

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ibrutinib (D-488)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Januar 2020  
von 11.09 Uhr bis 12.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Goebel  
Frau Dr. Heymann  
Herr Dr. Sindern  
Herr Dr. Tomeczkowski

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

Herr Dr. Klee  
Frau PhD Shuang Li

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Ahrdorf  
Frau Merens

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Simon  
Herr Dr. Weiland

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

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Spehn

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

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

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.09 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute den 6. Januar, da kann man, glaube ich, noch ein frohes neues Jahr wünschen. Seien Sie uns herzlich willkommen! Wir haben jetzt eine Anhörung gemäß § 35a SGB V zu Ibrutinib – die erste von zwei, zunächst zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019. Zu dieser Dossierbewertung, bezogen auf die CLL, haben Stellung genommen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, AstraZeneca GmbH, Roche Pharma AG und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, wie üblich, die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen, verbunden mit der herzlichen Bitte, dass Sie jeweils Ihren Namen und die entsendende Organisation nennen, wenn Sie das Wort ergreifen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Es sind da für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Goebel, Frau Dr. Heymann, Herr Dr. Sindern und Herr Dr. Tomeczkowski, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wendtner und Herr Professor Dr. Wörmann – er war eben auch schon da –, für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch, für AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Herr Dr. Klee und Frau PhD Shuang Li, für Astra Frau Dr. Ahrdorf und Frau Merens, für Roche Frau Dr. Simon und Herr Dr. Weiland. Dann haben wir alle.

Wir würden jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen und auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Wir haben – das will ich an der Stelle schon sagen – vonseiten der medizinischen Fachgesellschaften unterschiedliche Einschätzungen dazu, wie der Nutzen und der Stellenwert von Ibrutinib in der hier in Rede stehenden Kombination in der Erstlinientherapie der CLL zu bewerten ist. Hier kommt es zu einer unterschiedlichen Einordnung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen aus der Studie iLLUMINATE. Das sind Punkte, die Sie vielleicht in Ihrem Einleitungsstatement schon berücksichtigen können. Ansonsten würde ich gleich auf der einen Seite die DGHO, auf der anderen Seite die AkdÄ dazu dann noch dezidiert befragen. Wer beginnt? – Bitte schön, Herr Dr. Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Sehr geehrte Damen und Herren! Herr Professor Hecken! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu den einleitenden Worten. Auch von unserer Seite wünschen wir Ihnen allen noch ein frohes neues Jahr.

Mit mir heute für Ihre Fragen da sind Frau Dr. Romy Heymann, die zuständig ist für die methodischen Fragen, Herr Dr. Jörg Tomeczkowski, verantwortlich für die Dossiererstellung im Bereich Hämatologie bei Janssen, sowie aus der Medizinabteilung Herr Dr. Benjamin Goebel, verantwortlich für den Fachbereich Lymphom und myeloische Erkrankungen. Mein Name ist Jörn Sindern. Ich bin verantwortlich für den Bereich der Nutzenbewertung in der Abteilung Marktzugang bei Janssen insgesamt.

Aus unserer Sicht ist der heute wichtigste Punkt die Bilanzierung des Zusatznutzens für die Kombination mit Ibrutinib. Genau geht es um den Zusatznutzen in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, für die wir Evidenz aus der Studie iLLUMINATE vorgelegt haben. Ein deutlicher Vorteil für

die Ibrutinib-Kombination ergibt sich zuvorderst aus dem Zusatznutzen bei den schwerwiegenden sowie den schweren Nebenwirkungen. Hier, in meinen einleitenden Worten, gehe ich vor allen Dingen auf den IQWiG-Bericht ein. Deshalb ist die Frage, die Sie, Herr Professor Hecken, angesprochen haben, vielleicht etwas für den weiteren Verlauf. Hier sieht das IQWiG ein beträchtliches bzw. erhebliches Ausmaß. Unter der Ibrutinib-Kombination ergibt sich jeweils etwa eine Halbierung des Risikos für schwerwiegende bzw. schwere unerwünschte Ereignisse. Das entspricht aus unserer Sicht einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen; denn insbesondere die schwerwiegenden Ereignisse sind mit der Einstufung als eine lebensbedrohliche Situation bzw. mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden.

Insgesamt sehen wir in den Details der Bewertung der Nebenwirkungen eine hohe Übereinstimmung zwischen unserer Bewertung und der durch das IQWiG. Das IQWiG kommt dann allerdings zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen besteht. Dabei hat das IQWiG insbesondere drei Punkte angemerkt, die bei der Zusammenfassung berücksichtigt wurden. Da ist zunächst eine mögliche Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, weshalb der beträchtliche bis erhebliche Zusatznutzen bei den schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen nur bei Frauen bestehen könnte. Aus unserer Sicht handelt es sich um eine zufällige positive Interaktion, die wir nur in unserem Zuschnitt sehen, jedoch nicht in der Gesamtstudie oder dem konservativen Zuschnitt der Sensitivitätsanalyse. Wir sehen auch weiter keinen konsistenten Geschlechtsunterschied in den Daten; die Effekte sind gleich gerichtet. Aus anderen Studien mit Ibrutinib liegen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation vor, und es gibt auch keine biologische Rationale für eine geschlechtsspezifische Verträglichkeit. Insofern sehen wir den Zusatznutzen für die gesamte Teilpopulation 2 als gegeben an. Weiter nennt das IQWiG tendenzielle Nachteile in den Endpunktkategorien Morbidität und Mortalität, die aus unserer Sicht nicht bestehen bzw. nicht derart sind, dass sie zu einer Abwertung des Gesamtergebnisses führen können.

Dazu im Einzelnen. Zunächst zur Mortalität: In unserem Zuschnitt haben wir drei Todesfälle mehr im Ibrutinib-Arm als im Kontrollarm. Der Unterschied ist nicht signifikant. Wenn man sich die Gesamtpopulation anschaut, dann sehen Sie ein Verhältnis von 20 zu 21 Todesfällen, also einen Todesfall weniger im Ibrutinib-Arm. Auch die Sensitivitätsanalyse mit dem konservativen Zuschnitt zeigt ein Verhältnis von 10 zu 11, also wieder einen Todesfall mehr im Kontrollarm. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir auch die Zahlen für die Time-to-Event-Analysen für die drei Zuschnitte aufgeführt, die ein vergleichbares Ergebnis zeigen. Aus unserer Sicht gibt es hier keinen tendenziellen Unterschied, abgesehen von einer Zufallsschwankung. In der Kategorie Morbidität haben wir den patientenberichteten Gesundheitszustand über die visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben, die einen signifikanten Unterschied zum Nachteil der Ibrutinib-Kombination zeigt. Da dieser jedoch klinisch nicht relevant ist, geht das IQWiG, wie wir auch, nicht von einem geringeren Nutzen in der Kategorie Morbidität aus. Aus unserer Sicht kann dieser tendenzielle Unterschied auch nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens insgesamt herangezogen werden, da dieses Ergebnis nicht im Widerspruch zu anderen Ergebnissen, insbesondere dem klaren Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, steht. Tatsächlich geht es den Patienten unter der Ibrutinib-Therapie im Zeitverlauf eher besser; denn es gibt zumindest einen numerischen Vorteil im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum Ausgangswert.

Wir haben die B-Symptomatik nicht im Dossier dargestellt, weil das kein präspezifizierter Endpunkt war. Das ist auch im CSR nicht so dargestellt. Die B-Symptomatik wird allerdings im Zusammenhang mit dem Overall Response Assessment erhoben. Im Nachgang zur schriftlichen Stellungnahme haben wir uns diese Dokumentation der B-Symptomatik angeschaut. Hier kann man den Vergleich vornehmen, wie viele Patienten, die zu Studienbeginn eine B-Symptomatik gezeigt hatten, diese unter der jeweiligen Behandlung verlieren bzw. wie viele Patienten, die zu Behandlungsbeginn keine B-Symptomatik gezeigt haben, diese im Verlauf der Behandlung entwickelt haben. In beiden Vergleichen zeigt sich kein

signifikanter Unterschied in den Häufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen. Damit ergibt sich auch in der Symptomatik kein Hinweis auf einen tendenziellen Nachteil der Ibrutinib-Kombination für die Kategorie Morbidität. Darüber hinaus wurden keine PRO-Instrumente verwendet, sodass wir keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlegen können. Es gibt aus unserer Sicht aber keinen Grund, davon auszugehen, dass sich die Lebensqualität unter Ibrutinib verschlechtert, woraus sich eine Herabstufung des Zusatznutzens ergeben könnte. Das ergibt sich auch aus den direkt vergleichenden Studien mit Ibrutinib, in denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen wurde. Für drei von vier Endpunktkategorien haben wir Ergebnisse vorgelegt, die aus unserer Sicht in der Gesamtschau für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination mit Ibrutinib sprechen; denn dem beträchtlichen Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen stehen keine Nachteile entgegen, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen oder diesen infrage stellen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich fange noch einmal an mit dem, was ich eben schon adressiert hatte. Wir sehen in den Stellungnahmen – auf der einen Seite der DGHO, auf der anderen Seite der AkdÄ – diskrepante Einschätzungen hinsichtlich der Kombination und ihres Stellenwerts in der Erstlinientherapie, die im Wesentlichen aus einer unterschiedlichen Einordnung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen aus der Studie iLLUMINATE resultieren. Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG nicht, dass hier ein geringerer Schaden gegeben sei, sondern sieht das Gegenteil als gegeben an und sagt deshalb: „Kein Platz in der Erstlinientherapie“, um das mal kurz zusammenzufassen. Die DGHO sieht das etwas anders. Fangen wir mit der AkdÄ an, und dann gebe ich der DGHO das Wort. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir haben in unserer Stellungnahme in der Tat eine andere Bewertung vorgenommen als der pharmazeutische Unternehmer und als das IQWiG. Ich will versuchen, das in wenigen Worten zu begründen.

Einleitend möchte ich sagen, dass ich als Kliniker gar keinen Zweifel daran habe, dass Ibrutinib ein wichtiger Wirkstoff zur Behandlung von B-Zell-Lymphomen und der chronisch lymphatischen Leukämie ist. Das große Problem ist zum einen, dass wir das Patientenkollektiv, das tatsächlich davon profitiert, derzeit nicht eindeutig identifizieren können, und zum anderen, dass dieser Wirkstoff erhebliche Nebenwirkungen hat, die in den klinischen Studien nicht so deutlich geworden sind wie in den kürzlich publizierten Auswertungen der WHO Global Pharmacovigilance Database und einer größeren monozentrischen retrospektiven Auswertung aus einem Zentrum in den USA, wo noch mal ganz klar gezeigt wurde, wie erheblich die kardiovaskulären Nebenwirkungen – Auftreten einer Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien bis hin zu Herzversagen, Blutungsereignissen – sind. Alle diese Nebenwirkungen haben eine biologische Rationale, die wir jetzt nicht diskutieren werden, die aber erklärbar ist. Vor diesem Hintergrund denken wir, dass die Nebenwirkungen keineswegs vernachlässigbar sind und schon gar nicht herangezogen werden können, um mit dieser Studie einen Zusatznutzen zu begründen.

Die Frage, wie das Studiendesign war, welche Parameter dort eigentlich gezeigt wurden hinsichtlich der Wirksamkeit, ist vorhin nicht so richtig zur Sprache gekommen. Deswegen möchte ich das doch noch einmal erwähnen. Das progressionsfreie Überleben ist kein harter Endpunkt bei einer chronisch lymphatischen Leukämie. Wir wissen alle, dass Patienten sowohl in der Erst- als auch in der Zweit- als auch in der Drittlinientherapie mitunter Jahre bis Jahrzehnte überleben können. Von daher ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens kein überzeugender Beleg für eine Wirksamkeit. Diese Studie – wir haben hier auch noch mal den statistischen Rat unserer Kommission hinzugezogen – hat auch ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Zum einen gab es eine unterschiedliche Verteilung des Verhältnisses von Frauen und Männern in dieser Studie. Das ist ja festzumachen: In dem

Ibrutinib/Obinutuzumab-Arm gab es 40 Prozent Frauen, im anderen Arm nur 31 Prozent. Wenn man sich die Daten aus den Real-World-Analysen anschaut, dann sieht man, dass die Frauen eindeutig weniger schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben. Von daher war da ein erstes Verzerrungspotenzial. Zum anderen sprechen die Daten dafür, dass Frauen in dieser Situation möglicherweise weniger schwere Nebenwirkungen haben und in der Studie unterrepräsentiert waren.

Das sind die wesentlichen Punkte. Herr Spehn wird noch etwas ausführlicher auf die kardiovaskulären Nebenwirkungen eingehen. Für mich ist es eigentlich wieder ein absolutes Musterbeispiel dafür, wie schwierig es sein kann, bei einem Wirkstoff, der ohne Zweifel in gewissen Situationen seinen Nutzen hat, anhand einer Studie, die zudem noch erhebliche Schwachpunkte und Verzerrungspotenzial aufweist, einen Zusatznutzen zu definieren, wenn gleichzeitig Real-World-Daten genau das Gegenteil zeigen, nämlich dass die kardiovaskulären Nebenwirkungen gravierend sind und keinesfalls, so wie es das IQWiG getan hat, herangezogen werden können, um einen geringen Zusatznutzen zu begründen. Aber Herr Spehn geht auf diese Nebenwirkungen noch etwas ausführlicher ein.

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

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen sind wir auch über die therapieassoziierte Gesamtmortalität gekommen. Bei der Gesamtmortalität gibt es keinen signifikanten Unterschied, allerdings einen Trend zuungunsten von Ibrutinib. Die kardiovaskuläre Toxizität äußert sich im Wesentlichen – das war lange bekannt – in Form eines erhöhten Vorhofflimmerns mit der Folge, dass ein Patient, der Vorhofflimmern entwickelt, zur Schlaganfallprophylaxe Antikoagulantien braucht, also eine Koagulationshemmung, was dann mit der thrombozytenhemmenden Wirkung von Ibrutinib zusammentrifft, sodass eine doppelte Verstärkung der Blutungsneigung eintritt, auch mit der Konsequenz bedrohlicher Blutungen.

Die absolute Arrhythmie, also das Vorhofflimmern, war eigentlich lange das einzige Problem, das genannt wurde, oder das Hauptproblem. Deren Anteil nimmt mit Dauer der Therapie zu und liegt nach drei Jahren bei etwa 16 bis 20 Prozent. Die Kurven steigen kontinuierlich. Es ist nicht so, dass es Patienten gibt, die das nie kriegen. Vielmehr steigt die Zahl der Erkrankungen kontinuierlich an. So viel zur absoluten Arrhythmie. Sie gefährdet die Patienten selten direkt vital – das gibt es –, sondern durch die Folge von Schlaganfällen und durch die Folge von Blutungen bei der notwendigen Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe.

Jetzt sind in den kardiologischen Untersuchungen aber noch andere Sachen herausgekommen: andere supraventrikuläre Arrhythmien, dann aber auch ventrikuläre Arrhythmien, die eben unmittelbar zum Tod führen können, also zum Sudden Death. Ein solcher plötzlicher Todesfall ist auch für dieses Patientenkollektiv genannt worden. Dann gibt es noch den Cardiac Arrest, also einen plötzlichen Herzstillstand. Somit hat das Medikament auch eine direkte Wirkung auf das Myokard. Das ist beim Menschen unseres Wissens bisher nicht systematisch untersucht. Im Tierversuch wird eine vermehrte Fibrosierung der Vorhofwand beschrieben. Aber, wie gesagt, das ist unklar. Nur: Bei Doxorubicin, vor 50 Jahren, war das auch erst unklar. Man hatte Tierversuche gemacht, und nach elektromikroskopischen Untersuchungen am Myokard merkte man dann, dass eine kumulative Toxizität besteht.

Das Ganze schlägt sich auch in der Therapiemortalität nieder. Wir haben für Ibrutinib im Ibrutinib-Arm eine therapiebedingte Mortalität von 8,8 Prozent im Gegensatz zu 2,6 Prozent im Kontrollarm. Vier dieser Patienten sind unmittelbar durch ein kardiales Ereignis verstorben, im Kontrollarm keiner. Von daher kommen wir eben zu einer anderen Wertung. Die hauptsächliche Nebenwirkung der Chlorambucil-Therapie ist die Blutbildsuppression, also die Zytopenie. Eine gravierende Zytopenie Grad 3 werden die meisten Patienten erleben, die Chlorambucil in ausreichender Dosis bekommen. Sie bekommen

die sehr schnell: Nach zwei Wochen geht das los, und nach einem Monat ist der erste Therapiezyklus durchlaufen. Das heißt, die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses muss automatisch zuungunsten von Chlorambucil ausfallen. Die Nebenwirkungen bei Ibrutinib kommen später, die Qualität der Zytopenie ist eine ganz andere. Die meisten Zytopenien bleiben asymptomatisch. Die neutrophilen Leukozyten gehen runter. Einige Patienten kriegen Infekte, andere nicht. Die erholen sich wieder. Solange sie keine Infekte haben, merken die Patienten nichts davon. Die Infektmöglichkeit durch Zytopenien ist also da, aber Infekte sind insgesamt im Ibrutinib-Arm über einen anderen Mechanismus häufiger. Somit ist die Toxizität so unterschiedlich, dass wir dem IQWiG in seiner Argumentation, dass aufgrund des verspäteten Eintritts der Toxizität im Ibrutinib-Arm ein Zusatznutzen ableitbar ist, nicht folgen können. Die Toxizität bei Ibrutinib tritt später ein, aber gravierender; die Toxizität unter Chlorambucil tritt früher ein, aber weniger nachhaltig. Daher können wir den toxizitätsbedingten Zusatznutzen nicht nachvollziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Spehn. – Jetzt Herr Wörmann und Herr Wendtner, dann Herr Vervölgyi.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht sollte man darauf hinweisen, dass wir nicht heute mit Ibrutinib anfangen. Wir kennen Ibrutinib seit relativ langer Zeit. Die Deutsche CLL-Studiengruppe ist, glaube ich, weltweit am besten aufgestellt. Auch dort gibt es hohe Therapiestandards. Herr Professor Wendtner, der ja lange Zeit einer der Leiter der Studien gewesen und weiterhin aus München-Schwabing sehr aktiv ist, wird gleich zu den Nebenwirkungen noch etwas sagen. Der wichtige Punkt für uns ist: Ibrutinib ist wahrscheinlich die wirksamste oder zusammen mit Venetoclax eine der beiden wirksamsten Substanzen bei der CLL; das ist die Kombination, die wir für die Zukunft sehen. Eine Hazard Ratio von 0,23 beim progressionsfreiem Überleben ist dramatisch. Ja, es gibt hier bisher keinen Überlebensvorteil. Wir müssen aber darauf hinweisen, dass im Sommer des vergangenen Jahres eine Studie im *New England Journal* publiziert wurde – Ibrutinib plus Rituximab verglichen mit FCR, also Chemotherapie –, die sogar einen Überlebensvorteil zugunsten von Ibrutinib/Rituximab gegenüber FCR, also Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab, gezeigt hat. Es ist möglich, dass wir den Überlebensvorteil in der Studie iLLUMINATE, die hier die Grundlage war, nicht sehen werden, weil allein zum Datenschnitt hier schon 36,2 Prozent einen Cross-over von Chlorambucil zu Ibrutinib gemacht hatten, das heißt, es wird möglich sein, dass der Cross-over-Effekt diesen Überlebensvorteil kaputt macht. Auf der anderen Seite spricht es schon dafür, dass auch die Ethikkommission der Überzeugung war, dass Cross-over oder Switching notwendig waren, um den Patienten die Chance zu geben, auf die Therapie anzusprechen. Deswegen ist jetzt unsere Empfehlung, sowohl bei Onkopedia als auch in der CLL-Leitlinie, dass Ibrutinib in die Erstlinientherapie hineingehört. Zur Frage, die hier diskutiert wurde, auch vom IQWiG: Ja, die Nebenwirkungen sind sehr ernst zu nehmen. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die möglicherweise gefährdeter ist. Dann ist es eine Frage der klinischen Erfahrung, die Patienten entsprechend zu überwachen. Ich bin ganz stolz, weil einer meiner ersten Doktoranden heute Experte ist.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Genau, das war 1986. – Herr Wörmann hatte es angesprochen: Ich möchte kurz zu den Nebenwirkungen aus klinischer Sicht Stellung nehmen und spreche auch als Sekretär der Deutschen CLL-Studiengruppe, die in dem Bereich, was die Therapien angeht, Ibrutinib etc., über die Jahre auch gewisse Erfahrungen gesammelt hat.

Der Einwand bezog sich ja zunächst auf die kardiale Toxizität. In der iLLUMINATE-Studie, über deren Datenbasis wir ja heute primär diskutieren, betrug die Frequenz an Vorhofflimmern 5 Prozent. In den Zulassungsstudien, hier sei insbesondere RESONATE-2 genannt, für die Primärtherapie bei der CLL, also Ibrutinib vs. Chlorambucil, lag die Rate an Vorhofflimmern bei maximal 7 Prozent, davon 3 Prozent

Grad 3/4 und 4 Prozent Grad 1/2. Es gibt Langzeitdaten der sogenannten PCYC-1102-Studie mit Sieben-Jahres-Follow-up, wo wir Vorhofflimmern im Bereich von 5 Prozent, 6 Prozent rapportiert bekommen. Das heißt, die Daten, die beim ASH 2019, den ich selbstverständlich auch besucht habe, rezipiert wurden, bezogen sich auf retrospektive Analysen – insbesondere von Herrn Mato vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center –, auf Community-based-Daten, die nicht kontrolliert sind. Wir müssen bedenken: Das mittlere Alter eines CLL-Patienten liegt auch in den USA im Bereich zwischen 72 und 75 Jahren, das heißt, die Patienten haben auch eine gewisse Frequenz an Vorhofflimmern. Es wird in diesen Analysen natürlich nicht kontrolliert, ob Patienten mit einem bereits bestehenden Vorhofflimmern Ibrutinib eingenommen haben. Das zu beurteilen, halte ich für schwierig. Wir sollten uns auf die Daten beziehen, die kontrolliert erhoben wurden. Im Fall des Vorhofflimmerns sprechen wir bei iLLUMINATE über einen Anteil von 5 Prozent

Um den Aspekt der kardialen Toxizität noch weiter auszuführen: Ja, es gibt sehr vereinzelt ventrikuläres Flimmern, das auch tödlich sein kann. Wir haben auch in unserer CLL12-Studie einen Todesfall berichtet. Ich halte es aber für nicht angemessen, in diesem Kontext diese einzelnen Fälle heranzuziehen, um sozusagen eine kardiale Toxizität zu postulieren, die die breite Anwendung der Therapie mit Ibrutinib verbietet. Die ECOG-1912-Studie wurde bereits angesprochen, eine Primärstudie zum Vergleich Ibrutinib/Rituximab vs. FCR bei fitten Patienten. Diese Studie hat bei sehr jungen Patienten sogar einen Gesamtüberlebensvorteil gezeigt, und das im Vergleich zu einer sehr aggressiven Therapie. In der Summe: Die kardiale Toxizität würde ich hier nicht dramatisieren wollen. Sie ist für erfahrene Kliniker gut kontrollierbar. Wir setzen die Substanz seit vielen Jahren ein und können hier kein Danger-Signal sehen.

Der andere Punkt: Blutungen treten – korrekt – unter Ibrutinib auf. Die BTK-Inhibition bewirkt auch eine Blockade von Glycoprotein Ib und Glycoprotein VI. Das heißt, es liegt in der Natur der Substanz, der Substanzklasse, dass Blutungen auftreten können. 40 Prozent sind Grad-1/2-Blutungen. Das heißt, wir haben maximal 8 Prozent Grad-3/4-Blutungen. Der erfahrene Kliniker wird bei einem Patienten mit Vorhofflimmern, wenn sozusagen eine Antikoagulation notwendig ist, DOAKs anwenden. Da gibt es auch entsprechende Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Die werden dann dosisreduziert appliziert, das heißt, man gibt hier entsprechend geringere Dosen an DOAKs. Damit ist in erfahrener klinischer Hand das Blutungsrisiko auch kontrollierbar. Das würde hier jetzt nicht den prohibitiven Einsatz von Ibrutinib belegen. – So weit meine Anmerkungen zu den Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wendtner. – Ergänzend dazu Herr Ludwig, dann Herr Vervölgyi, Herr Jantschak, Herr Kuhn.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich muss das doch noch mal kommentieren, weil zunächst nicht die Studie zitiert wurde, die ich zitiert habe. Es gibt eine Arbeit in *Blood*, die vor Kurzem publiziert wurde, die monozentrisch ist – mit allen Einschränkungen. Auch randomisierte kontrollierte Studien haben methodische Einschränkungen; wir haben darauf hingewiesen. Bei dieser Studie wurden an einem Zentrum in Ohio 562 Patienten konsekutiv behandelt. Dort hat sich gezeigt, dass das Auftreten einer Art der Hypertonie, die bisher noch unerwähnt geblieben ist, die aber auch eine Rolle spielt, gerade bei älteren Leuten – die meisten von Ihnen werden wissen, dass CLL-Patienten in der Regel über 65 Jahre alt sind und möglicherweise weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen – deutlich gesteigert war. In dieser monozentrischen Studie war der Prozentsatz an schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen sowohl hinsichtlich der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie als auch der Dinge, über die wir schon gesprochen haben – Vorhofflimmern, ventrikuläre Arrhythmien, höhergradige AV-Blockierungen bis hin zu Herzversagen und Blutungsereignissen –, deutlich höher als in den Studien, über die wir hier

diskutieren. Ich darf noch mal daran erinnern, dass die Zahl der Patienten, auf deren Basis diese Aussagen hier getroffen werden, im niedrigen dreistelligen Bereich liegt. Dort sind es sehr viel mehr Patienten gewesen.

Eine andere Analyse, die in einer führenden kardiologischen Zeitschrift publiziert wurde, im *JACC*, zeigt eindeutig, dass die Auswertung der Datenbank der WHO – dort sind immerhin 13 500 Patienten registriert, die mit Ibrutinib behandelt wurden – eine viel höhere kardiovaskuläre Toxizität ergibt als die, die uns hier suggeriert wird. Wir haben natürlich auch alle Erfahrung aus der klinischen Situation. Ich sagte schon: Selbstverständlich ist Ibrutinib für spezielle Patienten, die wir allerdings noch nicht zu 100 Prozent identifizieren können, ein wichtiger Wirkstoff. Auf der anderen Seite wage ich sehr zu bezweifeln, dass, wenn wir diesen Wirkstoff in der Erstlinientherapie einsetzen, alle Ärzte über die Kenntnisse zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen verfügen und diese Nebenwirkungen im Gespräch mit den Patienten so offen ansprechen, dass die Patienten sie auch richtig einordnen können, und bei der Überwachung hinsichtlich eines arteriellen Hochdrucks, hinsichtlich des Auftretens einer absoluten Arrhythmie eine Verschlechterung so schnell registrieren, dass wir handeln können.

Ich kann Ihnen ausnahmsweise mal einen Case Report schildern: Eine Anfang 60-jährige Frau bekommt Ibrutinib von mir, weil sie auf die anderen Therapien nicht anspricht, macht eine vierwöchige Schiffsreise, kommt zurück. Als sie das Schiff verlässt, kann sie nicht mehr sprechen, hat Vorhofflimmern, hat eine TIA, eine klassische Nebenwirkung, die in diesen beiden Real-World-Analysen mit allen Einschränkungen aufgetreten ist. Von daher sollte man das nicht entdramatisieren. Das sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die auftreten. Ich habe Herrn Wörmann nicht ganz verstanden. Wenn wir uns jetzt den Zusatznutzen anschauen hinsichtlich eines geringeren Schadens, den das IQWiG konstatiert hat, und uns die Hazard Ratio für das Überleben anschauen, dann sehen wir sogar an der Hazard Ratio eine ganz klare Tendenz zu einem Überlebensnachteil anhand dieser sehr überschaubaren Daten aus der iLLUMINATE-Studie. Von daher finde ich es besonders problematisch, aufgrund dieses angeblich geringeren, aber durchaus vorhandenen Risikos für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen einen Zusatznutzen zu attestieren. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi, Herrn Jantschak, Herrn Kuhn.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte zunächst einen Schritt zurückgehen, indem ich auf das antworte, was der Hersteller zu Beginn gesagt hatte, und zwar geht es darum, wie wir bei der Abwägung des Zusatznutzens vorgegangen sind. Wir haben in der Dossierbewertung in der Tat beschrieben, dass einerseits die fehlenden Daten zur Lebensqualität ausschlaggebend sind dafür, den Zusatznutzen herabzustufen, andererseits die tendenziell negativen Daten zum Gesamtüberleben. Ich glaube, dass es da weniger um die Effektschätzung selber geht, sondern eher darum, wie unsicher die Daten eigentlich sind. Wenn man sich einmal die Konfidenzen anschaut, dann muss man sagen: Das reicht von einer Halbierung des Mortalitätsrisikos bis fast zu einer Verdreifachung. Wir sind hier in einer Situation, in der wir ausschließlich auf Nebenwirkungen basierende Aussagen treffen können, weil sich nur da Effekte zeigen. Auf der anderen Seite muss man natürlich schauen: Ist das Arzneimittel denn insgesamt geeignet, um hinsichtlich der intendierten Wirkungen tatsächlich Unterschiede zu zeigen oder zumindest nicht schlechter zu sein als der Standard? Ich glaube, dass das auf Basis der Daten einfach nicht geht, weil die Daten so unsicher sind und die Präzision der Schätzung für das Gesamtüberleben einfach zuungunsten sein kann, sodass wir das hier nicht sagen können. So sind wir zu der Einschätzung gekommen.

Noch eine Anmerkung zu den Herzerkrankungen: Herr Ludwig hat ja gesagt, wir würden insgesamt einen Vorteil sehen. Das stimmt. Bei den Herzerkrankungen sehen wir auch den Nachteil, und wir haben hier – da gebe ich Ihnen vollkommen recht – ein Riesenproblem bei den Daten zu den Nebenwirkungen, weil die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen im Vergleichsarm nicht weiter beobachtet worden sind nach den vier Zyklen. In der Tat ist es so, dass man in der Überlebenszeitanalyse tatsächlich nur Aussagen für die ersten Wochen machen kann. Das haben wir in unserer Bewertung so geschrieben. Bei den Herzerkrankungen zeigt sich trotzdem ein Nachteil, auch schon in dieser kurzen Zeit; den kann man da schon sehen. Bei den schweren Herzerkrankungen ist das nicht signifikant. Da gibt es den p-Wert zum Log-Rank-Test. Der liegt bei ungefähr 0,12, null gegen 13 Ereignisse in der Studie. Wäre das weiter beobachtet worden im Vergleichsarm, hätte man das da wahrscheinlich schon sehen können. Aber es ist hier auf Basis der Daten einfach nicht möglich gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich war zwar jetzt noch nicht an der Reihe, aber ich wollte darauf replizieren. – Ich hatte in den einleitenden Worten bei der Mortalität ja auch auf die Gesamtstudie und auf unsere Sensitivitätsanalyse verwiesen. Wir haben ja einen Zuschnitt gemacht. Ich glaube, das war wichtig, um die Teilpopulation 2 eindeutig identifizieren zu können. Da haben wir jetzt drei Todesfälle mehr als im Kontrollarm. Sowohl in der größeren Gruppe der Gesamtstudie als auch in dem konservativeren Zuschnitt mit etwas weniger Patienten ist es bei Ibrutinib ein Todesfall weniger. In keinem Fall besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität.

Was die unterschiedlichen Beobachtungsdauern angeht, ist zu sagen: Das liegt natürlich im Therapie regime begründet. Hier, denke ich, kann man jetzt nicht sagen, dass wir die Ereignisse, die nach den sechs Monaten stattfinden, nicht berücksichtigen. Ich glaube, es ist korrekt, zu sagen: Bei der Schätzung der Hazard Ratio werden die ersten sechs Monate stärker gewichtet, und das führt dann praktisch zu einem Informationsverlust. Allerdings: Auch die EMA hat ja, was die Sicherheit angeht, hier keine – ich glaube, das Wort war „dramatisch“ – dramatischen Signale gesehen.

Ich würde aber auch gerne die Kollegen aus der Medizin bitten, insgesamt eine Einordnung der Aussagen, die zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen gemacht worden sind, vorzunehmen, wenn es erlaubt ist, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte aus der Medizin? – Bitte schön, Herr Goebel.

**Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag):** Es ist für mich jetzt nicht ganz einfach, das alles zu sortieren; denn da sind sehr viele Punkte genannt worden. Ich fange mal mit den Publikationen an, die Sie genannt haben, Herr Ludwig. Sie haben es angesprochen: größeres monozentrisches Zentrum, einzelne Publikationen. Natürlich nehmen wir diese potenziellen Nebenwirkungen sehr ernst. Aus diesem Grund findet ja auch wiederholt eine Evaluation des Sicherheitsrisikoprofils von Ibrutinib statt. Da fließen diese Daten auch mit ein, also die systematische Literaturrecherche, alle gemeldeten Nebenwirkungen und dann auch die Daten zur Sicherheit, die wir aus unseren Studien haben. Aus denen resultierend sind ja in Absprache mit den Gesundheitsbehörden keine großen Bedenken gesehen worden.

Darüber hinaus würde ich gerne noch auf die Aussagen von Herrn Spehn Bezug nehmen. Sie hatten von einer kumulativen Toxizität gesprochen. Sie hatten gesagt, dass die Nebenwirkungen bei Ibrutinib erst später auftreten. Das kann ich anhand der Daten, die wir aus den Studien haben, nicht nachvollziehen. Da ist es im Gegenteil so, dass wir eher mehr Nebenwirkungen zu Beginn der Behandlung sehen, was auch mit einer zunehmenden Krankheitskontrolle erklärbar wäre, durch die dann die uner-

wünschten Nebenwirkungen, die durch die CLL ausgelöst sein können, abnehmen. Außerdem ist wichtig, dass jetzt auch Daten zur Langzeitsicherheit mit in die Fachinformation aufgenommen wurden. Hier sind Langzeitsicherheitsdaten von insgesamt 1 177 Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren eingeflossen. Die mediane Behandlungsdauer der Patienten mit CLL betrug in dieser Untersuchung 45 Monate. Insgesamt waren es 807 Patienten mit einer CLL. Da hat man nicht feststellen können, dass es eine Zunahme gab. Vielmehr konnte das bekannte allgemeine Sicherheitsprofil mit Imbruvica® bestätigt werden. Die einzige Ausnahme, was ich einschränkend zugeben muss, ist das vermehrte Auftreten der Hypertonie; aber sonst ist es konsistent, und es können keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Goebel. – Herr Ludwig, Sie hatten sich noch mal dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich muss das doch noch mal kommentieren. Zum Ersten: Diese beiden Arbeiten, die ich zitiert habe, sind vor zwei bis drei Monaten als Vollpublikation veröffentlicht worden; vorher waren es Poster auf dem ASH-Kongress. Es wäre schön, wenn Sie mir kurz erklären, inwiefern diese Daten, die wirklich bedrohlich sind, aus diesen beiden Arbeiten – das sind keine Journallen, sondern führende Fachzeitschriften der Kardiologie und der Hämatologie – bereits bei Ihrer Pharmakovigilanzbetrachtung berücksichtigt wurden.

Zum Zweiten möchte ich, weil das bisher gar nicht zur Sprache gekommen ist, einfach noch mal darauf hinweisen, dass klinische Studien, auch in der Hämatologie, natürlich ein sehr selektiertes Patientenkollektiv untersuchen. Dort werden kaum Patienten eingeschlossen, die bereits eine schwere kardiovaskuläre Erkrankung haben. Von daher werden natürlich die Nebenwirkungen, was die kardiovaskulären Nebenwirkungen angeht, dort immer deutlich geringer sein als in der Real-World-Situation; das ist ja gerade das Beunruhigende. Ob diese Dinge danach, in der Real-World-Situation, genauso sorgfältig, ich würde fast sagen: handverlesen betrachtet werden wie in einer klinischen Studie, wage ich angesichts der wirklich dramatischen aktuellen Berichte zur kardiovaskulären Toxizität zu bezweifeln.

Zum Dritten noch eine Frage; denn ich möchte einfach die Zahlen verstehen. Im EPAR wurde von zehn Todesfällen vs. drei gesprochen, also zehn im Ibrutinib-Arm und drei im Vergleichsarm. Wie erklären Sie sich diese Zahlen? Das ist für jemanden, der keine anderen Quellen hat, nicht ohne Weiteres verständlich.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Wir haben ja hier die Auswertung des Zuschnitts, also für die Patienten, die für FCR ungeeignet sind, vorgelegt. Da sehen wir neun vs. zwei Todesfälle, die aufgrund von Nebenwirkungen eingetreten sind. Aus dem CSR geht hervor, dass wir für den ersten Datenschnitt nur sieben Todesfälle und einen im Kontrollarm beurteilen können. Von den sieben Toten im Ibrutinib-Arm ist nur einer als „possibly related to ibrutinib“ eingeschätzt worden.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Eine zweite Frage noch zur Berücksichtigung dieser Dinge, die Sie angesprochen haben, im Bereich der Pharmakovigilanz. Wenn Sie sich die klinischen Studien anschauen, dann steht da eigentlich immer drin: Die erwarteten Nebenwirkungen sind aufgetreten. – Das ist nicht ganz befriedigend für den, der gerne ein bisschen was Genaueres wissen möchte. Wenn Sie sich die Fachinformation anschauen, dann sehen Sie, dass die meisten kardiovaskulären Nebenwirkungen, die in diesen Arbeiten, die ich jetzt wiederholt genannt habe, festgestellt wurden, da überhaupt nicht drinstehen. Da steht – natürlich – arterielle Hypertonie drin, da steht Vorhofflimmern drin. Ich darf daran erinnern: Wenn ein Patient unter Ibrutinib Vorhofflimmern bekommt, benötigt er eine Antikoagulation. Das sind Patienten, die von vornherein eine erhöhte Blutungsneigung haben; Herr Wendtner hat

auf die Mechanismen hingewiesen. Wenn die dann noch zusätzlich ein NOAK bekommen oder einen Vitamin-K-Antagonisten, wird diese Blutungsneigung natürlich noch erheblich verstärkt. Von daher wäre es wirklich interessant, zu wissen, wann diese Dinge jetzt irgendwann mal in die Fachinformation einfließen. Das ist meine konkrete Frage.

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

**Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag):** Man muss einmal feststellen, wie valide die Ergebnisse sind und ob sie auch wirklich im Zusammenhang mit Ibrutinib stehen. Sie hatten die monozentrischen Studien angesprochen. Wir haben eine viel größere Datenbasis, anhand derer wir die Nebenwirkungen dann gegebenenfalls berücksichtigen.

Die Aussage, dass beim Vorhofflimmern, wenn es mit einer Antikoagulationstherapie therapiert werden muss, die Blutungsneigung erhöht ist, ist richtig; das haben wir auch gesehen. Das sehen wir aber nicht nur für Ibrutinib, sondern auch bei Antikoagulantien generell. Daraus jetzt zu postulieren, dass aufgrund der Komedikation mit Ibrutinib ein drastisch erhöhtes Risiko für eine Blutung besteht, kann ich so nicht nachvollziehen.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich wollte direkt auf die Frage der kardialen Todesfälle antworten. Sie sagten, es sei nur ein Todesfall eindeutig gewesen. Im EPAR ist auf Seite 56/57 von zehn vs. drei therapiebedingten Todesfällen, einem Cardiac Arrest, also einem plötzlichen Herzstillstand, einem Sudden Death – mit Sicherheit gilt so was als ein Rhythmustod – und einem Myokardinfarkt die Rede, und einmal steht da „death“. Wenn wir einen Patienten tot im Bett finden, bei dem wir das nicht erwartet haben, und überlegen: „Was kann dazu geführt haben?“, dann muss man sagen: Es gibt erstens und zweitens und drittens auch einen kardiovaskulären Grund, sei es eine Lungenembolie, sei es ein Herzinfarkt, sei es ein Cardiac Arrest oder was auch immer. Wir kommen hier also auf vier Todesfälle, die kardialen Nebenwirkungen zugeordnet werden. Das ist die Situation im EPAR.

Das Nächste ist die Häufigkeit des Vorhofflimmerns. Klar, die differiert, je nachdem, wann man das bestimmt; Sie sprechen in der Studie von 5,3 Prozent. Herr Professor Dührsen hat dazu beim letzten Update, finde ich, eine schöne Folie gezeigt. Da gibt er 12,3 Prozent vs. 0 für die iLLUMINATE-Studie an. Ich meine, er hat auch an der CLL-Studiengruppe teilgenommen. Von daher ist das so, glaube ich, auch zu niedrig gegriffen. Das andere ist, dass in dieser Untersuchung aus Ohio eben die Kurve mit der Zeit konstant ansteigt. Diese Nebenwirkung kann also unter Ibrutinib früh, in den ersten Wochen auftreten, aber es kommt zu einer kontinuierlichen Zunahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Replik Herr Sindern, und dann machen wir mit Herrn Jantschak und Herrn Kuhn weiter.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich möchte einmal die Zahlen aus dem EPAR erwähnen und kurz darstellen, wie die Dokumentation der Nebenwirkungen erfolgt. Das sind ja die Treatment Emergent Adverse Events, die protokollgemäß erhoben werden im Zeitraum der Behandlung plus 30 Tage. Dann wird festgestellt: Ist das „related“ oder „possibly related“? Sie finden hier also in unserem Zuschnitt neun zu zwei TEAEs, und bei einem war dann „possibly related“ vergeben. Bei diesem Unterschied müssen Sie natürlich die unterschiedlichen Behandlungsdauern berücksichtigen. Das ist dann der Grund, weshalb wir die zeitadjustierten Auswertungen vornehmen. Aber gerade diese deutlichen Unterschiede sind natürlich nur vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sindern. – Jetzt Herr Jantschak, dann Herr Kuhn.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich fange jetzt einfach mal an mit zwei Fragen, die sich im Laufe der Diskussion ergeben haben, und zwar zunächst konkret an Herrn Wendtner. Sie haben die Studie E1912 erwähnt und den OS-Vorteil, der sich in dieser Studie gezeigt hat. Ich muss gestehen, ich bin jetzt nicht so tief in die Daten eingestiegen. Mir ist nur aufgefallen, dass die Ereignisrate bei den OS im einstelligen Bereich lag. Da ist zunächst die Frage, wie aussagekräftig zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts die OS-Ereignisse tatsächlich sind.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Nachdem ich direkt angesprochen wurde, muss ich sagen: Es gab ein Update der E1912-Studie beim diesjährigen ASH. Die Updates zeigen inzwischen schon zweifelhafte Ereignisraten. Die sind noch nicht voll publiziert, sondern nur in Abstract-Form. Zu bedenken ist, dass eine Eins-zu-Zwei-Randomisierung stattfand zugunsten von Ibrutinib. Es erhielten also im Rahmen der Randomisierung im Vergleich zu FCR doppelt so viele Patienten Ibrutinib. Ja, es sind trotzdem überschaubare Todesfälle – Gott sei Dank –, aber auch im Update hat sich das bestätigt, was wir bereits vor einem Jahr nach einem 31-monatigen Follow-up gesehen haben. Also, es gibt einen OS-Vorteil zugunsten von Ibrutinib vs. FCR.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch mal Herr Jantschak, dann Herr Kuhn direkt dazu. Oder will Herr Kuhn vorher?

**Herr Kuhn:** Wenn es gerade um die E1912-Studie geht, würde ich kurz direkt dazu noch eine Frage stellen, und zwar an den pharmazeutischen Unternehmer. In dieser E1912-Studie wurde ja die Kombination aus Ibrutinib und Rituximab untersucht, die meines Wissens bei CLL im Moment nicht zugelassen ist. Gibt es denn vom pharmazeutischen Unternehmer Bestrebungen, auf Basis dieser Studie oder eventuell weiterer Studien die Kombination bei der CLL zur Zulassung zu bringen, oder gibt es die nicht?

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

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ja, die Bestrebungen gibt es. Wir gehen davon aus, dass zum Ende des Jahres eine Zulassung erfolgt. Dann würden wir natürlich die Studie auch hier zur Nutzenbewertung vorlegen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Diese Frage hat sich auch bei mir ergeben, aber ich habe ja hier eine ganze Liste. Dann setze ich einfach mal fort, und zwar mit folgender Frage: Wir vergleichen ja hier in dieser Studie faktisch eine Therapie, die begrenzt ist auf sechs Zyklen, sechs Monate mit einer Therapie, die sich über, so wie ich das verstanden habe, fast 40 Monate erstreckt. Es ergibt sich aus den Daten für die Chlorambucil-Patienten ja ein therapiefreies Intervall von fast zwei Jahren. Da stellt sich für uns die Frage – die geht an die Fachgesellschaftler –, welchen Wert für den Patienten dieses therapiefreie Intervall hat und wie die Patienten in diesem Intervall geführt bzw. monitoriert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das Monitoring ist bei diesen Patienten engmaschig. Das ist ja relativ einfach mithilfe des Blutbildes. Ich hatte bei der Schreierei vorhin so ein bisschen das Gefühl, als würden die Patienten nicht sorgfältig gemonitort. Ich glaube schon, dass wir sie sorgfältig aufklären,

auch über die Nebenwirkungen. Ob eine Intervalltherapie besser als eine Dauertherapie ist, wissen wir nicht. Das ist, glaube ich, eine wichtige Frage für die neuen oralen Therapien. Wir haben ja bei vielen anderen Erkrankungen mit chronischem Verlauf durchaus die Erfahrung gemacht, dass Intervalltherapien auch wirksam sind. Da im Moment keine Daten vorliegen, kann man das so nicht beantworten. Es wäre sehr wünschenswert, wenn das im Rahmen von Erhebungen der Lebensqualität erfasst würde, die wir hier nicht haben. Wir haben allerdings durchaus Erfahrungen von anderen Erkrankungen, dass Patienten unter einer Erhaltungstherapie manchmal eine höhere Lebensqualität haben als die, die diese Erhaltungstherapie nicht bekommen. Das hat aber möglicherweise etwas mit der engmaschigeren Arzt-Patienten-Betreuung zu tun und damit, dass dieses Loch nicht da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen dazu? – Nein. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Herr Wörmann, ich vermute, dass das Wort „Geschrei“ sich auf meine Stellungnahme von vorhin bezog. Das möchte ich dann vehement zurückweisen. Wir wissen heute, dass diese kardiovaskulären Nebenwirkungen gerade erst in den letzten Jahren deutlich geworden sind, und jemand, der auch weiterhin klinisch tätig ist, weiß aus der eigenen Praxis, dass die Aufklärung über Ibrutinib, was arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Nebenwirkungen angeht, häufig unzureichend ist. Das kann ich durch die Erfahrung mit eigenen aufgeklärten Patienten bestätigen. Von daher halte ich die Formulierung für etwas unglücklich.

Zur Frage: Natürlich, es gibt im Augenblick überhaupt keine Daten, die zeigen, dass ein Patient, der eine „Erhaltungstherapie“ – in Anführungsstrichen; was immer das in dem Zusammenhang bedeuten mag – mit Ibrutinib bei der CLL bekommt, eine bessere Lebensqualität aufweist als jemand, der sechs Zyklen Chlorambucil und einen monoklonalen Antikörper gegen CD20 bekommt und dann nichts mehr. Wir wissen alle, dass es bei der CLL zwar klare Richtlinien gibt, wann man eine Behandlung beginnen sollte. Wir wissen aber auch alle aus dem klinischen Alltag und auch aus diesen Real-World-Daten, dass die Frage, wann man aufhört oder ob man mehrere Zyklen gibt, teilweise unterschiedlich gehandhabt wird. Von daher ist das aus meinem Blickwinkel, aus meiner doch relativ langjährigen Erfahrung in der Behandlung der CLL durchaus ein Vorteil, wenn man nach sechs Gaben aufhört und am Ende möglicherweise dasselbe Therapieergebnis bekommt, aber gleichzeitig keine kardiovaskulären Nebenwirkungen hat. Das ist, glaube ich, relativ offensichtlich.

Ich will, weil das vorhin ein bisschen durcheinandergeraten ist, noch mal klar betonen: Die kardiovaskulären Nebenwirkungen, die in vielen Studien beschrieben wurden, treten vorwiegend in den ersten sechs Monaten auf, das Vorhofflimmern im Durchschnitt nach drei Monaten. Wenn ein Patient diese sechs Monate ohne schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen überstanden hat, heißt das nicht, dass später keine mehr auftreten, aber zumindest sinkt die Wahrscheinlichkeit nach diesen sechs Monaten deutlich, dass derartige kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten. Trotzdem ist es – ich hatte es eingangs gesagt – ein wichtiger Wirkstoff, gar keine Frage. Aber wir haben keine Parameter, anhand derer wir derzeit sagen können: Dieser Patient bekommt schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen, und dieser bekommt keine. Vor diesem Hintergrund muss man die Patienten sehr gründlich, sehr engmaschig überwachen. Man wird natürlich trotzdem Ereignisse wie das, das ich geschildert habe – Vorhofflimmern mit anschließender TIA –, nicht verhindern können; denn das Vorhofflimmern wird nicht gerade zu dem Zeitpunkt auftreten, wo sich der Patient bei der ärztlichen Vorstellung befindet.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Rückfrage zu dem Komplex Nebenwirkungen, bezogen auf dieses therapiefreie Intervall. Bei den Patienten normalisieren sich nach Chlorambucil/Obinutuzumab

die Blutwerte relativ schnell. Dann ist die Frage dort: Haben die ein erhöhtes Hintergrundrisiko für bestimmte unerwünschte Ereignisse bezogen auf eine, sagen wir mal, normale Kontrollgruppe, oder haben die auch noch ein Backgroundrisiko für weitere Nebenwirkungen, die sich aus der Therapie ergeben? Die Frage hat folgenden Hintergrund: Sie haben darauf hingewiesen, dass sich in den Raten der Time-to-Event-Analyse Unterschiede zum Nachteil von Ibrutinib zeigen, die allerdings nicht klar auswertbar sind, weil die Erhebung nach sechs Monaten abgebrochen wurde. Da ist tatsächlich die Frage: Wie geht das mit diesen Patienten nach Chlorambucil/Obinutuzumab weiter?

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

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Das Hauptrisiko bei einer Alkylanzien-Therapie – und Chlorambucil gehört dazu – ist eine sekundäre Leukämie, die allerdings meines Wissens sehr selten ist bei der doch niedrigen Dosis von Chlorambucil. Wenn man das in höheren Dosen über mehrere Jahre gibt, mag das anders aussehen; aber das ist eigentlich die gefürchtetste Langzeitnebenwirkung. Die Frage, die Sie hatten, war: Haben die Patienten etwas davon, wenn man die Therapie aussetzen kann? Dafür gibt es seit Langem dieses schöne Wort TWiST, „time without symptoms or toxicity“, also keine Symptome, keine Toxizität. Das gilt eigentlich als ein positives Lebensqualitätsmerkmal. Wenn Symptome wieder auftreten, spricht: Allgemeinsymptome, Nachtschweiß oder Abgeschlagenheit, dann ist natürlich die TWiST-Zeit vorbei, dann ist wieder zu behandeln. Aber ansonsten wird das von den Patienten als positiv empfunden, und das geht ja bei etlichen Patienten sogar über viele Jahre. Dann wäre die Alternative gewesen in diesen Jahren, die ganze Zeit Ibrutinib zu nehmen. Da ist also die Therapiefreiheit doch schon ein Gewinn für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sindern, dann Herr Wendtner. Wen hatte ich da vorne noch? – Dann machen wir mal die beiden. – Bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Nur kurz zur Korrektur: Wir haben die Beobachtung nicht abgebrochen. Sie ging weiter, natürlich insbesondere im Ibrutinib-Arm, solange die Patienten unter Therapie standen, auch danach noch 30 Tage. Darüber hinaus gab es regelmäßige Dokumentationen. Deshalb: Es ist kein Abbruch der Dokumentation und der Erfassung der Nebenwirkungen. Sie finden im EPAR – ich glaube, das ist die Passage, die eben zitiert worden ist – auch Darstellungen, wo eine frühe mit einer späteren Phase hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen verglichen wird. Sie sehen also: Das ist in der Dokumentation enthalten, das ist ausgewertet und geht natürlich auch in die Safety-Bewertung der EMA ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi sofort dazu, dann Herr Jantschak, auch sofort dazu, dann Herr Wendtner.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Weil Sie es jetzt schon zweimal gesagt hatten, Herr Sindern, weise ich darauf hin: Die Beobachtung im Vergleichsarm hört nach sechs Monaten auf. Das sieht man an den Kaplan-Meier-Kurven. Nach Monat IX ist kein Patient mehr unter Risiko, das heißt, die Beobachtung hört einfach auf. Das bedeutet für die Überlebenszeitanalyse auch, dass nicht die Zeit der ersten sechs Monate höher gewichtet wird, sondern dass die ausschließlich gewichtet wird; denn danach gibt es keinen Vergleich mehr. Das heißt, es gibt tatsächlich nur Auswertungen bis Monat IX. Das bedeutet aber auch, dass man sich dann in der Interpretation maßgeblich die Kaplan-Meier-Kurven anschauen muss und dann schauen muss, wie der weitere Verlauf im Ibrutinib-Arm ist. Aber trotzdem hört die Beobachtung – und das sieht man an den Kaplan-Meier-Kurven – im Vergleichsarm nach sechs Monaten auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Tomeczkowski.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Sie haben recht: Es war ein Patient im Kontrollarm bis Monat IX bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und noch einer bei den schweren bis Monat XXVII. Man muss erklären: Die Ärzte hatten die Möglichkeit, Adverse Events weiterhin als Treatment-related einzustufen, wenn sie der Meinung waren, dass das Ereignis, das sie sehen, im Zusammenhang mit der Behandlung steht. Deswegen sind auch im Kontrollarm nach diesen sechs Monaten, was richtig ist, noch zwei Ereignisse aufgetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu noch mal Herr Jantschak, dann Herr Wendtner, und dann gehen wir in der normalen Liste weiter.

**Herr Dr. Jantschak:** Hat sich eigentlich erledigt. Herr Vervölgyi hatte ja schon ausgeführt, was im IQWiG-Bericht steht: 40 Monate vs. 6 Monate Beobachtungsdauer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Kurz als Response zu Herrn Jantschak. Ergänzend zu den Ausführungen von Herrn Ludwig, was sich nach der Therapie mit Chlorambucil/Obinutuzumab bei den Patienten beobachten lässt: Natürlich gibt es Patienten, die noch eine gewisse Zytopenie aufweisen, auch nach Therapiebeendigung, das heißt, das Infektrisiko ist da. Wir wissen auch bezüglich der zwei Tumoren, dass das eher seltener myeloische Neoplasien sind. AML ist sehr selten in unseren großen Phase-III-Studien. Nebenbemerkung: iLLUMINATE war keine Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe. Wir wissen von Phase-III-Studien der DCLLSG, dass insbesondere SPM, sekundäre primäre Malignome, also Hauttumore, ein Thema darstellen. Das ist auch unter den neuen Substanzen zu beobachten, auch unter Ibrutinib, Venetoclax etc. In bisherigen Analysen sind die Unterschiede nicht signifikant; aber das sind Dinge, die wir eben auch bedenken müssen.

Noch zu Ihrer Anmerkung, Herr Jantschak, zur therapiefreien Zeit: Wir sprechen hier letztendlich nicht von Jahren, sondern, wenn wir die iLLUMINATE-Studie betrachten, von 22 Monaten medianem PFS. Gerade diese Studie zeigt ja, dass die Patienten unter Chlorambucil/Rituximab leider keinen Benefit haben, dass sie viele Jahre ohne Therapie laufen können. Das verschmälert sich leider auch noch für Patienten mit einem unmutierten IgHV-Status. Das sind nämlich die Risikopatienten, die auf die klassische Chemoimmuntherapie nicht so gut ansprechen. Ich kann Ihnen aus klinischer Erfahrung sagen: Ein Patient, der nach nicht einmal zwei Jahren ein Rezidiv erlebt, hat auch eine psychische Belastung, allein durch die Diagnosestellung eines Rezidivs. Es ist also nicht so, dass man sagt, er kann sorgenfrei in die Zukunft schauen. Ich stimme Herrn Wörmann zu: Es ist im Alltag einfacher, einen Patienten zu führen, der kontinuierlich Therapien bekommt. Es gibt eine hohe Arzt-Patienten-Bindung. Das kann auch, sage ich mal, zu einer Sicherung der Situation des Patienten, auch in psychologischer Hinsicht, führen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, war das Ihr Katalog? Dann machen wir mit Herrn Kuhn weiter, dann Frau Müller.

**Herr Kuhn:** Ich hätte noch eine methodische Rückfrage zu den Nebenwirkungen, vor allem an die AkdÄ, die das ja in der Stellungnahme kritisch diskutiert hat. Wir haben jetzt schon zwei Punkte diskutiert. Der erste Punkt war, dass die Nebenwirkungen unter Chlorambucil typischerweise sehr früh auftreten – das sind die Infusionsreaktionen, das ist Übelkeit, das sind Neutropenien – und die wichtigen Nebenwirkungen unter Ibrutinib – das hatten Sie angesprochen, Herr Spehn – typischerweise eher im Verlauf, eher später. Auf der anderen Seite haben wir auch diskutiert, dass die Zyklenzahl von Chlorambucil/Obinutuzumab vorab begrenzt ist. Bei der Kaplan-Meier-Methodik, die hier verwendet wurde,

gehen wir ja davon aus, dass sich das Nebenwirkungsrisiko, das unter der Behandlung auftritt, anschließend fortsetzt. Wir hatten aber – und so habe ich Sie schon verstanden – diskutiert, dass nach Absetzen oder nach Beendigung der vier oder sechs Zyklen Chlorambucil/Obinutuzumab in der Regel davon auszugehen ist, dass die Patienten weniger Nebenwirkungen bzw. keine Toxizität mehr haben. Vor dem Hintergrund – das hatten Sie ja auch in der Stellungnahme diskutiert – stellt sich für mich schon die Frage, inwieweit die Kaplan-Meier-Methodik in diesem konkreten Fall geeignet ist, um die Nebenwirkungen dieser beiden Therapieschemata oder Therapiearten zu vergleichen. Sie schreiben in der Stellungnahme, dass diese Methodik aus Ihrer Sicht nicht zielführend ist. Es wäre gut, wenn Sie das noch einmal ausführen könnten.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst zur ersten Frage: Unter Chlorambucil treten eher selten Infusionsreaktionen auf, weil das eine orale Therapie ist. Es ist der monoklonale Antikörper, der die Infusionsreaktionen verursacht. Die anderen Nebenwirkungen – da stimme ich mit Herrn Wendtner vollkommen überein – sind ja genannt worden: Die Hämatotoxizität spielt keine große Rolle, klinisch gesehen, weil man sie überwacht und dementsprechend gegebenenfalls Zyklen verschiebt oder wartet, bis eine Regeneration eingetreten ist, und weil sie nach Absetzen von Chlorambucil sowieso nicht mehr auftritt; das ist der eine Punkt. Zu Ihrer Frage bezüglich der Kaplan-Meier-Methodik: Sie ist aufgrund dieser unterschiedlichen Dynamik unter einer Dauertherapie mit Ibrutinib und sechs Zyklen Chlorambucil plus monoklonalem Antikörper sicherlich nicht besonders gut geeignet, derartige Nebenwirkungen richtig zu erfassen.

Ich wollte eine Sache kurz noch richtigstellen, damit es auch im Protokoll vermerkt ist: Ich habe überhaupt keine Zweifel, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine ungünstige genetische Konstellation haben – nichtmutierter IgHV-Status, TP53-Mutationen usw. sind angesprochen worden –, geeignet sind, um von Ibrutinib zu profitieren, und ich würde diese Patienten, wenn ich die klinische Entscheidung treffe, auch behandeln, aber nicht alle Patienten; darum geht es mir und auch der AkdÄ letztlich. Das sind Patienten, die von vornherein einen eindeutigen prognostischen Faktor haben, der ungünstig ist, und mit der herkömmlichen Therapie nicht gut zu behandeln sind. Viele andere Patienten sind aber mit Chlorambucil plus monoklonalem Antikörper gut zu behandeln, profitieren davon und haben danach auch einen unterschiedlich langen Zeitraum der Therapiefreiheit, was für diese Patienten durchaus von Vorteil ist. – Wollen Sie noch etwas zur Kaplan-Meier-Kurve sagen, Herr Spehn?

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Nein, nur so viel, dass die kumulative Inzidenz bei diesen unterschiedlichen zeitlichen Abläufen der Toxizität unseres Erachtens einfach viel besser geeignet ist als die Zeit bis zum Auftreten einer Nebenwirkung. Das andere: Es geht um die Patienten, die dafür geeignet sind, Ibrutinib zu bekommen, und bei denen es sinnvoll ist. Wenn jetzt diese Patienten rezidivieren und früh rezidivieren, ist klar, dass sie ein hohes Risiko haben vonseiten der CLL. Dann kommt es nur darauf an, wie hoch das kardiovaskuläre Risiko ist. Das muss gegeneinander abgewogen werden. In der Studie der Primärtherapie gegen FCR von Scheinfeld waren das junge Patienten, ich vermute mal, mit deutlich weniger kardiovaskulären Problemen und zum Teil einer Hochrisiko-CLL mit vielen unmutierten Formen. Bei denen ergibt dann das Nutzen-Schaden-Verhältnis einen positiven Wert, einschließlich verlängertem Überleben. Bei der Population in iLLUMINATE sieht das eben nicht so aus. Das sind ältere Patienten. Hier sind auch Patienten dabei mit Chromosomenaberration, also der 17p-Deletion und der TP53-Mutation, und diesen kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei denen fällt das Ergebnis dann netto lange nicht so gut aus wie in der Arbeit von Scheinfeld mit den jungen Patienten. Im Falle eines Rezidivs nach einer Chlorambucil- und CD20-Therapie Ibrutinib oder Venetoclax zu geben, ist dann eine andere Frage. Das ist dann sicher sinnvoll. Wir haben unsere Probleme mit der Primärtherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Spehn. – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet zur Frage der grundsätzlichen methodischen Geeignetheit der Kaplan-Meier-Systematik. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will nicht grundsätzlich in die Details gehen. Viele der Nebenwirkungen von Ibrutinib tauchen früh auf, gerade die Hautblutung. Insofern passt das, glaube ich, nicht ganz von den Armen bezüglich der unterschiedlichen Verteilung der Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch einmal Herr Wendtner, dann Herr Tomeczkowski. Dann gehen wir der Reihe nach weiter: Frau Müller, Frau Holtkamp, Frau Groß, Herr Jantschak. – Bitte, Herr Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Eine Anmerkung zu der Patientenpopulation von iLLUMINATE: Ich glaube, wir sind uns einig, dass Patienten mit einem unmutierten IgHV-Status einen Benefit von neuen Substanzen haben und heutzutage, so sagt es die DGHO auch in ihren Onkopedia-Leitlinien, primär nicht mit einer Chemoimmuntherapie behandelt werden sollten. In der iLLUMINATE-Studie lag der Anteil der Patienten mit einem unmutierten IgHV-Status im Bereich von 60 Prozent. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten also dieses Risikokriterium. Von daher ist es keine Minorität, die außerhalb einer Studienfrage, eigentlich im Konsens, zumindest der DGHO, mit einer neuen Substanz primär in einer Erstlinientherapie heutzutage in Deutschland so behandelt werden sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Tomeczkowski.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ich wollte noch einmal kurz auf Herrn Kuhn replizieren. Wir haben ja bei den schweren Nebenwirkungen Vorteile in der zeitadjustierten Analyse. Im Kontrollarm erleiden die Patienten im Median nach zwei Monaten ein schweres Adverse Event und im Ibrutinib-Arm nach sechs Monaten. Sie haben ja in den Raum gestellt, ob das nicht über die Neutropenien zu erklären ist, die typisch für Chlorambucil sind. Wir haben eine Sensitivitätsanalyse gemacht, in der wir die Neutropenien herausgerechnet haben. Die Vorteile bei der Zeit bis zum Erreichen eines schweren Ereignisses bleiben dann bestehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, jetzt können Sie weitermachen. Dann kommen Frau Müller – das rechne ich dann als eine Wortmeldung –, Frau Holtkamp, Frau Groß und noch einmal Herr Vervölgyi. Dann sollten wir zur nächsten Anhörung gehen; wir haben ja noch eine.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Rückfrage zum IgHV-Status: Wie viele IgHV-unmutierte Patienten waren in der hier relevanten Teilpopulation enthalten? Die Teilpopulation wurde ja primär gebildet auf Basis dieser Kriterien TP53-Mutation und 17p-negative Patienten.

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

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Ich kann etwas zum IgHV-Status und zur Verteilung zwischen den beiden Armen sagen. Im Ibrutinib-Arm haben wir insgesamt 43 Patienten, was 58,9 Prozent entspricht, und im Chlorambucil-Arm haben wir 32 Patienten, was 44,4 Prozent entspricht, bei den IgHV-unmutierten und hinsichtlich der IgHV-mutierten Patienten sind wir im Ibrutinib-Arm bei 34,2 Prozent der Patienten und im Chlorambucil-Arm bei 47,2 Prozent der Patienten, was äquivalent 25 Patienten im Ibrutinib-Arm und 34 Patienten im Chlorambucil-Arm entspricht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, bitte schön.

**Herr Dr. Jantschak:** Die Frage geht an die Fachgesellschaftler. Das ist doch dann eigentlich die Mehrzahl der Patienten, die Sie nicht mit Ibrutinib behandeln würden?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Jetzt geht es wirklich durcheinander. – Die unmutierten Patienten werden behandelt.

(Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Hatte ich gesagt!)

Das waren 60 Prozent, hat Herr Wendtner gesagt. 58,9 Prozent kamen jetzt hier heraus. Wir halten die Daten für einigermaßen gleich.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte eine Lanze für die Kaplan-Meier-Systematik brechen und das, was Herr Wörmann eben hier aus klinischer Sicht vorgetragen hat, noch einmal anhand der Kaplan-Meier-Kurven zu den SAEs kurz – das wollte ich eigentlich sagen – erläutern. Es stimmt tatsächlich: Unter Ibrutinib werden die Nebenwirkungen natürlich länger erfasst, weil die Erfassungsdauer deutlich länger ist. Aber man sieht eben auch in dieser schönen Kaplan-Meier-Kurve, dass wir bis zu dem Zeitraum zwischen Monat IX und Monat XII, wo die Zahl der „patients at risk“ im Vergleichsarm auf null runtergeht, wir also gar nichts mehr haben – Herr Vervölgyi hat es erläutert –, im Prinzip schon bei ungefähr 40 Prozent, Pi mal Daumen, der Patienten im Ibrutinib-Arm sind, die das erste SAE hatten, also in der Time-to-Event-Analyse. Man kann also sagen, dass der größere Teil der Ibrutinib-Ereignisse tatsächlich in dem Zeitraum aufgetreten ist, in dem man auch vom Vergleichsarm noch Daten hat; natürlich nicht alle, das ist richtig, aber darauf wollte ich noch einmal hinweisen.

Eine letzte Frage: Wir könnten uns ganz viele dieser Diskussionen, die wir jetzt hier führen, sparen, wenn Sie Lebensqualitätsdaten, die ja in der Indikation superwichtig sind, vorlegen würden, weil das OS, wenn es nicht toxizitätsbedingt schlechter wird – und darüber kann man hier nichts sagen –, einfach nicht den Stellenwert hat. Warum haben wir die nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt hatte ich zwei Wortmeldungen von Herrn Ludwig, der den Kopf geschüttelt hat, als Frau Müller eben auf die zeitliche Verteilung der Nebenwirkungsereignisse hingewiesen hat, und Herrn Wörmann. Dann vom pU noch eine Antwort zur Frage: Wieso keine Lebensqualitätsdaten? – Herr Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich habe zunehmend den Kopf geschüttelt, also muss ich jetzt aufpassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ob das jetzt mit einer Steigerung versehen war, konnte ich von hier aus nicht sehen.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich hatte ja vorhin schon darauf hingewiesen, dass die kardiovaskulären Nebenwirkungen, die ich als besonders relevant für die Patienten ansehe, früh auftreten. Das ist in der Diskussion etwas durcheinandergelassen. Bei aller Kritik an Real-World-Daten: Das zeigen sehr deutlich auch die Real-World-Daten. Diese Nebenwirkungen treten in den ersten sechs Monaten auf und danach kaum noch. Das heißt, wenn ein Patient, den Sie mit Ibrutinib behandeln, das zwei Jahre ohne große kardiovaskuläre Nebenwirkungen nimmt, dann können Sie relativ ruhig schlafen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Wörmann zum guten Schlaf.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz, weil es mit der Mutation vielleicht ein bisschen durcheinandergelassen war: Wir reden über verschiedene Arten von Mutationen. Wir reden einmal über genetische Aberration. Ein Beispiel dafür ist TP53. Das ist eine Mutation. Der Status der Immunglobulin-Schwerketten-Gen-Umlagerung ist ein völlig anderer genetischer Status. Das ist ein Maß dafür, wie weit die initiale Zielzelle der malignen Transformation schon in der B-Zell-Proliferation, der B-Zell-Differenzierung fortgeschritten ist. Dann sind unmutiert und mutiert hochgradig diskriminierende Merkmale für gutes und schlechtes Ansprechen. Das hat nichts mit den genetischen Aberrationen wie TP53 zu tun. Die IgHV-unmutierten Patienten sind die, die besonders gut auf die Kinaseinhibitoren ansprechen. Das ging eben durcheinander, als wenn alles in einer Schublade wäre. Deswegen wollte ich das gleich klarstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt der pU zur Lebensqualität, also der Kritik von Frau Müller. – Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ja, es ist sicherlich korrekt: Über den EQ-5D hinaus haben wir kein PRO-Instrument. Historisch mag ja eine Rolle gespielt haben, dass zeitgleich bzw. zuvor auch Studien im Anwendungsgebiet durchgeführt worden sind, in denen Lebensqualität auch erfasst worden ist. Man hat sich darüber hinaus – das ist jetzt eine historische Erklärung – auch keinen Erkenntnisgewinn erwartet. Vielleicht war auch die Erfahrung, dass die Instrumente hier in der Frontline nicht so sensitiv sind. Ich will hier aber auch gar nicht den Eindruck erwecken, dass ich das rechtfertigen möchte. Wir bedauern das auch. An unserer klaren Aussage, dass Lebensqualitätsmessungen wichtig sind – wir wissen ja, welche Rolle das hier spielt –, gibt es keinen Zweifel; aber bei einer globalen Studie haben wir nicht immer das letzte Wort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp, dann Frau Groß, dann Herr Verölygi.

**Frau Holtkamp:** Vorab: Aus Patientensicht hätte ich das natürlich auch sehr begrüßt, wenn Lebensqualität erhoben worden wäre, dann müssten wir hier nicht so viel spekulieren, was der Patient tatsächlich präferiert.

Meine Frage geht insbesondere an die Kliniker. Es geht ja hier nicht nur um Ibrutinib, sondern es geht insbesondere auch um die Kombination von Ibrutinib und Obinutuzumab. Da würde mich interessieren, bei welchen Patienten Sie denn jetzt diese Kombination einsetzen würden in der Erstlinientherapie – darum geht es ja hier –, gerade im Vergleich zur Ibrutinib-Monotherapie; denn die Zulassung ist ja sehr breit, breiter als die Kriterien in der Studie. Es gibt die Theorie, dass Ibrutinib möglicherweise die anti-körperabhängige zelluläre Zytotoxizität hemmt. Das betrifft ja die Frage: Ist das wirklich so sinnvoll, oder wäre vielleicht eine Monotherapie ausreichend oder vielleicht eine Kombination mit Venetoclax interessanter? Die zweite Frage ist: Der IgHV-Mutationsstatus ist ja jetzt schon mehrfach in der Diskussion durchgeschienen. Ich habe sie jetzt so verstanden, dass das für Sie ein ganz klares Kriterium für die Therapieentscheidung ist. Ist das richtig?

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Zunächst zu Ihrer zweiten Frage; die ist schnell zu beantworten. Es ist korrekt: Der IgHV-Mutationsstatus ist ein Stratifikator für die Therapieentscheidung, auch für die Primärtherapie. Einfach zusammengefasst: Ein Patient mit einem unmutierten IgHV-Status würde heutzutage primär mit einem Kinaseinhibitor, also in der Regel mit Ibrutinib mono, so die Empfehlung der Onkologia-Leitlinie, behandelt werden, unabhängig von Fitness, Alter etc.

Zu Ihrem erstgenannten Punkt. Ja, es gibt In-vitro-Daten, deren Erhebung schon ein paar Jahre zurückliegt und die gezeigt haben, dass ein primärer Einsatz von Ibrutinib die zelluläre Zytotoxizität von Rituximab – das war der Gegenstand der Versuche – minimieren könnte. Es gibt allerdings auch gegenläufige In-vitro-Daten, die klar belegen, dass additive bis synergistische Effekte durch den Einsatz von Obinutuzumab bestehen. Wir haben bei der iLLUMINATE-Studie, über die wir ja heute diskutieren, das große Dilemma, dass kein Ibrutinib-Monotherapie-Arm mitgeführt wurde. Von daher ist Ihre Rückfrage berechtigt. Wir können aus iLLUMINATE nicht den Rückschluss ziehen, ob Ibrutinib oder Ibrutinib/Obinutuzumab besser ist. Es sind nur indirekte Schlüsse möglich. Wir wissen, dass Obinutuzumab bei einer CLL – hier darf ich auf das CLL11-Protokoll der Deutschen CLL-Studiengruppe hinweisen – prinzipiell potenter ist als Rituximab. Chlorambucil/Obinutuzumab war der klare Sieger im Vergleich zu Chlorambucil/Rituximab, nicht nur PFS-, sondern auch OS-mäßig. Es gibt den sogenannten ELEVATE-Trial, eine Studie, die Acalabrutinib, also einen BTK-Inhibitor der zweiten Generation plus/minus Obinutuzumab getestet hat; die Studie wurde beim ASH gezeigt. Hier zeigte sich eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,49 zugunsten des Acalabrutinib/Obinutuzumab-Arms vs. Acalabrutinib alleine. Das heißt, wir können leider nur indirekte Analogieschlüsse ziehen.

Jetzt zu Ihrer eigentlichen Frage: Wann würden wir, wann würde ich es in der klinischen Situation einsetzen? Ich denke, Patienten mit einem hohen Tumorbulk, vielleicht auch sehr hohen Leukozytenzahlen, die eine schnelle Response benötigen, wären Patienten, die von dieser Kombination primär profitieren würden. Ich weiß natürlich nicht, ob eine Monotherapie mit Ibrutinib genauso gut wäre. Aber wenn ich schnell eine Response haben möchte, wäre der Antikörper von Nutzen. Also: Die Option würde der Kliniker gerne in der Hand haben.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Da die Zeit fortgeschritten ist, kann ich es kurz machen. Die Patienten, die Herr Wendtner eben genannt hat, würde ich auch behandeln plus die wiederholt genannten genetischen Probleme, also 17p-Deletion, TP53-Mutation und der Wildtyp des unmutierten Ig-Schwerkettings. Bezüglich Obinutuzumab und Rituximab – das müssen wir heute nicht diskutieren – würde ich mich anders verhalten als Herr Wendtner, weil mich die Daten nicht überzeugen, weil ich sie eher als eine Strategie sehe, den Eintritt von Biosimilars in den Markt der CLL-Behandlung zu verzögern. Das ist aber ein anderes Thema; darauf muss man nicht eingehen. Aber ich glaube, die klinische Einschätzung, wann man außerhalb dieser Studie mit Ibrutinib beginnt, ist relativ eindeutig. Und natürlich: Ich würde den Patienten – das geschieht ja schon im Alltag, wie wir gehört haben – sehr gründlich untersuchen hinsichtlich seiner kardiovaskulären Risikofaktoren, und bei älteren Patienten, deutlich über 65, wäre ich eher zurückhaltend und würde ganz genau überlegen, ob die klinische Situation aufgrund der bisher relativ dürftigen Daten den Ibrutinib-Einsatz rechtfertigt, unabhängig von den genetischen Veränderungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp, Sie sind noch dran.

**Frau Holtkamp:** Einmal zu diesem Thema Acalabrutinib. Da scheint es ja offenbar nicht so zu sein, dass die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität beeinträchtigt wird. Das ist ja der große Unterschied. Frage an Herrn Ludwig: Sie würden zwischen Rituximab und Obinutuzumab nicht so einen großen Unterschied sehen, also der Stellenwert ist für Sie dann nicht gegeben?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde einen CD20-Antikörper nehmen, und ich würde Rituximab nehmen. Der andere Punkt ist sicherlich wichtig, dass man sich diese zweite Generation der BTK-

Inhibitoren jetzt genau anschaut; denn wir haben ja die leise Hoffnung, dass sie möglicherweise nicht diese kardiovaskulären Nebenwirkungen haben, die wir deutlich dramatischer beurteilen als die DGHO. Von daher – das ist ja auch die Hoffnung, die in den Postern oder Beiträgen beim ASH übergekommen ist – haben die möglicherweise eine geringere kardiovaskuläre Toxizität und werden dann mittelfristig Ibrutinib ersetzen. Aber die Daten liegen noch nicht auf dem Tisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich Frau Groß, dann Herrn Vervölgyi und Herrn Jantschak. Dann würde ich Schluss machen wollen.

**Frau Groß:** Ich habe noch eine Frage zur Dosierung von Chlorambucil. Weil das ja auch eine Kritik vonseiten der AkdÄ war, dass es zu niedrig dosiert sei, wollte ich da noch mal nachfragen: Ist es tatsächlich so, dass man das so sagen kann, dass die Dosierung zu niedrig ist, insbesondere hier auch in Kombination mit Obinutuzumab? Würde man eine höhere Dosierung geben? Sind das gängige klinische Protokolle, dass man die Dosis steigert bis zum Auftreten der Toxizität, oder ist das Schema, das in der Studie verwendet wurde, ein gängiges?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wendtner und dann Herr Spehn.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Die Dosis mit 0,5 mg/kg Körpergewicht entspricht dem Standard, wie in CLL11, der Zulassungsstudie der Deutschen CLL-Studiengruppe, definiert. Man darf trefflich streiten über die Dauer der Therapie, hier sechs Monate. Wir kennen aus anderen Protokollen Therapien mit einer Dauer von bis zu zwölf Monaten. Fairerweise muss man sagen: Die mediane Behandlungszeit in der Zulassungsstudie CLL11 lag bei 7,5 Monaten, also leicht darüber.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn, dann Herr Goebel.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Diese Dosis hat sich eingebürgert, aber nicht überall. Die Gruppe um Hillmann in Großbritannien hat eine höhere Dosis genommen, die der ursprünglichen, früher empfohlenen Dosis entspricht, und hatte damit auch ein längeres – es ist natürlich schwer, die Studien zu vergleichen – PFS. Formal ist es so, dass die eskalierende Dosis in der Fachinformation empfohlen wird, sowohl in der Chlorambucil-Monotherapie als auch in der Kombination mit Prednison. Das galt bis 2011 oder 2012 oder 2013, dann kam diese CLL11-Studie. Die vorherige Studiengruppe hatte Probleme gehabt, zu organisieren, dass die Dosis kontinuierlich eskaliert wird, und hat dann den Durchschnitt der letzten Studie – 0,5 mg – als fixierte Dosis genommen. Die ist aber dann netto insgesamt niedriger als die frühere Dosis, mit der retrospektiv gearbeitet wurde. Die kam im Median auf etwa 0,8 bis 0,9 mg durch die Eskalation. Wirksam ist beides. Die höhere Dosis ist natürlich ein Stück wirksamer. Das Hochdosieren an die Toxizität heran hat natürlich auch einen besonderen Charme, ist aber mittlerweile von der Realität überholt. Es wird jetzt mittlerweile fix dosiert. Allerdings ist das nie gegeneinander getestet worden; das ist damals etwas willkürlich eingeführt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch mal Herr Wendtner. – Für mich ist jetzt die Frage: Sie kritisieren die Dosis von 0,5 mg, sagen aber, sie sei eigentlich der Standard. Den Standard stellen Sie infrage. Aber es ist der Standard?

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Es ist mittlerweile der Standard.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Kurze Anmerkung für die Personen im Raum, die nicht täglich mit Chlorambucil umgehen: Die Startdosis liegt bei 0,4 mg und wird auf maximal 0,8 mg eskaliert. Wie korrekt ausgeführt wurde: 0,5 mg war die mediane Dosis im Rahmen der CLL11-Studie. In allen weiteren Protokollen der Deutschen CLL-Studiengruppe wird deswegen mit einer Dosis von 0,5 mg, die ja nur leicht über der Ex-Studien-Startdosis liegt, gearbeitet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch ergänzend Herrn Goebel und dann Herrn Vervölgyi und Herrn Jantschak.

**Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag):** Ich denke, man sollte noch mal festhalten, dass das die zugelassene Dosierung ist und wir uns natürlich in der Studie gegen eine zugelassene Dosierung vergleichen wollten. In Bezug auf die Wirksamkeit ist zu sagen: Mir sind keine randomisierten Studien bekannt, die zeigen, ob eine höhere Dosis an Chlorambucil wirklich mehr Wirksamkeit bringen würde. Das ist für mich spekulativ. Aber wichtig in dieser Studie ist: Wir haben in dem Vergleichsarm die zugelassene Dosis von Chlorambucil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi und dann Herr Jantschak.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine kurze Frage. Es geht um die Datenschnitte, vor allem den zweiten Datenschnitt der iLLUMINATE-Studie. Im EPAR ist eine Updateanalyse vom 28. Februar genannt. Sie hatten im Dossier einen Datenschnitt vom 26. Februar eingereicht. Meine Frage ist, ob das die gleichen sind und ob das der Datenschnitt ist, der von der EMA nachgefordert wurde.

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

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Wir haben auch gesehen, dass da ein anderes Datum genannt worden ist; aber wir gehen davon aus, dass das definitiv der vom 26. Februar 2019 ist und dass es kurz danach nicht noch mal einen Datenschnitt gegeben hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Jetzt Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Meine Frage bezieht sich auch auf diesen zweiten Datenschnitt. Das heißt, das ist ein Datenschnitt, der von der EMA angefordert wurde?

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

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Jein. Zum jährlich stattfindenden ASH gibt es immer einen Publikationsdatenschnitt. Das war der Grundtenor für diesen Datenschnitt. Die EMA hat in ihrem Bericht aber gewünscht, noch einmal Efficacy-Daten zu sehen, weil der erste Datenschnitt vom 28. März 2018 war, und in diesem Kontext erfolgte dann quasi die Vorlage der Daten bei der EMA, auch aus dem Datenschnitt vom 26. Februar 2019.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, also nicht willkürlich? Er ist gemacht worden für den ASH, aber die EMA wollte auch Daten?

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Keine.

Kurze Zusammenfassung der letzten anderthalb Stunden, Herr Sindern. Dann geht es sofort fließend über zu Morbus Waldenström. Dazwischen muss ich aber noch mal die Anwesenheit feststellen, weil ein paar Teilnehmer gehen dürfen.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Prima, vielen Dank. – Wir haben hier heute insbesondere über die Sicherheit der Kombination von Ibrutinib und Obinutuzumab gesprochen und deutlich unterschiedliche Positionen, wie man diesen Unterschied bzw. das Ausmaß des Zusatznutzens bemessen soll, gehört. Wir sehen vor allen Dingen in übergeordneten Kategorien bei den schwerwiegenden und den schweren unerwünschten Ereignissen einen deutlichen Unterschied in den zeitadjustierten Auswertungen. Ich glaube, aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern führt auch kein Weg an diesen zeitadjustierten Auswertungen vorbei, die so auch korrekt und aussagekräftig sind. Die Frage ist dann: Gibt es einen Grund für eine Herabstufung des Zusatznutzens? Hier haben wir insbesondere über die Mortalität gesprochen. In dieser Studie, die zum jetzigen Zeitpunkt sicher als unreif zu bezeichnen ist, besteht aus unserer Sicht kein Grund dafür. Da muss ich sagen: Wenn Sie sich die Mortalitätszahlen anschauen – sie sind ja nicht abhängig von der unterschiedlichen Behandlungsdauer; hier haben Sie den Vergleich –, dann sehen Sie in der Gesamtstudie ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis mit einem leichten Vorteil zu Ibrutinib und in den beiden Zuschnitten einmal eine Tendenz zum Nachteil und einmal eine Tendenz zum Vorteil. Also kurzum: Das ist aus unserer Sicht eine Zufallsschwankung. In der Studie, die heute häufig genannt worden ist, aber auch in anderen Studien sehen wir keine Hinweise auf eine erhöhte Mortalität, eher im Gegenteil. Die EMA hat ja auf der Basis aller Studien – dazu gehört auch die, die in der nächsten Anhörung eine Rolle spielt – die Gesamtsicherheitsdatenbank aktualisiert. Anhand dieser Langzeitdaten sehen wir, dass Ibrutinib eine sichere Substanz ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die jetzt hier umfänglich Fragen beantwortet haben. Wir werden das zu bewerten haben und in unsere Entscheidung mit einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12.43 Uhr