOPP noch für ABVD geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Ich wollte hier noch kurz etwas zu den Ergebnissen für die älteren Patienten sagen. Es ist richtig, dass bei den älteren Patienten die Ergebnisse nicht statistisch signifikant zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD waren. Aber es gab beim Gesamtüberleben auch ein Hazard Ratio, das deutlich zugunsten von Brentuximab Vedotin ausfiel. Das heißt, der Effekt war mit der Gesamtpopulation vergleichbar. Allerdings war er nicht statistisch signifikant, weil es sich um eine relativ kleine Subgruppe handelte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und Frau Müller. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich habe eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das, was Sie gerade gesagt haben, kommt mir doch ein wenig widersprüchlich vor. Sie sagen zwar, Sie gingen im deutschen Versorgungsalltag nicht davon aus, dass Patienten, die für BEACOPP_{eskaliert} infrage kommen, mit A+AVD, also mit Ihrem Produkt, behandelt werden; aber gleichzeitig reklamieren Sie trotzdem auch für diejenigen Patienten, die für BEACOPP_{eskaliert} infrage kommen, einen geringen Zusatznutzen. Auf welcher Basis, medizinisch betrachtet, reklamieren Sie dann diesen geringen Zusatznutzen?

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

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich glaube, wir müssen die Studie noch einmal in den globalen Kontext setzen. Im globalen Kontext ist ABVD sicherlich die am meisten verwendete Chemotherapie-Kombination in der Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms. Das gilt auch für Europa, auch für Länder, die einen relativ guten Versorgungsstandard haben. In Deutschland ist das, wie wir jetzt hier schon ausführlich dargestellt haben, anders.

Die Studie ist aber nicht gepowert, um Ergebnisse in kleinen Subgruppen zu zeigen, also auch nicht für Patienten über 60 Jahre, die in dieser Studie nur 14 Prozent ausgemacht haben. Dementsprechend haben wir uns nicht auf diese Subgruppenanalyse begeben können, um von hier für diese Patienten einen Zusatznutzen abzuleiten. Deswegen berufen wir uns darauf, den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation hier im Rahmen des Verfahrens zu claimen.

Herr Kuhn: Das hat meine Frage nicht beantwortet. Meine Frage bezog sich auf die jüngeren Patienten, die hier – das haben wir ja gerade gehört – mit BEACOPP_{eskaliert} behandelt würden und für die Sie in Ihrem Dossier einen Zusatznutzen reklamieren. Auf welcher Basis reklamieren Sie diesen Zusatznutzen? Welche klinischen Ergebnisse bestätigen, dass A+AVD einen Vorteil hat, der einen Zusatznutzen für diese Patienten rechtfertigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Der Effekt des Überlebens in der Gesamtpopulation, in der Population ITT Stadium IV, rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Jetzt habe ich Frau Müller, Frau Jacobs und Herrn Eyding. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch zunächst fast methodische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage ist: Es handelt sich ja in der Studie mit 3 und 6 Prozent Todesfällen doch um relativ wenig Todesfälle. Ich spreche jetzt bewusst nicht von unreifen Daten, weil die Nachbeobachtungszeit mit knapp unter zwei Jahren nicht so kurz war; aber es sind relativ wenige Todesfälle. Deshalb

ist meine Frage: Wann ungefähr erwarten Sie reifere Daten zum Gesamtüberleben aus der ECHOLON-1-Studie?

Meine zweite Frage bezieht sich auf Folgendes: Sie haben den Endpunkt DFS so operationalisiert, dass Sie den lymphombedingten Tod und nicht die Todesfälle insgesamt herangezogen haben, wenn ich das richtig verstanden habe. Vielleicht könnten Sie dazu noch ausführen, weil das eine etwas ungewöhnliche Operationalisierung ist, ob Sie das hier für geeignet halten.

Meine dritte methodische Frage bezieht sich auf die Lebensqualitäts- und Morbiditätsdaten, wo sich ja zum Zeitpunkt „End of Treatment“ Nachteile und zum späteren Zeitpunkt in zwei Skalen Vorteile gezeigt haben, neun Monate später. Hier haben wir die Mittelwertdifferenzen bei EORTC QLQ-C30. Da möchte ich einfach noch einmal von Ihnen hören – ich glaube, Sie haben Hedges' g mit der Stellungnahme nachgereicht –, inwiefern Sie hier die Mittelwertdifferenzen für eine geeignete Operationalisierung halten. Die Problematik ist ja, dass in Hedges' g nur sehr große Unterschiede reißen. Dazu würde ich auch gern noch einmal etwas hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ackermann, bitte.

Herr Ackermann (Takeda): Eine weitere OS-Analyse und die finale OS-Analyse ist nach 112 Todesfällen geplant. Diese erfolgt vier bis fünf Jahre nach dem letzten Einschluss des Patienten. Wir haben gesehen, dass die Eventrate verlangsamt ist und wir mit einem finalen Datenschnitt nicht vor dem vierten Quartal 2021 rechnen können. Leider können wir in diesem Rahmen keinen genauen Zeitpunkt nennen.

Frau Dr. Müller: Das wären dann auch nur ungefähr 10 Prozent, insgesamt, also in beiden Armen, 112 Ereignisse von der Gesamtstudie. Ist das richtig?

Herr Ackermann (Takeda): Korrekt.

Frau Dr. Müller: Das hängt mit der guten Prognose zusammen, aha.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Löbnitz für den Rest.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Ich will jetzt zum Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ Stellung nehmen. Wir haben das ursprünglich im Dossier so operationalisiert, wie das von der Studienmethodik vorgesehen war. Da war eben der lymphombedingte Tod vorgegeben, und das wollten wir auch ursprünglich nicht ändern. Wir haben dann anhand Ihrer Nutzenbewertung gesehen, dass Sie das gerne etwas anders hätten, und zwar alle Todesfälle. Diese Analyse haben wir dann durchgeführt und mit der Stellungnahme eingereicht. Die Ergebnisse haben sich dadurch nicht wesentlich verändert; sie sind vergleichbar.

Der nächste Punkt sind die Lebensqualitätsfragebögen. Die Analyse der Lebensqualitätsfragebögen war eine gewisse Herausforderung; denn wir haben überlegt, da zum Beispiel MID-Analysen zu machen als Zeit bis zur Verschlechterung. Das hätte man machen können; das hätte aber nicht abgebildet, dass in fast allen Parametern nach Therapieende eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowohl im Vergleich zu der Zeit unter der Therapie als auch zum Ausgangswert, also vor Therapie, stattfand, was ja wiederum eine Konsequenz der Heilung darstellt. Das hätte man damit nicht darstellen können; deswegen haben wir es nicht gemacht.

Wir haben in anderen Verfahren gesehen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung vor allen Dingen dann relevant war, wenn es eine palliative Situation war und sich eine kontinuierliche Verschlechterung zeigen ließ. Dann wurde immer auch kritisiert, dass dann, wenn der Patient sich zwischendurch wieder bessern kann, die Zeit bis zur Verschlechterung nicht relevant war.

(Frau Dr. Müller: Genau!)

Deswegen haben wir uns entschlossen, deskriptiv darzustellen, wie das verlaufen ist, und das halten wir für transparent und offen. Was allerdings am Ende gefehlt hat, waren die Hedges' g; die haben wir dann im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

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

Frau Dr. Müller: Gut. Sie haben das jetzt damit begründet, dass ein späterer Zeitpunkt da nicht berücksichtigt wird oder nicht in dem Maße einfließt. Das ist sicherlich richtig. Aber würden Sie mir zustimmen, dass eigentlich für die EORTC-QLQ-C30-Bögen eine Time-to-Event-Auswertung doch ein übliches Vorgehen ist? Wäre es nicht eventuell möglich gewesen, beides vorzulegen, also sowohl die Time-to-Event-Auswertung, wie Sie sagen, beim dritten Event erstmals, was ja auch für den Patienten wichtig ist, als auch Auswertungen, die nun den Verlauf lange nach Therapieende abbilden? Wir waren also etwas überrascht über diese Auswertungsstrategie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Für uns war ein wichtiger Punkt, der auch zu diskutieren ist: Welcher Zeitpunkt ist für die finale Beurteilung der Lebensqualität relevant? Im Gegensatz zu anderen onkologischen Therapien handelt es sich ja hier um keine Therapie, die quasi bis zur Progression oder lebenslang geführt wird, sondern es handelt sich um eine überschaubare Spanne, und anschließend ist die Therapie auch wirklich zu Ende. Wenn es gut geht – das ist ja bei vielen Patienten auch so passiert –, dann ist der Patient geheilt. Danach ist die Lebensqualität dann ganz normal. Für uns war entscheidend, zu zeigen, dass als Effekt der Heilung hinterher eine sehr gute Lebensqualität stand. Dass der Patient natürlich während der Therapie gewisse Lebensqualitätseinschränkungen hat, ist ja bei vielen onkologischen Therapien der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Na gut, dann werde ich mich jetzt noch mal an die Fachgesellschaften wenden, wie sie diese Auswertungsmethodik und auch die Relevanz von Nebenwirkungen unter der Therapie bei Hodgkin-Patienten im Vergleich zu der Lebensqualität und Morbidität neun Monate nach Therapieende einschätzen: Ist es relevant für die Patienten, wie es ihnen während dieser bekannterweise sehr nebenwirkungsreichen und heftigen Therapie geht, oder würden Sie primär den Zeitpunkt ein paar Monate nach Therapieende betrachten?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir stimmen Ihnen zu und können die Kritik gut nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Jacobs, Herrn Eyding und Herrn Kuhn.

Frau Dr. Jacobs: Wir haben zwei Fragen zu den nachgereichten Daten. Die erste Frage bezieht sich noch einmal auf den EORTC QLQ-C30. Wir haben uns die Hedges'-g-Auswertungen und die dazugehörigen Analysen mit dem linearen gemischten Modell angesehen. Dabei ist uns aufgefallen, dass das Modell, das für die Analysen für die Stellungnahme verwendet wurde, sich von den Auswertungen, die mit dem Dossier eingereicht wurden, etwas unterscheidet. Das können Sie auch in den Ergebnissen zu den Least Square Mean Differences sehen. Können Sie kurz erläutern, worin die Unterschiede bestehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Müller-Löbnitz, Sie müssen.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Die Unterschiede liegen vor; das ist uns auch aufgefallen. Da wurde ein etwas anderes Modell verwendet, und zwar wurden in den ursprünglichen Auswertungen alle Zeitpunkte als Einflussfaktoren verwendet, während in den in der Stellungnahme präsentierten Analysen nur die Zeitpunkte EoT und neun Monate nach EoT als Einflussfaktoren verwendet wurden. Dadurch kommt es zu kleineren Abweichungen im hinteren Kommabereich. Das haben wir auch gesehen, aber das halten wir jetzt nicht für relevant. Dadurch entsteht auch keine neue Aussage. Aber das ist passiert, das stimmt.

Frau Dr. Jacobs: Ja, danke; dann haben wir das richtig verstanden. Das bedeutet einfach nur auch, dass Ihre nachgereichten Hedges'-g-Werte nicht unbedingt zu den Effektschätzern passen, die Sie mit dem Dossier eingereicht haben. Aber Sie haben ja auch die Effektschätzer mit dem neuen Modell nachgereicht. Okay.

Dann habe ich noch eine Verständnisfrage zu den Folgetherapien. Sie haben in Tabelle 5 der Stellungnahme die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Folgetherapie und die Angaben zur Art der Folgetherapien präsentiert. Wir haben die Frage, ob sich die Art der Folgetherapien auf die erste Folgetherapie bezieht oder ob alle Folgetherapien in Tabelle 8 abgebildet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Wir haben eine Tabelle eingereicht, in der alle Folgetherapien enthalten sind. Deswegen ist auch die Gesamtzahl der Therapien höher als die Zahl der Patienten. Wir haben eine zweite Tabelle mit der zweiten Folgetherapie eingereicht. Darin stimmt dann die Zahl der Folgetherapien mit der Zahl der Patienten überein, weil jeder Patient nur eine zweite Folgetherapie kriegen konnte; das ist klar. Aber in dem ersten Tableau sind alle Folgetherapien aufgeführt. Deswegen konnte ein Patient da mehrmals erscheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jacobs.

Frau Dr. Jacobs: Also, verstehe ich das richtig? In Tabelle 8 sind jegliche Folgetherapien, erste, zweite, dritte, wie auch immer,

(Herr Dr. Müller-Löbnitz [Takeda]: Ja!)

Aufgelistet, in Tabelle 9 nur die zweite Folgetherapie. Gab es auch dritte Folgetherapien?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Genau, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Eyding und dann Herr Kuhn.

Herr Eyding: Ich habe ebenfalls drei Fragen. Im Anschluss beginne ich erst einmal mit den Symptom Lebensqualität. Ich kann ja verstehen, dass man sagt, in der kurativen Situation kommt es am Ende darauf an, was sozusagen in der kurativen Phase passiert. Aber da kann man natürlich die negativen Effekte während der Behandlung nicht unter den Tisch fallen lassen. Eine Möglichkeit, das zu adressieren, bestünde ja darin, irgendeine Art von Nettoauswertung über die Zeit zu machen, also eine AUC oder ein MMRM. Gibt es solche Daten? Das hätte auch den Vorteil, dass man sozusagen die Beobachtungsdauer explizit mit einbezieht und bei längerer Beobachtungsdauer sowie Nivellierung über die Zeit und das entsprechend längere Überleben auch sehen würde, wie sich das insgesamt verhält. Gibt es solche Auswertungen?

Herr Ackermann (Takeda): Solche Auswertungen wurden leider nicht gemacht.

Herr Eyding: Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht haben wir uns zur Lebensqualität zu kurz geäußert. Es gibt ja gerade von der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe inzwischen Auswertungen zur Lebensqualität dieser Patienten über zehn und 15 Jahre; das ist ein Riesenthema, grundsätzlich. Wir haben unter anderem festgestellt, dass bei den Patienten, die BEACOPP_{eskalier} bekommen haben, nach zehn, 15 Jahren soziale, unter anderem finanzielle Probleme bei den jüngeren Patienten im Vordergrund stehen, weil sie gegenüber anderen, die einen Beruf oder Ausbildung/Studium machen, schlechter gestellt sind und hinterher deutlich schlechter gestellt sind.

Insofern wäre durchaus auch Raum für eine Therapie, die vielleicht weniger aggressiv wäre, die also initial hohe Wirksamkeit, aber langfristig weniger Nebenwirkungen hätte. Insofern ist das ein großes Thema, ebenso die Fertilitätsbeeinträchtigung, die aktuell gerade diskutiert wird. Unter aggressiver Chemotherapie BEACOPP_{eskalier} ist das fast die Regel, ein großes Thema. Denkbar ist, dass eine weniger aggressive Therapie das nicht bewirken würde. Insofern sehen wir durchaus Raum für weniger aggressive Therapien, auch für eine Deeskalation dieser Strategie. Sie haben es mitbekommen: Im Rahmen der Hodgkin-Studiengruppe ist das PET-adaptierte Design inzwischen etabliert worden, so dass man weniger Kurse braucht, nicht mehr acht oder sechs Kurse, sondern vielleicht bei denjenigen die gut ansprechen, nur vier, auch um die Langzeittoxizität zu senken.

Grundsätzlich: Ich glaube, die Fragen, die hier von beiden Seiten kommen, sind absolut relevant. Natürlich wäre das potenziell auch ein langfristiges Studienziel, bei Äquieffektivität weniger Langzeitnebenwirkungen zu haben und gerade jüngere Patienten langfristig besserzustellen. Insofern glaube ich, dass die Fragen absolut und hoch relevant sind.

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

Herr Eyding: Jetzt sehen wir im Trend, wenn man es zusammenfasst, tendenziell eher noch negative Ergebnisse, was sich möglicherweise mit längerer Nachbeobachtung noch weiter ausnivelliert. Aber wir haben eben die negativen Effekte in der Behandlungsphase und keinen wesentlichen Unterschied in der Nachbeobachtungszeit, die wir bis jetzt haben. Insofern wäre das tatsächlich interessant.

Dann habe ich eine Frage zum mPFS, also zu dem primären Endpunkt der Studie. Sie haben ja, wenn ich das richtig verstanden habe, die Patienten, die einen Wechsel der Frontline-Therapie während der Frontline-Therapie bekommen haben, nicht als Therapieversagen oder als Event für diesen Endpunkt

gewertet. Erste Frage: Warum ist das so, ist das nicht auch ein Therapieversagen? Die zweite Frage dazu: Was ist damit passiert, sind die Patienten unter Risiko geblieben, oder sind die zensiert worden?

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

Herr Ackermann (Takeda): Die Patienten, die nach Zyklus 2 auf eine mögliche Alternativtherapie umgestiegen sind, wurden weiterverfolgt. Sie wurden nicht zensiert, sie wurden auch nicht als Event gewertet.

Herr Eyding: Okay, danke. – Dann noch eine Frage zu der Interimsanalyse. Sie haben ja dieses ursprüngliche Patientenkollektiv von 1.040 auf 1.240 Patienten erhöht. Dazu, wie das passiert ist, wird wenig gesagt; zumindest habe ich es nicht gefunden. Es wird davon gesprochen, es sei nicht aus Studieninformationen abgeleitet worden, die Fallzahlen zu erhöhen, sondern aus externen Informationen, sodass das insgesamt relativ unkritisch gesehen werde. Welche externen Informationen waren das?

Außerdem wird davon gesprochen, dass Sie natürlich, weil es eine Interimsanalyse ist, eine alpha-spending function eingesetzt haben; aber es wird nirgendwo berichtet, wie die Alpha-Fehler eigentlich gesetzt worden sind. Worauf haben Sie bei dieser Interimsanalyse für OS eigentlich getestet? Geschah das auf Überlegenheit oder auf Nichtüberlegenheit? Wie sehen denn die Alpha-Fehler aus? Was wäre denn signifikant gewesen bei dieser Interimsanalyse, und was ist der finale p-Wert, den Sie nominal bei der finalen Analyse erreichen müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das machen? – Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Wenn Sie jetzt sagen, dass Sie all diese notwendigen Informationen nicht in den Unterlagen gefunden haben, wo ich sie ebenfalls erwartet hätte und worauf ich mich auch verlassen habe, dann können wir probieren, das nachzureichen. Mit „probieren“ meine ich: Wir von unserer Seite werden unser Bestes geben, müssen aber mit der globalen Biostatistik darüber sprechen. Wir können das alles nachreichen.

Ich sehe hier an dieser Stelle allerdings auch keinen Grund zur Sorge. Ich kann mir nicht vorstellen, dass hier substanzielle entscheidende Fehler gemacht worden sind, da die Substanz bei der FDA und der EMA ja zur Zulassung gekommen sind. Ich gehe davon aus, dass das entsprechend auch dort geprüft wurde.

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

(Frau Dr. Müller: Dazu habe ich eine kleine Nachfrage!)

– Ja, gut, dann würde ich Sie vorlassen, bevor dann Herr Kuhn kommt.

(Zuruf von Frau Dr. Müller)

– Ja, gut, dann lässt Herr Kuhn Sie noch vor. Dann stellen Sie die zwei Fragen, und anschließend kommt Herr Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur noch mal eine Frage zu dem, was eben von Herrn Eyding angesprochen wurde, zu den Bedingungen der alpha-spending function und dazu, wie Sie das gerechnet haben. Da geht es ja um multiples Testen, um die Frage, dass man sozusagen eine Alpha-Korrektur für multiples Testen vornimmt. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vom Grundsatz verstehe ich die Frage schon. Weil aber die Detailinformationen nicht da sind – Es wird dann natürlich zuerst – aber ich glaube, das steht auch wirklich überall drin – auf mPFS getestet, danach auf OS, und zur finalen Analyse wird nur noch für OS getestet.

Frau Dr. Müller: Okay, gut. Dabei geht es darum, ob man powert; aber Ihr primärer Endpunkt war ja das mPFS, nicht das Overall Survival.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Mit dem mPFS wurde auch die Fallzahlberechnung gemacht. Das ist das, was ich aus den Unterlagen ersehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann dazu noch mal Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich finde das ja bezüglich der OS-Daten durchaus nicht ganz irrelevant; denn, wenn ich das richtig sehe, ist die Ereigniszahl durch diese Interimsanalyse nicht verändert worden, weil das ja offensichtlich von extern gekommen ist. Sie können jetzt auch nicht sagen, was eigentlich die externen Informationen waren, die nahegelegt haben, die Fallzahl von 1.040 auf 1.240 zu erhöhen.

Insgesamt wird dies natürlich die finale Analyse auch ändern, im Vergleich zu dem, was Sie in die Studie hineingesteckt haben, weil jetzt noch mehr frühe Todesfälle vor allem bewertet werden und weniger späte Todesfälle. Sie haben jetzt 112 Todesfälle von 1.240 Patienten, und ursprünglich waren es 1.040 Patienten. Das heißt, der Anteil der Todesfälle, die zu der Power führen, mit der Sie die Studie auswerten, ist im Verhältnis zur eingeschlossenen Zahl der Patienten noch einmal gesunken. Das heißt, es werden noch mehr frühe Todesfälle sozusagen den Effekt tragen, was eine Änderung der Hypothese ist. Insofern ist das nicht ganz irrelevant.

Ich habe gerade noch eine Frage vergessen. Sie haben die Sample Size auf 1.240 erhöht, aber insgesamt dann doch 1.334 Patienten, also nochmals 94 Patienten mehr, eingeschlossen. Warum ist das passiert? Wieso ist da nicht nach 1.240 Patienten Schluss gemacht worden? Die Patienten kosten Geld. Ich will am Ende nur sichergehen, dass das so gemacht worden ist, wie es da steht, dass nämlich wirklich keiner der beteiligten Entscheidungsträger in die Daten geguckt hat und man nicht gesehen hat, dass es möglicherweise bessere Effekte gibt, wenn man sich frühe Todesfälle anguckt. Sind also alle Beteiligten, die die Entscheidung gefällt haben, für diese Entscheidung verblindet gewesen? Ich empfinde das hier an dieser Stelle als ein bisschen intransparent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gerne, bevor ich die letzte Frage beantworte, noch zu einem Punkt Stellung nehmen, nämlich zu den frühen Todesfällen.

Wir sehen in dieser Studie den Fakt, dass die meisten Todesfälle lymphombedingt sind; das heißt, sie sind krankheitsassoziiert. Die Todesfälle treten vielleicht im Verhältnis zu Zeitfenstern, mit denen wir uns normalerweise beschäftigen, bei denen wir sagen, bei fünf Jahren oder bei zehn Jahren haben wir reife OS-Daten, dann wissen wir, ob ein Patient geheilt ist, ob er Langzeitüberlebender einer Krebstherapie oder einer Krebserkrankung ist. In diesem Fall, beim Hodgkin-Lymphom, treten die meisten Rezidive im ersten Jahr nach der Erstlinienbehandlung auf, danach noch einmal relativ viele Rezidive im zweiten Jahr nach Ende der Behandlung, und anschließend lässt dies nach. Nach fünf Jahren haben wir – so entnehmen wir es auch den Leitlinien – eigentlich kaum noch Todesfälle, die aufgrund von Rezidiven oder eben entsprechender Erkrankung folgen.

Ich habe es im Eingangsstatement gesagt: Wir haben 90 Prozent der Patienten in dieser Studie nach Ende der Behandlung, also nach sechs Monaten Behandlung, anschließend noch zwölf Monate weiterverfolgt. Diese Patienten haben ein relativ geringes Risiko – es ist noch da –, ein Rezidiv zu bekommen. Im Median wurden alle Patienten der Studie 22 Monate weiterverfolgt. Das heißt, wir bewegen uns jetzt hier schon auf das zweite Jahr zu und haben damit diese kritische Phase der Rezidive überwunden. Je länger diese Phase dauert, desto wahrscheinlicher ist es, dass die Patienten geheilt sind. Wir können Ihnen nicht die Heilungsraten zu bestimmten Zeitpunkten sagen; das geht aufgrund der Analyse­methode nicht. Aber wenn man die Raten grob überschlägt, sind wir hier im Bereich von 70 Prozent der Patienten, die im ABVD-Arm kein Rezidiv erlitten haben, und ebenso in etwa 6 Prozent weniger – – Also, 70 Prozent im Brentuximab-plus-AVD-Arm und ungefähr 6 Prozent weniger in dem anderen Arm.

Bezüglich der Thematik, dass wir jetzt 1.334 Patienten in der Studie haben: Wir haben eine globale Studie, die in 218 Zentren weltweit durchgeführt worden ist. Wenn da das Rekrutierungsziel erreicht ist und Sie Stopp sagen, dann läuft noch Rekrutierung im Hintergrund. Da sind Patienten gescreent worden, da finden gerade Einschlüsse statt. Man kann nicht auf der ganzen Welt innerhalb einer Minute oder eines Tages sagen: So, jetzt ist die Studie dicht. Dadurch kommt es noch zu einer Rekrutierung von etwas mehr Patienten.

Folgendes kann ich mit ganz großer Sicherheit sagen: Da hat keiner vorher in die Daten geguckt und hat gesagt: Ach, na ja, komm, ein paar mehr Patienten, die nehmen wir auch noch mit hinein. – Das ist mit absoluter Sicherheit nicht passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nochmalige Nachfrage Herr Eyding, dann Herr Kuhn und Frau Müller.

Herr Eyding: Ein ganz kurzer Kommentar: Meines Erachtens sind 50 Prozent Überrekrutierung schon eine Menge. Sie hatten 200 geplant, und jetzt haben Sie fast 300 mehr randomisiert. Der Bremsweg erscheint mir trotzdem ziemlich lang. Die Frage mit den frühen Todesfällen: Ein Todesfall macht hier den Unterschied zwischen nominaler Signifikanz und Nichtsignifikanz im Testarm aus. Insofern ist das schon ganz relevant. Wir reden nicht über riesengroße Effekte; dann wäre das sicherlich nicht besonders relevant. Aber hier schrappen wir ganz knapp an der Signifikanz entlang.

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

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gern einmal ganz kurz widersprechen. Also, wir haben hier nicht 50 Prozent Überrekrutierung. Wir haben einen Unterschied von 1.240 zu 1.334. Ich glaube, das kann hier jeder selber zusammenrechnen: Das sind keine 50 Prozent.

Beim zweiten Punkt waren wir gerade bei diesem einen Patienten. Wir haben hier einen signifikanten Überlebensvorteil, der nicht auf irgendwelchen zufälligen Ereignissen beruht, weil er dann nicht signifikant wäre. Das ist, glaube ich, auch klar. Die Konfidenzintervalle sind in einem Bereich, bei dem wir hier von einem geringen Ausmaß des Zusatznutzens sprechen. Also, wir haben auch hier – klar, auf niedrigem Niveau – einen Unterschied zwischen 3 und 6 Prozent absolut. 3 Prozent, das ist eine Halbierung der Todesfälle, und die meisten davon sind lymphombedingte Todesfälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Müller-Löbnitz, dann Herr Kuhn und danach Frau Müller.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Ich möchte darauf hinweisen, dass in der Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens ein lang anhaltendes Plateau erreicht wurde. Das heißt, der Unterschied ist zwar nicht sehr groß, aber er hält sehr lang an, und der Überlebenszeitgewinn für den einzelnen Patienten ist groß.

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

Herr Kuhn: Ich habe noch zwei Fragen zu einem anderen Themenkreis, und zwar zu unerwünschten Ereignissen, zuerst eine Frage an die Kliniker und dann an Sie. In der Studie ECHELON-1 war unabhängig vom Alter die Gabe von ABVD über sechs Zyklen vorgesehen. Das heißt, auch Bleomycin musste bei allen Patienten prinzipiell über sechs Zyklen gegeben werden. Meines Wissens – dies ist die Frage an die Kliniker – ist das für einen Teil der Patienten nicht der Standard; da würde man mit Bleomycin eigentlich früher, nach zwei Zyklen aufhören, in der Regel toxizitätsadaptiert. Die Frage an die klinischen Experten lautet, ob das tatsächlich so ist.

Die Frage an den pU: Wurde der Abbruch von Bleomycin zu Zyklus 2 oder später als Therapieabbruch bei den unerwünschten Ereignissen gewertet, wenn zuvor ein pulmonales Ereignis aufgetreten war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Jawohl, Herr von Tresckow.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Zur Frage nach Bleomycin muss man nochmals darauf hinweisen, dass bei uns BEACOPP_{eskalier} der Standard ist, sodass sich bei den meisten Patienten die Frage gar nicht stellt. Wenn man jetzt aber ABVD machen würde, dann wird international in der Regel PET-adaptiert behandelt. Das bedeutet, nach zwei Zyklen wird ein PET gemacht. Wenn das wie in 80 Prozent der Fälle negativ ist, was in dieser Studie der Fall ist, die im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde, dann wird das Bleomycin weggelassen, sodass 80 Prozent der Patienten nur zwei Zyklen Bleomycin bekommen.

Wir haben daraus abgeleitet, dass wir bei Patienten über 60 Jahre grundsätzlich empfehlen, nur zwei Zyklen Bleomycin zu geben, und dies in einer individuellen Abwägung; denn sollte das PET positiv sein, kann man bei den über 60-Jährigen nicht auf BEACOPP eskalieren, so wie es in dieser Studie, von der ich eben geredet habe, gemacht wurde. Natürlich ist es aber so, dass die ECHOLON-Studie geplant wurde, als die RATHL-Studie noch keine Ergebnisse abgeworfen hatte, also in der Vor-RATHL-Zeit.

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

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Auf der einen Seite komme ich noch auf den Teil der Frage zu den Therapieabbrüchen zurück: Ja, die Bleomycin-bedingten Therapieabbrüche sind mit enthalten; das ist richtig. Auf der anderen Seite würde ich gerne ergänzen, dass wir ja auch Neutropenie-bedingte Probleme bei der Brentuximab-plus-AVD-Behandlung haben, denen im Rahmen der Studie und gegen Ende der Studie begegnet wurde, indem man eine G-CSF-Prophylaxe eingeführt hat. Durch diese G-CSF-Prophylaxe sind insbesondere die neutropenischen Nebenwirkungen deutlich heruntergegangen. Wir haben eine kleine Auswertung dazu auch im Dossier dargestellt. Davon kann man final nichts ableiten. Man kann aber ganz klar erkennen, dass es hier einen positiven Trend gibt. Das heißt, in der Realität gehen wir davon aus, dass wir auch eine Überschätzung der Häufigkeit und der Schweregrade der unerwünschten hämatologischen Ereignisse gegenüber dem haben, was wir vielleicht dann im Behandlungsalltag sehen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, ist das okay?

Herr Kuhn: Genau. – Ich habe noch eine kleine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Ich würde gern die Effekte, die man hier bei den unerwünschten Ereignissen und bei der Lebensqualität sieht, ein bisschen einzuordnen versuchen. Wir haben es ja hier nicht mit einem Vergleich Brentuximab ohne andere Therapie zu tun, sondern Brentuximab wird zusätzlich zu einem Background-Schema – so nenne ich das jetzt einmal – aus einem Vincaalkaloid, einem Alkylator und einem Anthrazyklin eingesetzt, und zudem wird es noch head-to-head mit einem weiteren Zytostatikum verglichen, nämlich dem Bleomycin, und alle diese Therapien führen ja bekanntermaßen zu Nebenwirkungen. Deswegen hat mich schon sehr überrascht, dass der Effekt bei Brentuximab Vedotin in der Kombination fast zu 50 Prozent mehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt hat, obwohl der Background schon so toxisch zu erwarten ist.

Dasselbe gilt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch da würde man erwarten, dass bei den Patienten, die schon eine intensive Chemotherapie bekommen, ohnehin eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und damit auch wenig Raum für weitere Verschlechterung besteht. Aber trotzdem führt Brentuximab Vedotin zusätzlich zu AVD im Vergleich zu Bleomycin zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verschlechterung bei der Rollenfunktion, bei der körperlichen Funktion und bei der sozialen Funktion. Vielleicht können Sie auch in diesem Lichte noch einmal kurz einordnen, wie Sie das einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Stache.

Frau Dr. Stache (Takeda): ABVD wird ja bei Patienten eingesetzt, die für BEACOPP nicht geeignet sind. Daran sehen wir schon, dass ABVD weniger Nebenwirkungen hat als BEACOPP, sowohl von den akut toxischen Nebenwirkungen im hämatologischen Bereich als auch bei Langzeittoxizitäten. Das heißt, mit ABVD haben wir es mit einem für eine Polychemotherapie relativ verträglichen Regime zu tun.

Zu der Kombination von zwei Stoffen aus der Vincaalkaloid-Familie ist vielleicht noch hinzuzufügen, dass das in einer Phase-I-Studie geprüft wurde. In dieser Phase-I-Studie wurden 26 Patienten mit A+AVD bereits behandelt; da sahen wir keinen erhöhten Grad beispielsweise von febrilen Neutropenien. Daher haben wir mit der Phase-III-Studie so weitergemacht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind nicht ganz so überrascht über diese Ergebnisse. Wir kennen ja Brentuximab Vedotin aus der Monotherapie des Rezidivs und auch aus der Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation. Die Polyneuropathie ist begrenzend für diese Patienten und durchaus belastend; das hat einen hohen Einfluss auf die gesamte Lebensqualität. Das ist oft auch dosisbegrenzend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Das war es, Herr Kuhn? – Dann habe ich jetzt nochmals Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, Herr Wörmann, Sie haben eigentlich einen Teil meiner Frage eben gerade beantwortet. Ich wollte auch noch einmal auf die Nebenwirkungsprofile eingehen. Hier wird ja Bleomycin auf dem Boden einer Polychemotherapie durch Brentuximab ersetzt. Sie haben sich zu den Neuropathien bereits geäußert, die typisch sind und die auch aus Ihrer Sicht die Nachteile bei der Lebensqualität zum End of Treatment erklären können. Man muss einmal gucken, was davon übrig bleibt, wenn man Hedges' g rechnet; aber im Moment haben wir erst einmal signifikante Nachteile.

Wie ist das bei dem Vorteil bei den interstitiellen Lungenerkrankungen? Die Frage, ob man Bleomycin eventuell aus der HL-Therapie herausnimmt, wird ja diskutiert, und hier bei den AESIs hat sich ein Vorteil bei den interstitiellen Lungenerkrankungen gezeigt. Wie bewerten Sie das Nebenwirkungsprofil dieser beiden Substanzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Tresckow macht das.

Herr Dr. von Tresckow (GHS): Ich hatte eben schon gesagt, dass in der Regel, wenn man ABVD macht, heutzutage weniger Bleomycin gegeben wird. Sechs Zyklen Bleomycin bekommt eigentlich fast kein Patient mehr, sodass dieser Vorteil in der modernen ABVD-Therapie, wie ich es jetzt einmal nenne, nicht zu Buche schlägt, sodass die Reduktion der Lungentoxizität hier sicherlich nicht so stark ausfällt, wenn man nur zwei Zyklen Bleomycin gibt.

Frau Dr. Müller: In der heutigen Therapiesituation schätzen Sie das als nicht so relevant ein, wie es früher einmal war?

Herr Dr. von Tresckow (GHS): Das ist korrekt, ja.

Frau Dr. Müller: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn noch einmal, bitte.

Herr Kuhn: Es geht ganz schnell. Ich hatte nur vorhin aufgemerkt, weil Sie sagten, Herr Ratsch, dass es sich um eine globale Studie handelt. Deutsche Zentren waren aber meines Wissens nicht in die Studie eingeschlossen. Ist das richtig?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Das ist richtig, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt schaue ich mal in die Runde. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker. Es ist relativ deutlich geworden, dass die Kombination keinen Stellenwert für Patienten hat, die für BEACOPP infrage kommen. Das heißt, es geht hier vor allen Dingen um die älteren Patienten und solche mit reduziertem Allgemeinzustand. Würden Sie denn da noch einen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen sehen, oder kann man sie zusammenfassen? Wird diese Altersgrenze 60 wirklich so streng gesehen? Dies frage ich, weil man davon in anderen Indikationen eher Abstand nimmt und stattdessen eigentlich sowieso eher die Fitness betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp von der Patientenvertretung. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, vielen Dank für den Freistoß. – Wir legen größten Wert darauf, dass wir nicht nach Alter diskriminieren. Wir haben 55-Jährige mit einer vorbestehenden Lungenerkrankung oder mit einer vorbestehenden Neutropenie oder einer anderen schwerwiegenden Erkrankung – COPD, Leberzirrhose –, die wir nicht mit BEACOPP_{eskalier} behandeln würden, und es gibt 66-Jährige, die ausgesprochen fit sind, sodass wir bei denen keinen Grund sehen, das nicht zu tun. Wir würden großen Wert auf den Allgemeinzustand und auf die initiale Komorbidität legen. Wir wissen, was bei BEACOPP begrenzend ist: Das sind zum Beispiel eben Neutropenie und Infektion, und diese Risiko-

faktoren können dazu führen, dass wir einen Patienten nicht mit BEACOPP_{eskaliert} behandeln. Grundsätzlich sind wir aber, insbesondere im deutschen Versorgungsstandard, inzwischen gerade auch mit den Nebenwirkungen von BEACOPP_{eskaliert} in den letzten zehn, 15 Jahren sehr vertraut gewesen, so dass wir auf keinen Fall bei 60 eine strikte Altersgrenze ziehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – War es das, Frau Holtkamp? – Weitere Fragen sehe ich nicht.

Dann würde ich dem pU noch die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, aus Ihrer Sicht die letzte Stunde und die wesentlichen Erkenntnisse zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Dr. Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ja, vielen Dank. – Gerne fasse ich nochmals die vier wichtigsten Aspekte unserer Diskussion kurz zusammen.

Unsere drei mit der Stellungnahme nachgereichten Analysen zum Endpunkt Rezidiv bestätigen, dass signifikant mehr Patienten mit Brentuximab Vedotin eine Chance auf eine Heilung haben. Die Daten zum Gesamtüberleben können aus unserer Sicht in diesem kurativen Setting aufgrund der ausreichenden Nachbeobachtung als reif angesehen werden, zumindest als ausreichend reif, um sie hier in der Bewertung heranzuziehen. Nach Abschluss der Therapie zum Neun-Monats-Follow-up haben die Patienten beider Behandlungsarme eine vergleichbar verbesserte Lebensqualität und Symptomatik, und dies ist aus unserer Sicht wichtiger und stärker zu bewerten als die Lebensqualität unter der Therapie. Es zeigt sich ja auch, dass es unter der Brentuximab-Vedotin-Therapie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen, sondern ganz im Gegenteil zu signifikant weniger Therapieabbrüchen kommt. Das heißt, wir haben hier keine Erhöhung der Therapieabbrüche aufgrund negativer Effekte während der Therapie.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering, der sich aus dem Gesamtüberlebensvorteil ableiten lässt, gerechtfertigt. Eine Abwertung aufgrund vorübergehender Einschränkungen durch die effektivere Therapiekombination erschien aus unserer Sicht hier nicht angemessen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt hier in der letzten Stunde Rede und Antwort gestanden haben. – Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in die Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr