

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ibrutinib (D-489)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2020
von 12.44 Uhr bis 13.16 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 **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Buske

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12.44 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich leite über zur nächsten Anhörung: Ibrutinib – neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, in Kombination mit Rituximab. Hier haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der vfa. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019.

Es sind jetzt da die bereits begrüßten Teilnehmer von Janssen-Cilag, namentlich Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Heymann, Herr Dr. Goebel und Herr Dr. Tomeczkowski, dann für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Buske – ursprünglich war Herr Professor Dr. Wendtner hier gemeldet – und für den vfa Herr Dr. Rasch.

Ich begrüße alle Anwesenden und würde freundlich um eine Einführung – ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Sindern – mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019 bitten. – Bitte schön, Herr Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Auch bei der zweiten Indikation geht es heute um eine Kombination von Ibrutinib mit einem CD20-Antikörper, diesmal mit Rituximab. Die Erkrankung, Morbus Waldenström, ist eine andere. Sie ist im Vergleich zur CLL seltener, und auch die Evidenzlage insgesamt ist vergleichsweise schwach. Dies drückt sich auch in der Diskrepanz aus, die zwischen den für die Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht, womit ich eine Formulierung aus der Niederschrift des Beratungsgesprächs aus dem vergangenen Jahr aufgreife. Manche empfohlenen Substanzen haben keine Zulassung. Die meisten haben alte Zulassungen oder allgemein für die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphom. Ich erwähne das, weil damit verständlich wird, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung zum einen die Wahl des Komparators nicht leicht war; denn es gab keine Therapieoption, die allen anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen war. Zum anderen ist schon in der Durchführung einer vergleichenden Phase-III-Studie eine Maßnahme zu einem deutlichen Erkenntnisgewinn zu sehen.

Aus der heutigen Sicht ist der Vergleich zwischen der Kombination von Ibrutinib mit Rituximab und Rituximab allein vielleicht nur begrenzt aussagekräftig. Zum Zeitpunkt der Studienplanung vor sechs Jahren war das anders. Insbesondere in den USA wurde Rituximab als Monotherapie bei Morbus Waldenström breit eingesetzt. Ibrutinib hatte noch keine Zulassung, und der Stand der medizinischen Erkenntnis hätte auch den Einsatz in Monotherapie für eine Zulassungsstudie noch nicht gerechtfertigt. Aufgrund der guten Verträglichkeit von Rituximab und vor dem Hintergrund der allgemein schlechten Evidenzlage im Indikationsgebiet und auch aufgrund des Wunsches nach einem chemotherapiefreien Regime war Rituximab damals ein geeigneter Komparator. Das war auch das Ergebnis des Joint CHMP/HTA Scientific Advice Meetings aus dem Jahr 2014.

Die Begrenzung der Aussagekraft der iNOVATE-Studie für die Nutzenbewertung rührt daher, dass wir im Dossier das Problem nicht lösen konnten, einen konkreten Zuschnitt für eine Population vorzunehmen, für die Rituximab patientenindividuell die beste Therapie darstellt. Die Ergebnisse der Gesamtstudie lassen es allerdings zu, auch ohne einen solchen Zuschnitt eine Aussage zur Verträglichkeit zu machen. Die iNOVATE-Studie zeigt, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu einer Rituximab-Monotherapie über eine breite Patientenpopulation hinweg eine vergleichbare Verträglichkeit aufweist und damit auch als allgemein gut verträgliche Therapieoption gelten kann. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Kombination aus Ibrutinib und Rituximab bestätigt

die EMA, und es zeigt sich auch in den zeitadjustierten Analysen der unerwünschten Ereignisse, die wir mit dem Dossier vorgelegt haben. Insofern ist die iNNOVATE-Studie für den Verträglichkeitsvergleich sehr aussagekräftig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – In der vorherigen Anhörung haben wir ja zum Ende die Frage erörtert, welchen Stellenwert eine Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie hat. Meine Frage geht jetzt in Richtung von Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Buske: Welchen Stellenwert hat die Kombination aus Ibrutinib und Rituximab gegenüber einer Immunchemotherapie bzw. gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie? Gibt es da Gefühle, Erwartungen, Hoffnungen, Mutmaßungen?

Meine Frage an den pU: Haben Sie noch vor, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber Immunchemotherapien oder gegenüber Monotherapien studienmäßig zu vergleichen? Ich vermute, eher nein; aber es ist einfach eine Frage. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind ja mehr für die Fakten als für die Gefühle zuständig. – Ganz kurz zur Anwesenheitsliste: Professor Wendtner und Professor Buske waren auf den Listen vertauscht worden. Professor Buske stand für die CLL und Professor Wendtner für den Morbus Waldenström. Das zeigt eine Kenntnistiefe des G-BA, die mich wundert, weil beide ehemalige Doktoranden von mir sind. Aber die Spezialisierung hat dann in anderen Richtungen stattgefunden. Deswegen ist jetzt Herr Professor Wendtner für die CLL zuständig und Herr Professor Buske europaweit aktiv, was die Leitlinien für den Morbus Waldenström angeht. Deswegen darf er jetzt die Frage beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich meine, er wäre heute noch Doktorand, wenn Sie sagen, dass er jetzt die Frage beantworten darf. – Herr Buske, emanzipieren Sie sich von Ihrem Doktorvater, der heute noch so richtig energiegeladen ist. – Sie haben sich offenbar die richtigen Doktoranden ausgesucht, Herr Wörmann; das ist schon mal okay. – Aber jetzt Herr Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): So ein Verhältnis bleibt ein Leben lang. Es bleibt immer der Doktorvater. – Zu Ihrer Frage, wie wir den Stellenwert, wenn ich es richtig verstanden habe, von Ibrutinib/Rituximab einschätzen und was unsere Hoffnungen sind: Letztendlich finden wir, dass Ibrutinib/Rituximab eine sehr attraktive Kombination ist, und zwar aus drei Gründen. Ibrutinib/Rituximab erscheint im historischen Vergleich – es ist kein prospektiv randomisierter Vergleich – für uns im Konsortium und der internationalen Community wirksamer bei bestimmten Mutationen bei Morbus Waldenström. Bei Morbus Waldenström liegen bestimmte Genveränderungen vor, und diese Genveränderungen haben zur Folge, dass eine Ibrutinib-Monotherapie nicht so gut und nicht so schnell wirkt. Das wissen wir, und das ist auch validiert in unterschiedlichen Datensätzen. Wenn wir uns Ibrutinib/Rituximab anschauen, dann scheint es so zu sein, dass diese Kombinationstherapie bei ungünstigem Genotyp, bei ungünstigen Mutationsverhältnissen deutlich besser und deutlich schneller wirkt. Das ist für uns natürlich auch klinisch relevant, weil diese Effektivität bedeutet, dass die Patienten weniger Leidensdruck haben und die Zeit bis zum Ansprechen auch bei diesen ungünstigen Genotypen deutlich verkürzt wird. Aus diesem Grund ist das sehr attraktiv und hilfreich für den Patienten. Wir erreichen diese beiden Punkte, wie wir das sehen, ohne eine höhere Toxizität. Die Kombination Ibrutinib/Rituximab ist aus unserer Sicht gut verträglich. Es gibt ein paar Nebenwirkungen, die natürlich stärker sind als bei einer Rituximab-Monotherapie. Aber im Vergleich zur Rituximab-Monotherapie gibt es einzelne Toxizitäten, die unter der Kombinationstherapie sogar abnehmen. Insofern: Das ist das, was wir aus dieser Studie herauslesen. Deswegen ist diese Kombination für uns bei bestimmten Patienten Therapieempfehlung. Wenn eine gewisse Konstellation vorliegt – bei Chemotherapieunver-

träglichkeit, schlechtem Ansprechen auf eine vorhergehende Chemotherapie und diesem ungünstigen Genotyp –, würden wir diese Kombination empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buske. – Frage an den pU: Sind noch weitere Studien geplant, oder ist da jetzt Ende im Gelände? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Für ein Zulassungsprogramm wird es keine weitere Studie geben. Wir unterstützen Investigator-Initiated-Studien.

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

Frau Dr. Müller: Bevor ich meine eigentliche Frage stelle, noch eine ganz kurze Frage zu den Investigator Initiated Trials. Das heißt, es gibt bei den wissenschaftsgetriebenen Studien im Moment Programme, die eine Ibrutinib-Monotherapie und eine Kombinationstherapie von Ibrutinib und Rituximab vergleichen und die Sie unterstützen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es so verstanden, dass solche Studien, wenn sie denn kämen, unterstützt werden würden, dass aber im Moment kein Scheck ausgefüllt ist. – Entschuldigung, Herr Goebel, Sie drücken das vornehm und korrekt aus.

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Mir ist keine IIT bekannt, die das untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also eine theoretische Absichtsbekundung.

Frau Dr. Müller: Das ist also nur ein Angebot im Lichte der Wissenschaft, dass Sie sozusagen da entsprechend unterstützen würden. Die EMA hat ja zumindest einen solchen Vergleich empfohlen. Insofern ist das schon mal ein wichtiger Appell, dass Sie jetzt hier entsprechend tätig werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, tätig werden würden tun, wenn ein anderer tätig werden täte.

Frau Dr. Müller: Wenn aus dem wissenschaftlichen Bereich eine entsprechende Studie konzipiert werden würde, so habe ich Sie verstanden, dann würden Sie diese finanziell unterstützen, sozusagen unter die Arme greifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würden sie sich beteiligen.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine andere Frage, und zwar zu den Genotypen. Sie hatten es eben angesprochen, Professor Buske: Dieser MYD88-Wildtyp und auch dieser CXCR4-Wildtyp sprechen ja schlecht auf Ibrutinib an, wenn ich das richtig verstanden habe. Auch die DGHO empfiehlt eine Testung vor Ibrutinib-Therapie. Das trifft auf die Kombination nicht zu. Das war, wenn ich es richtig verstanden habe, hier ein wichtiger Punkt. Jetzt ist meine Frage: Welche Relevanz hat dann eigentlich der Ibrutinib-Anteil in der Kombinationstherapie für diese Patienten, wenn Ibrutinib bei den Patienten nicht wirkt? Gibt es da irgendeinen synergistischen Effekt zwischen Ibrutinib und Rituximab, oder durchbricht Rituximab irgendwie die vorhandenen Resistenzen oder das schlechte Ansprechen? Die andere Frage dazu: Wie ist es mit der Testung in der Praxis? Wird das regelhaft getestet, bevor man Ibrutinib gibt? Wie geht man vor? Oder gibt es da vielleicht auch Probleme?

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

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Das ist eine Entwicklung der letzten Jahre, und man muss sagen, dass die Testung auf eine Mutation des MYD88-Gens eigentlich zunehmend routinemäßig durchgeführt wird. Wir empfehlen das, weil es für uns wenig Sinn macht, Patienten mit dem MYD88-Wildtyp dauerhaft zu therapieren, weil das natürlich auch nicht ganz kostengünstig ist. Die CXCR4-Mutationsanalyse wird nicht regelhaft durchgeführt. Die Diagnostik ist hier auch komplexer und schwieriger, weil die Mutationen über dem ganzen Gen liegen.

Zu Ihrer ersten Frage. Es muss eine Art Synergismus geben. Wir verstehen das, wie so häufig in der klinischen Forschung, noch nicht hundertprozentig. Aber wir sehen ja hier im prospektiven Vergleich, dass die Zeit bis zum Ansprechen, die Ansprechtiefe und auch das progressionsfreie Überleben auch bei den ungünstigen Genotypen mit dem Rituximab-Plazebo deutlich schlechter sind als mit Ibrutinib/Rituximab. Die Hinzunahme von Ibrutinib zu Rituximab, wenn man es jetzt aus der Perspektive der Behandlung mit Rituximab sieht und nicht andersherum, bringt also bei den ungünstigen Genotypen den Patienten etwas; das muss man ganz klar sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will vor falschen Erwartungen warnen. Wir reden über fünf bis sechs Neuerkrankungen auf 1 Million Einwohner in Deutschland. Davon wird der größere Teil initial nicht behandelt, weil das eine langsam verlaufende Form ist. Häufig wird die Strategie „watch and wait“ verfolgt, und dann kommt das Hyperviskositätssyndrom. Wenn es möglich ist, wird operiert und dann erst eine Therapie eingeleitet. Insofern sind das völlig falsche Erwartungen. Es ist aber trotzdem auffällig, dass die Hazard Ratio beim PFS fast identisch ist mit der, die wir eben bei der CLL diskutiert haben. Dort liegt sie bei 0,23, hier bei 0,20. Das entspricht einer Reduktion des Risikos um 80 Prozent für die Progression, und das ist etwa die Effektivität von Ibrutinib in dieser Kombination.

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

Herr Kuhn: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer zum Studienprogramm. Meines Wissens gibt es eine Investigator Initiated Trial vom University College London, die die Kombination Ibrutinib/Rituximab mit einer Chemoimmuntherapie, nämlich Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab, vergleicht. Ist Ihnen die Studie bekannt? Können Sie Aussagen dazu machen, wann eventuell mit Ergebnissen zu rechnen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Uns liegen dazu keine Informationen vor. Wir müssten da selber erst mal auch nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht weiß Herr Buske was. Dann Herr Tomeczkowski.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ja, es stimmt, diese Studie gibt es. Da wird Ibrutinib auch permanent gegeben als Dauertherapie vs. DRC, sechs Zyklen. Die ersten Patienten werden jetzt, im Januar 2020, eingeschlossen. Das heißt also, die Studie steht ganz am Anfang, und Ergebnisse können wir erst in einigen Jahren erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tomeczkowski.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Dexamethason, Cyclophosphamid wären aber kein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie dürfte dann hier nicht zur Bewertung anstehen, oder man müsste die zVT ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da sind wir ja sportlich. – Herr Kuhn, dann Frau Müller.

Herr Kuhn: Nur um das klarzustellen: Dexamethason, Cyclophosphamid, Rituximab war, glaube ich, die Kombination DRC, und meines Wissens war das einer der vom G-BA als geeignet angesehenen Komparatoren im Rahmen der zVT.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Rituximab habe ich eben überhört. Ich weiß, dass wir nur in der zVT Rituximab-Kombinationen hatten. Wenn es da mit aufgelistet ist, dann haben Sie recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage zu dem Thema, um das es am Anfang ging. Ich bin leider draußen gewesen. Wenn ich etwas nicht mitgekriegt habe, entschuldigen Sie mich bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin ja schon beruhigt, wenn Sie nicht geraucht haben.

Frau Dr. Müller: Nein, habe ich nicht. – Es geht um den Zuschnitt der Population. Dazu hätte ich gerne von den Fachgesellschaften noch einmal eine Info. Das wurde von pU-Seite nicht ausreichend begründet; das hat auch das IQWiG angemerkt. Warum Rituximab mono hier sowohl für alle Patienten als auch für eine bestimmte Subgruppe eine geeignete Therapie darstellt, ist ja ganz klar. Das ist ja manchmal unser Vorgehen, dass wir eine bestimmte Subgruppe herausarbeiten, für die eine Therapie besonders geeignet ist. Das finde ich auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaft. Da finde ich sozusagen für unfitte Patienten Rituximab als eine mögliche Option neben Ibrutinib mono usw. Jetzt ist meine Frage an die Fachgesellschaften: Könnten Sie aus Ihrer Sicht bei den unfitten Patienten eine Gruppe nennen, wo Sie den hier gewählten Komparator bevorzugt einsetzen würden? Könnten Sie das abgrenzen? Sie nennen ja verschiedene Optionen in Ihrem Therapiealgorithmus. Sind die gleich? Sie sind erst einmal gleichwertig genannt. Aber sind die aus Ihrer Sicht auch gleichwertig? Gibt es irgendwelche Kriterien, nach denen man das eingrenzen könnte? Der pU hat es definitiv nicht gemacht, also ist es insofern eigentlich klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Das ist ja das Schöne an der Medizin. Es ist ganz schwer, wirklich klar eine Untergruppe zu definieren anhand harter, objektiver Kriterien. Was wir aber sagen können, ist, dass die Rituximab-Monotherapie insbesondere geeignet ist bei Patienten, die älter sind, Komorbiditäten haben und – das ist wichtig – keine hohe Tumorlast haben und keinen hohen Leidensdruck durch den Morbus Waldenström haben. Es gibt Patienten, die therapiebedürftig sind und einen hohen Leidensdruck haben. Es gibt Patienten, die therapiebedürftig sind, aber nicht viel davon merken, weil sie meinetwegen eine angepasste Anämie haben. Diese Patienten sind eher geeignet, ohne dass man diese Gruppe scharf definieren kann, weil Rituximab den Nachteil hat, dass es häufig sehr lange braucht, um zu wirken. Die Patienten, die Leidensdruck haben, brauchen eine Therapie, die schneller wirkt. Die Patienten, die eine hohe Tumorlast haben, profitieren meistens dann doch vom Chemotherapieanteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Befriedigt das?

Frau Dr. Müller: Sie haben gesagt, es lässt sich nicht klar herausarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Ältere mit Leidensdruck oder hoher Tumorlast.

Frau Dr. Müller: Es gibt auf jeden Fall Ältere und Unfitte. Das ist ja auch Ihre Empfehlung, und die Zulassung ist hier weiter erfolgt; das ist klar. Aber Sie haben es nicht herausgearbeitet oder sagen, sie konnten es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie hatten gezuckt. Wer hier zuckt, muss sofort das Wort ergreifen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz wichtig: Was die Patienten krank macht, ist zum einen die Hyperviskosität. Wenn hier die IgM-Moleküle wirklich belastend sind, dann sind eine Plasmapherese und dann eben eine schnelle Reduktion der B-Zellen-Masse notwendig. Dazu braucht man ein schnell wirksames Präparat. Dann gibt es zum anderen Patienten, die vor allem durch die Infiltration des Knochenmarks krank sind. Da hat man ein bisschen mehr Luft. Aber das sind jetzt alles keine Kriterien, die jemals in einer prospektiv randomisierten Studie getestet worden sind. Das sind die klinischen Erfahrungen, die jeder Einzelne einsetzt. Wir haben ja auch gesagt, dass Immuntherapie, Beispiel Bendamustin, in einigen der Studien eingesetzt worden ist, auch in großen Studien. Insofern gibt es da auch viele Vergleichsmöglichkeiten. Aber wir können das für Sie nicht sauberer herausarbeiten, als wir es für uns bisher haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker bezüglich der Nebenwirkungen. Wir hatten gerade bei der CLL schon intensiv über die kardiovaskulären Erkrankungen diskutiert. Sie haben in Ihrer Stellungnahme angesprochen, dass beim Morbus Waldenström aufgrund der bei vielen Patienten ohnehin vorliegenden Thrombophilie eine Sondersituation besteht. Gibt es hier im Management der kardiovaskulären Erkrankungen auch Besonderheiten, die von dem bei der CLL abweichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Nein, eigentlich nicht. Das Nebenwirkungsprofil, das wir bei Ibrutinib sehen, ist vergleichbar mit dem bei anderen Patienten mit indolentem B-Non-Hodgkin-Lymphom. Da gibt es kein spezielles Management.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Es scheint ja aber hier doch deutlich häufiger zu Hypertonien zu kommen. Gerade das wäre ja auch ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Probleme. Sehen Sie das im Moment noch nicht so in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Das Altersspektrum ist fast identisch zwischen CLL und Morbus Waldenström, insgesamt über 70-Jährige. Das heißt, wir reden über eine Gruppe von Patienten, die sowieso ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hat. Ich glaube, das Management – das kam vorhin vielleicht nicht rüber – ist in Deutschland ziemlich engmaschig. Gerade das Thema des Vorhofflimmerns ist extrem präsent bei allen Klinikern, sodass die Patienten engmaschig gemonitort werden. Auch in der Anamnese ist das so. Aber ich würde jetzt aus allem, was ich höre und selbst sehe, nicht

schließen, dass das Risiko für diese Nebenwirkungen beim Morbus Waldenström höher ist als bei CLL-Patienten. Hypertonien nehmen wir inzwischen wahr. Diese Nebenwirkungen stehen in Zukunft auch in Onkopedia, weil es doch eine erhöhte Rate gibt, was sich auch in ähnlichen prospektiven Studien zeigt. Mehr habe ich aber dazu nicht. – Seht ihr deutlich mehr andere Nebenwirkungen?

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Nein, eigentlich nicht. Auch die Hypertension ist, wie schon gesagt, in dem Sinne für uns, von unseren Erfahrungen her, nicht praxisrelevant. Ich kann mich eigentlich nicht erinnern, dass wir bei Patienten Ibrutinib abgesetzt haben aufgrund unkontrollierbaren Bluthochdrucks. Wir sind uns darüber im Klaren; aber es ist in dem Sinne nicht praxisrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Was das Management angeht, ergibt sich also kein Unterschied. – Kann ich noch weiterfragen?

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

Frau Dr. Holtkamp: Auch hier haben wir keine Lebensqualitätsdaten, was aus unserer Sicht bedauerlich ist. Können Sie trotzdem etwas dazu sagen? Hier geht es ja letzten Endes um den Vergleich Dauertherapie vs. einer Therapie, die man beendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir fangen mal mit Frau Heymann an, und dann können Sie ja ergänzen, Herr Professor Buske.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Nur ganz kurz zur Klarstellung: Wir haben die Lebensqualität in der iNOVATE-Studie dargestellt, einmal den FACIT-Fatigue und dann den FACT-An.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie sieht das in der Praxis aus? Eben hatten wir die Diskussion, dass es nach sechs Monaten einen Peak gibt vs. einer Dauertherapie. Was kommt danach? Geht es den Patienten danach möglicherweise schlechter, oder sind hier die Nebenwirkungen dann auch relativ überwiegend – das war eben die Diskussion – nach sechs Monaten, acht Monaten oder zwölf Monaten – in Führungszeichen – „abgefackelt“? – Herr Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ibrutinib ist die wirksamste Einzelsubstanz, die wir haben. Das sieht man auch in der klinischen Praxis. Die Patienten sprechen schnell darauf an, und den allermeisten Patienten geht es unter Ibrutinib rasch besser. Ja, das kann man wirklich sehr gut sehen, weil wahrscheinlich der Morbus Waldenström eine gewisse Besonderheit hat. Der häufigste Therapiegrund beim Morbus Waldenström ist die Anämie. Die Patienten sind müde. Sie haben eine ausgesprochene Leistungsschwäche. Denen geht es schlecht, die sind müde, einfach kaputt. Sie bekommen Ibrutinib. Ibrutinib wirkt innerhalb von vier bis acht Wochen. Dadurch haben die Patienten einen rasch ansteigenden Hämoglobinwert, und die Müdigkeit geht weg. Das kann man bei diesen Patienten eigentlich sehr regelhaft sehen, wahrscheinlich sogar deutlicher als bei anderen Lymphomen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gilt da auch die Aussage, die eben nach allerlei Diskussionen, die von einzelnen Teilnehmern als Geschrei bezeichnet wurden, was von anderen wieder zurückgewiesen wurde, getätigt wurde: „Wenn innerhalb eines bestimmten Zeitraums – 12 Monate, 18 Monate, 24 Monate – kein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten ist, dann kommt es auch zu keinem mehr, dann kann ich als Behandler ruhig schlafen“? Kann man das hier auch sagen?

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Das ist ja ein Selektionsprozess. Sie selektionieren ja die Fitten, das heißt die Patienten, die lange auf Ibrutinib sind und keine Nebenwirkungen hatten. Das sind nämlich die, die es gut vertragen. Die anderen scheiden ja vorher aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Kuhn, dann Frau Müller.

Herr Kuhn: Nur noch eine Rückfrage: Sie haben gesagt, Frau Dr. Heymann, dass der FACIT-Fatigue in der Studie erhoben wurde, also genau das Symptom, das Herr Professor Buske gerade angesprochen hat. Da zeigt sich meines Wissens kein statistisch signifikanter Unterschied. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Heymann.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Ich müsste das gerade einmal nachschlagen.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Ich habe das Dokument schon geöffnet. Kann ich es kurz vorlesen?

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

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): FACIT-Fatigue: „Keine patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab ...“. Auch für den FACT-An steht das Gleiche im Dossier, also keine Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir reden über zwei verschiedene Dinge. Wir reden zum einen über die individuelle Beobachtung beim Patienten, der merkt, dass es ihm bessergeht, zum anderen über den Vergleich der beiden Arme. Zwischen den beiden Armen gibt es keine Unterschiede. Klinisch sehen wir trotzdem, dass es den Patienten bessergeht. Aber der Unterschied zwischen den Armen ist nicht signifikant. Darum geht es hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das ist der Punkt, an den ich ganz kurz anknüpfen wollte. Das Hauptproblem ist der Komparator. Wir haben ja über die Frage diskutiert: Ist damit das Anwendungsgebiet abgedeckt? Sie beanspruchen selber keinen Zusatznutzen, wenn ich das richtig verstanden habe. Aber es gibt im Rahmen dieser Studie mit all den Einschränkungen bei einzelnen, spezifischen UE Vorteile für die Kombinationstherapie. Das IQWiG hat, glaube ich, dazu gar nichts gesagt. Meine Frage ist, weil wir gerade über Fatigue gesprochen haben: Hinsichtlich Neubildung und Ermüdung als Safety-Endpunkte sind von Ihnen Vorteile postuliert worden. Was die Neubildung angeht, brauchen wir, glaube ich, nicht zu diskutieren. Das ist, denke ich, ein Efficacy-Endpunkt. Ermüdung wäre doch wahrscheinlich auch ein Endpunkt, den man bei dieser Indikation eher der Morbidität als der Safety zuordnen würde. Können Sie dazu etwas sagen?

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

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Sie haben recht. Bei Ermüdung gibt es einen Vorteil, eine Hazard Ratio von 0,42. Bei gutartigen und bösartigen Neubildungen gibt es auch eine Hazard Ratio von 0,27 zum Vorteil, aber eben im Vergleich zu Rituximab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die haben Sie nicht herausgerechnet. Die bösartigen Neubildungen werden zum Großteil wahrscheinlich Rezidive sein, nehme ich an.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Wo herausgerechnet?

Frau Dr. Müller: Es ist ja ein Safety-Endpunkt.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Sie meinen, dass wir das aus der Progression nicht herausgerechnet haben.

Frau Dr. Müller: Die Progression haben Sie nicht herausgerechnet, genau. Hier sieht man auf jeden Fall – wenn auch als Safety-Endpunkt erfasst, was mit großen Fragezeichen zu versehen ist –, denke ich, einen Benefit bei dem Endpunkt Ermüdung für die Kombinationstherapie. Davon sprachen wir ja gerade bezüglich der Lebensqualität innerhalb der Studie mit allen Einschränkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue mal in die Runde. Ermüdungsendpunkte sind erreicht. Keine Fragen mehr? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte noch einmal auf das zurückkommen, was Sie ganz zu Anfang gesagt hatten. Da hatten Sie von einem historischen Vergleich gesprochen. Der ist aber nicht datenbasiert. Ist das ein empirischer Eindruck, oder kann man das auch belegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buske.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ein historischer Vergleich ist für uns ein Vergleich, bei dem wir zwei unabhängige Studien nehmen und sozusagen Effektivität oder Nebenwirkungen miteinander vergleichen. Das ist kein prospektiv randomisierter Vergleich, sondern ein Vergleich von zwei unterschiedlichen Studien, der natürlich in vielerlei Hinsicht hinkt, weil er Confounding Factors beinhaltet, die wir nicht kontrollieren können. Das ist mit „historischem Vergleich“ gemeint. Wenn wir uns im Rahmen von Studien anschauen, wie eine Ibrutinib-Monotherapie bei den Patienten funktioniert, und die Daten der iNNOVATE-Studie nehmen, dann sehen wir eben bestimmte Dinge im historischen Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Was ich angesprochen hatte, als Sie noch nicht dabei waren, war, dass es anscheinend Hinweise darauf gibt, dass es bei dieser Kombination von Ibrutinib mit einem Antikörper eine Hemmung der antikörperbasierten zellulären Zytotoxizität gibt. Das scheint hier, beim Morbus Waldenström, dann anscheinend anders zu sein als bei der CLL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt zitiere ich noch einmal Herrn Professor Wendtner. Ich glaube, dass wir trotzdem über Labordaten reden und nicht über das, was in der Klinik passiert. Deswegen hatte ich eben so deutlich hervorgehoben, dass der Gewinn von PFS in iNNOVATE und iLLUMINATE – 0,23 gegenüber 0,20 – fast identisch war. Wir kennen ja die theoretischen Daten, die schon relativ alt sind. Sie zeigen, dass es so ist. Aber ob sich das wirklich in der Klinik bemerkbar macht, wissen wir nicht. Es kann durchaus sein, dass es eine Interaktion gibt. Es kann aber auch synergisti-

sche Effekte geben. Es kann auch sein, dass wir über unabhängige Effekte reden und dass vor allem Ibrutinib der wirksamste Spieler dabei ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, eine weitere Frage? – Das war es. – Noch einmal Herr Goebel.

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Vielleicht noch ergänzend zu dem, was Herr Buske am Anfang gesagt hat, dass wir insbesondere bei den Patienten mit diesem Mutationsstatus einen Effektivitätsgewinn sehen, auch wenn es zugegebenermaßen eine kleine Patientenzahl ist: Das spricht eben auch dafür, dass die Kombination durchaus einen synergistischen Effekt zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir es. – Herr Sindern, Sie dürfen das Ganze noch einmal zusammenfassen, wenn Sie wollen; aber ich glaube, da braucht es keine Zusammenfassung mehr.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank, ich glaube, das war insgesamt eine relativ kurze Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hätten aber alles noch mal durchkauen können. Über die kardiovaskulären Ereignisse hätten wir noch ein Stündchen reden können.

Wir bedanken uns bei Ihnen, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, und werden das selbstverständlich zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 13.16 Uhr