

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Venetoclax D-533**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. August 2020  
von 11:17 Uhr bis 12:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau PhD Wolfram

Frau Dr. Sternberg

Frau Dr. Li

Herr Dr. Klee

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Köppel

Frau Pilz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Fimm

Frau Merens

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

Frau Eckart

Herr Goebel

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Krause

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Dr. Eichhorst

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes der forschenden Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:17 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Zunächst einmal Entschuldigung an die Externen dafür, dass wir ein wenig Verzug haben, aber die vorherige Anhörung hat 15 Minuten länger gedauert. Vor diesem Hintergrund haben wir jetzt eine Viertelstunde Verzögerung. Ich stelle fest, dass die Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Juli dieses Jahres ist, die Sie alle kennen und zu der Stellung genommen haben zum einen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AstraZeneca, Janssen Cilag, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, AbbVie, die alle in einem Raum sitzen, deshalb bitte ich jetzt, gleich durch Winken die Anwesenheit zu bestätigen, müssten da sein: Frau Wolfram, Frau Dr. Sternberg, Frau Dr. Li und Herr Dr. Klee, für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Professor Krause, ja, für die DGHO Frau Dr. Eichhorst, für MSD Frau Köppel und Frau Pilz – Frau Pilz? Fragezeichen –, für AstraZeneca Frau Fimm und Frau Merens, für Janssen Frau Eckardt und Herr Dr. Goebel und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zu beginnen und auf die aus seiner Sicht wichtigen Punkte einzugehen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Frau Wolfram, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu den einleitenden Worten. Bevor ich mit meinen einleitenden Worten starte, möchte ich meine Kolleginnen und Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen, Ihre Erlaubnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Danke. – Ich übergebe an HTA.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Guten Morgen. Mein Name ist Florian Klee. Ich arbeite in der Abteilung Marktzugang und bin der verantwortliche Projektleiter für das Venetoclax-Dossier. Ich übergebe an meine Kollegin aus der Statistik.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Mein Name ist Kati Sternberg, ich bin Statistikerin bei AbbVie, leite die Gruppe HTA-Statistik und bin für Venetoclax zuständig für alle statistischen und methodischen Fragen, und ich gebe weiter an die Medizin.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Shuang Li ist mein Name. Ich arbeite in der medizinischen Abteilung in der Hämatologie und bin heute für alle medizinischen Fragen zuständig. – Vielen Dank. Damit gebe ich zurück an Frau Wolfram.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Mein Name ist Natalia Wolfram, ich leite den HTA-Bereich für die onkologischen Arzneimittel der Firma AbbVie. – Nun zurück zu Venetoclax. Seit seiner Erstzulassung im Jahr 2016 hat sich Venetoclax als eine sehr effektive und sichere Therapieoption in der Versorgung der

Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, kurz CLL, etabliert. Heute sprechen wir über die Neuzulassung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, kurz: Venetoclax-Kombi, für die Patienten in der Erstlinientherapie. Was sind das für Patienten? Diese Frauen und Männer sind häufig ältere, unfittere Patienten mit vielen Komorbiditäten und ungünstigen Prognosefaktoren wie zum Beispiel der TP53-Mutation oder mit einem unmutierten IGHV-Status.

Die Therapieoption für diese Patientengruppe umfasst entweder eine Dauertherapie mit zielgerichteten Substanzen oder eine zeitlich begrenzte Chemoimmuntherapie, die jedoch mit substanziellen Nebenwirkungen verbunden ist. Die Venetoclax-Kombination stellt das erste und bis jetzt einzige zugelassene Therapieregime als zielgerichtetes Therapieregime mit einer begrenzten Therapiedauer von unter einem Jahr dar. Dies wird durch ein lang anhaltendes und tiefes Ansprechen unter der Kombinationstherapie ermöglicht und auch dadurch, dass mehr Patienten nach dem Abschluss der Therapie eine längere therapiefreie Zeit haben. Diese Männer und Frauen haben keine therapiebedürftigen Symptome, sie haben auch keine Nebenwirkungen, die mit der Gabe der nachfolgenden Therapie assoziiert sind. Diese therapiefreie Zeit ist für diese Patientengruppe aus unserer Sicht von besonderer Relevanz.

In der Bewertung wurden zwei Punkte aufgegriffen, auf die wir aus unserer Sicht heute eingehen sollten. Das sind zum einen der IGHV-Mutationsstatus und zum anderen die Relevanz der Studie CLL14.

Zu Punkt eins: Der IGHV-Mutationsstatus ist ein prädiktiver entscheidender Stratifizierungsfaktor in der Versorgung für die Therapieentscheidung. Dies belegen zum einen die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die aktuellen Leitlinien und auch die mit dem G-BA bereits geführte Diskussion im Januar dieses Jahres im Rahmen eines anderen Verfahrens. Die Patienten, die einen unmutierten IGHV-Status haben, profitieren nicht in einem hinreichenden Maß von einer Chemoimmuntherapie und werden deshalb in der Versorgung mit zielgerichteten Substanzen wie zum Beispiel Ibrutinib behandelt. Deshalb ist der IGHV-Mutationsstatus sowohl bei der Herleitung der Teilpopulation aus unserer Studie als auch bei der Herleitung der Patientenzahl bei der GKV-Population zu berücksichtigen.

Zu Punkt zwei: Die Chlorambucil-Gabe in unserer Studie CLL14 mit zwölf Zyklen entspricht dem etablierten Versorgungsstandard. Es gibt keine Hinweise auf Evidenz, dass diese Gabe von Chlorambucil mit einer Toxizität verbunden ist, die maßgeblich von kürzerer Chlorambucil-Gabe abweicht. Die Studie CLL14 ist deshalb für die Bewertung des Zusatznutzens aus unserer Sicht relevant.

Damit komme ich zur Zusammenfassung. Wir haben in dem Dossier Ergebnisse der relevanten Studie CLL14 vorgelegt. Die Patientenpopulation aus dieser Studie haben wir entsprechend der aktuellen in der Wissenschaft und in der Versorgung etablierten Standards aufgeteilt, unter anderem unter Berücksichtigung von TP53-Mutationen und einem IGHV-Status. Die Venetoclax-Kombination bietet für die älteren komorbiden unfitten Patienten eine wertvolle zielgerichtete Therapieoption mit einer begrenzten Therapiedauer von unter einem Jahr. Wir sehen für die Patienten, für die eine Therapie mit FCR, also Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab nicht geeignet ist, einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Wolfram, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. – Wer hat Fragen, wer möchte beginnen? – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Meine erste Frage richtet sich vor allen Dingen an die Kliniker, die vor Ort sind, und bezieht sich auf die Chlorambucil-Gabe in der Studie CLL14. Aus meiner Sicht ist es so, dass die Angaben in den Stellungnahmen heterogen sind, was die verlängerte Gabe von Chlorambucil angeht. Die Stellungnahme der AkdÄ sagt eher: Das kann man so machen, während ich die DGHO-

Stellungnahme so verstanden habe, dass es durchaus problematisch ist, das Chlorambucil länger zu geben. Meine Frage wäre, wie das tatsächlich im Versorgungskontext – und darin bewegt sich auch unsere Bewertung – gemacht wird. Wird Chlorambucil nach der Kombitherapie weiter gegeben? Macht man das so? Und, falls Ja: Gibt es bestimmte Patienten, bei denen man das so macht? Kann man bestimmte Patientengruppen abgrenzen, für die eine längere Chlorambucil-Gabe infrage kommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wir beginnen mit Frau Dr. Eichhorst, die unmittelbar angesprochen war, danach die AkdÄ. – Frau Dr. Eichhorst, bitte.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank für die Frage. – Das Chlorambucil ist in der Vergangenheit schon als Dauertherapie gegeben worden. Ein häufiger Grund, warum man diese Therapie nicht über Jahre hinweg geben kann, ist die hämatologische Toxizität. Eine Gabe über die ersten sechs Monate nach der Kombinationstherapie hinaus ist für die Patienten durchaus sehr gut verträglich. Das hängt vom Blutbild der Patienten ab, zum Teil allerdings auch vom Ansprechen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wünschen die Patienten ein möglichst kurzes Therapieintervall. Von daher gibt es Patienten, die nach diesen sechs Zyklen sehr gut angesprochen haben, weshalb man die Therapie eventuell abbricht oder auch wegen Hämatotoxizität. Ansonsten ist diese Therapie auch für zwölf Monate insgesamt sehr gut durchführbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Eichhorst. – Wer möchte für die AkdÄ? – Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich kann dazu kurz Stellung beziehen. Im Prinzip sehe ich es so, wie es Frau Eichhorst gesagt hat. Ich glaube nicht, dass man bei einer längerfristigen Gabe die Toxizität überbewerten sollte, allerdings – und das war die zweite Frage – wann macht man das? Das richtet sich nach dem Ansprechen und nach den konstitutionellen Symptomen. Ich habe in meiner relativ langen klinischen Tätigkeit viele Patienten weit über ein Jahr mit Chlorambucil behandelt und eine recht vernünftige Remission erreicht, die auch eine Weile angehalten hat. Die hämatologische Toxizität würde ich nicht überbewerten, obwohl es eine alkylierende Substanz ist. Ich stimme ansonsten mit dem, was Frau Eichhorst gesagt hat, überein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Vervölgyi, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich hätte noch eine Nachfrage dazu. Der Hersteller hat Kaplan-Meier-Kurven zu unerwünschten Ereignissen nachgeliefert, unter anderem zu Neutropenien. Da sieht man schon, dass sich im Zeitraum zwischen sechs und zwölf Monaten noch Ereignisse zeigen, gerade bei den Neutropenien. Dazu muss man sagen, dass die Kaplan-Meier-Kurven gegebenenfalls nur die halbe Wahrheit liefern. Was man eigentlich sehen müsste, wären Ereignisse, oder man bräuchte eine Aufstellung der Ereignisse, die in dem zweiten halben Jahr auftreten, um abschätzen zu können, welchen Einfluss das wirklich hat. Es könnte theoretisch sein, dass die Patienten trotzdem noch durch die Therapie belastet sind, zumal wir hier eine Studie haben, in die eher komorbide ältere Patienten eingeschlossen worden sind; um wirklich abschätzen zu können, was das bedeutet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte dazu? – Frau Eichhorst, bitte schön.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Sie haben recht, dass die Neutropenien auch noch unter der Monotherapie mit Chlorambucil beim Patienten auftreten können. Allerdings sehen wir nach jeder Art von Chemotherapie, auch nach FRC A oder B bei den Patienten weiter anhaltende Neutropenien. Das ist sozusagen als Spätnebenwirkung darunter bekannt. In der Regel nehmen aber die Neutropenien ab, nachdem das Chlorambucil nur noch als Monotherapie und nicht mehr in Kombination mit dem Obinutuzumab gegeben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Eichhorst. – Direkt dazu Herr Klee vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Frau Müller, Frau Holtkamp, Herr Kuhn. – Bitte schön, Herr Klee.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich wollte kurz auf das Statement von Herrn Vervölgyi Bezug nehmen, dass wir von den Inzidenzen über die Therapiephasen auch sehen, dass in dem angesprochenen Zeitraum nach der Kombinationstherapiephase in der Monotherapiephase die AEs, die mit Chlorambucil assoziiert sind, deutlich abnehmen. Das heißt, ich möchte Frau Eichhorst recht geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klee. – Jetzt Frau Müller, Frau Holtkamp, Herr Kuhn, dann Herr Vervölgyi dazu noch mal. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe erst einmal – nachher habe ich noch weitere Fragen zum IGHV-Mutationsstatus – eine Frage zu den zwölf Zyklen Chlorambucil, die in der Studie im Vergleichsarm gegeben wurden. Herr Vervölgyi hat speziell auf den deutschen Versorgungskontext abgestellt. Das geht jetzt an die DGHO oder vielleicht auch an die AkdÄ. Die CLL14-Studie wurde, wenn ich das richtig verstanden habe, von der deutschen CLL-Studiengruppe initiiert, und dort wurden im Komparatorarm diese zwölf Zyklen Chlorambucil gegeben, was so nicht der S3-Leitlinienempfehlung entspricht. Gab es Probleme mit der Rekrutierung deutscher Zentren? Das ist meine Frage, das war ein Hinweis auf den deutschen Versorgungskontext.

Die zweite Frage geht an den pU. Vorgesehen waren diese zwölf Zyklen Chlorambucil. Wie viele Patienten in der Studie haben diese zwölf Zyklen de facto erhalten? Gab es auch welche, die wegen Toxizität oder irgendetwas früher abgebrochen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Dann gebe ich die erste Frage zunächst an Herrn Krause von der AkdÄ, weil sich das auch an die Praktiker richtete. Danach würde ich Frau Eichhorst noch einmal bitten und dann die zweite Frage: wie viel zwölf, wie viel weniger? – Bitte schön, Herr Krause. – Herr Krause? – Wir hören Sie nicht, Herr Krause. Ist das Mikro an? – Ich höre nichts. – Dann müssen wir Herrn Krause nach hinten schieben. Dann ziehe ich Frau Eichhorst vor, vielleicht löst sich dann das Problem. – Frau Eichhorst, bitte.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank. – Vielleicht muss man das ein wenig historisch sehen. Wie gesagt, ist das Chlorambucil in der Vergangenheit als Monotherapie verabreicht worden. Wir haben dazu von der Studiengruppe auch die CLL5-Studie gemacht, in der wir das auch schon für zwölf Monate verabreicht haben, also so, wie es jetzt im Kontrollarm in der CLL14-Studie verabreicht wurde. In der CLL11-Studie, die zur Zulassung von Obinutuzumab geführt hat, hatten wir die Therapie auf sechs Monate verkürzt, weil wir in der ersten Studie, in der CLL5-Studie, gesehen haben, dass viele Patienten frühzeitig abgebrochen haben; damals wegen unzureichendem Ansprechen. Das ist aus heutiger Sicht eine kaum wirksame Therapie. Wir haben uns in der CLL14-Studie dazu entschlossen, nachdem die Monotherapie ursprünglich auch über zwölf Monate verabreicht wurde, wieder auf die zwölf Monate zu gehen, um eine bessere Vergleichbarkeit gegenüber dem Venetoclax zu haben, das auch für diese zwölf Zyklen verabreicht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Eichhorst. – Dann würde ich – Herr Krause kommt per Telefon wieder – warten, bis er wieder da ist. Können Sie, Herr Ludwig, dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Im Prinzip nicht. Ich denke, wir unterhalten uns derzeit über ein Problem, das im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht ganz entscheidend ist, dass das Chlorambucil mit Obinutuzumab eine akzeptable Therapie ist, die abhängig von den Risikofaktoren des Patienten mit einer CLL unterschiedlich gehandhabt wird. Das ist, glaube ich, ein wichtigerer Punkt als die Fixierung auf die Kombination Chlorambucil/Obinutuzumab. Das ist für diese frühe Nutzenbewertung irrelevant, wobei für mich angesichts der Kosten, die diese Therapien verursachen, zumindest noch die Frage im Raum steht, warum man Obinutuzumab und nicht Rituximab gibt. Das ist bisher für mich nicht klar beantwortet. Ansonsten schließe ich mich dem an, was Frau Eichhorst gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Dann würde ich jetzt zum zweiten Teil der Frage von Frau Müller gehen, die sich an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet hat. Wer möchte dazu? – Frau Li, bitte.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Ich komme gern zu Ihrer Frage, nämlich der Exposition von Chlorambucil in der CLL14-Studie. Die mediane Anzahl der Zyklen von Chlorambucil in der CLL14-Studie war zwölf, sprich: die Dosisintensität von Chlorambucil wurde bei 95,4 Prozent der Patienten erreicht. Die meisten Patienten konnten die geplante Dosis von Chlorambucil in der CLL14-Studie abschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Li. – Frau Müller, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Müller:** Im Prinzip ja, das war eine wichtige Information. Die Möglichkeit, abubrechen, hätte es sicherlich gegeben, wenn die Toxizität nach zwölf Zyklen deutlich problematisch gewesen wäre. Könnten Sie dazu vielleicht noch kurz ein Wort sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Wieder Frau Li? – Frau Li, bitte.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Noch mal zu dem Therapieabbruch in der CLL14-Studie: Es gibt es statistisch keine Signifikanzen bei der Therapieabbruchrate in den beiden Studienarmen. Jeweils 16 Prozent der Patienten in beiden Studienarmen haben die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Jetzt speziell zu Chlorambucil: Das häufigste unerwünschte Ereignis, das zum Therapieabbruch von Chlorambucil geführt hat, war die Neutropenie bei insgesamt fünf Patienten, bei zwei Patienten durch infusionsbedingte Reaktionen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Li. – Frau Müller, okay?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Holtkamp, Herr Kuhn, Herr Vervölgyi, dann versuchen wir noch mal, ob Herr Krause von der AkdÄ wieder da ist, und dann habe ich Sie noch mal, Frau Müller. Jetzt zunächst aber Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich muss noch einmal auf die Frage nach der Dauer der Chlorambucil-Obinutuzumab-Therapie zurückkommen. So ganz unwichtig finde ich es nicht, weil das in der Studie, also im Vergleichsarm, so gemacht worden ist. Deshalb eine Rückfrage an Frau Professor Eichhorst, Frau Müller hat es schon kurz angedeutet: Es gibt einen Widerspruch zu der S3-Leitlinie, in der das offenbar

doch etwas anders gesehen wurde. Es ist zwar in dieser Studiengruppe so gemacht worden, es haben auch zahlreiche Zentren mitgemacht, aber die S3-Leitlinie wurde dann doch anders formuliert, oder?

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

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Frau Holtkamp. – Das ist korrekt. Wir haben die S3-Leitlinie zu dem Zeitpunkt geschrieben – das habe ich gerade versucht zu erläutern –, als die CLL-Studie gerade der Standard war, wo wir aufgrund der Tatsache, dass in der Vorgängerstudie häufig das Chlorambucil frühzeitig abgebrochen wurde – – Aber nicht nur wegen der Nebenwirkungen, sondern auch wegen des unzureichenden Ansprechens hatten wir mit der CLL-Studie die sechs Zyklen Chlorambucil und Obinutuzumab als Standard etabliert, dann aber, weil es diesen Spielraum gab, das bis zu zwölf Monaten zu verabreichen, das in der CLL14-Studie wieder geändert. Die S3-Leitlinie ist von daher, muss man sagen, nicht mehr ganz auf dem aktuellen Stand, weil man eigentlich sagen muss, man hat eine Variation zwischen diesen sechs bis zwölf Monaten. Wie Herr Ludwig schon gesagt hat, spielt hier die Toxizität sicherlich eine Rolle, aber auch das Ansprechen bei den Patienten, wie lange man diese Therapie am Ende fortführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Holtkamp, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, vielen Dank dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kuhn, dann Herr Vervölgyi, Herr Krause, sofern er da ist, Frau Müller. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage aus einem neuen Themenkreis an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme sinngemäß ausgeführt, dass die Chemoimmuntherapie bei den Patienten mit unmutiertem IGHV-Status den neueren Substanzen unterlegen sei. Deshalb haben Sie im Dossier und auch jetzt in der Stellungnahme einen wichtigen Teil der direkt vergleichenden Studienevidenz für die Nutzenbewertung gegenüber der Chemoimmuntherapie ausgeschlossen. Gerade dieser Umstand, dass wichtige, direkt vergleichende Studienevidenz von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wird, wird gerade von Unternehmerseite häufig kritisiert. Nach meinem Verständnis hätte es doch nach dem Sinn und Zweck des AMNOG-Verfahrens viel näher gelegen, diesen proklamierten Vorteil von Venetoclax gegenüber der Chemoimmuntherapie direkt anhand Ihrer randomisierten kontrollierten Studie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte nachzuweisen. Warum haben sie sich dagegen entschieden, in der Nutzenbewertung den Vorteil gegenüber der Chemoimmuntherapie nachzuweisen und stattdessen diesen Teil der Studie von der Nutzenbewertung im Dossier ausgeschlossen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuhn. – Wer macht das für den pU? – Frau Wolfram, bitte.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Zum Zeitpunkt, als die Studie CLL14 iniiert wurde, aber auch durchaus für einen großen Teil der Patienten heutzutage, steht und stand Chlorambucil/Obinutuzumab als gute Therapieoption zur Verfügung. Es war eine Entscheidung in enger Absprache mit der Zulassungsbehörde, dieses Studienprogramm so aufzusetzen. Nichtsdestotrotz haben wir es als notwendig erachtet, auch in der Nutzenbewertung die Daten, die wir gegenüber Ibrutinib haben, indirekt darzustellen. Die haben wir aufgearbeitet und im Modul IV präsentiert. Aus unserer Sicht zeigen diese Daten, dass die beiden Therapieregime mit Blick auf die Wirksamkeit und die patientenrelevanten Endpunkte durchaus vergleichbar sind. Gleichwohl bietet Venetoclax aufgrund einer begrenzten Therapiedauer einen Vorteil

für die Patienten, weil sie nach dem Abschluss der Therapie ohne weitere Therapie, ohne Symptome, ohne Nebenwirkungen frei leben können. Das ist aus unserer Sicht durchaus vorteilhaft für diese Patientengruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wolfram. – Herr Kuhn, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Kuhn:** Tatsächlich beantwortet das meine Frage nicht so wirklich. Die Zulassungsbehörde hat für die Erteilung der Zulassung ebenfalls den Vergleich mit Obinutuzumab/Chlorambucil herangezogen, auch für Patienten mit IGHV-Wildtyp, ohne dass der Vergleichsarm meines Wissens tatsächlich kritisiert wurde. Da frage ich mich schon, warum man den Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab für die IGHV-Wildtyppatienten im Dossier nicht dargestellt, sondern sich dafür entschieden hat, diesen Teil der Studie von der Nutzenbewertung im Dossier auszuschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte vom pU darauf antworten? – Herr Klee.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich möchte kurz darauf antworten und erklären, dass wir den Teil der Patienten, die IGHV-unmutiert sind, wie Sie sagen, Herr Kuhn, Wildtyp-IGHV, in der Teilpopulation 3 im Dossier dargestellt haben. Wir haben auch hier den Vergleich unserer Kombination Venetoclax/Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab dargestellt, in der Teilpopulation Chemoimmuntherapie ungeeignet, die, wie von Ihnen vollkommen korrekt erwähnt, von uns über den IGHV unmutiert startet und unter anderem operationalisiert wurde. Hier sehen wir sehr große Vorteile für die Therapie Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab. Das Risiko für einen Progress oder Tod sinkt in dieser Teilpopulation sogar um 75 Prozent. Auch hier sehen wir die klaren Vorteile in der MRD-Negativität. Das heißt, auch hier ist das Ansprechen klar vorteilhaft für unsere Therapie Venetoclax/Obinutuzumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kuhn hat Daumen hoch. Dann kommt jetzt Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Vervölgyi, noch einmal zum vorherigen Themenkomplex.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich muss den Hersteller doch noch einmal zur Dauer der Chlorambucil-Gabe fragen. Sie haben eben erwähnt, Herr Klee, dass sich in den zweiten sechs Monaten, also Zyklus sieben bis zwölf, nicht zeigt, dass da UEs drin sind. Gibt es diese Angaben in der Studie für die Studie? Sind die im Modul IV aufbereitet? Wenn Nein, könnten Sie die zur Verfügung stellen? Das ist die eine Frage zu dem Komplex.

Jetzt habe ich noch eine Nachfrage zu dem Komplex mit dem IGHV-Status. Können Sie bitte noch einmal erläutern, wie Sie für die Fragestellung 3 – da haben Sie die Daten dargestellt – im Vergleich trotzdem zur Chemoimmuntherapie für Patienten, die, wie Sie selber sagen, für die Chemoimmuntherapie überhaupt nicht geeignet sind, einen Vorteil gegenüber Ibrutinib ableiten? Das habe ich noch nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Klee direkt dazu.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Gerne zu dem ersten Teil von Ihnen, Herr Vervölgyi: Die Daten finden Sie auch im CSR, das heißt, in unserem Studienprotokoll, angehängt an unserem Modul 5, die Daten entsprechend für die verschiedenen Therapiephasen, also Kombinationstherapiephase sechs Zyklen, abgeschlossen die Monotherapiephase sechs Zyklen, entweder Venetoclax oder Chlorambucil und danach die Posttreatmentphase. Dort sind die UE in den jeweiligen Phasen dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, reicht das?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, zu der Frage reicht das, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn gesehen. Herr Kuhn dazu? Nein, okay, dann eine neue Frage. – Dann hätte ich jetzt noch einmal die Nachfrage: Ist Herr Krause wieder bei uns, weil wir den eben noch in der Luft hängen hatten?

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Hört man mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hören Sie, Herr Krause.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Es sind jetzt zwei Fragen diskutiert worden, die beide mit der Auswertestrategie zusammenhängen. Die Dauer von Chlorambucil wäre nur von höhergradiger Relevanz, wenn man einen eindeutigen Vorteil für die neue Therapie gefunden hätte und dass durch die Toxizität sozusagen wieder quasi ins Negative gekehrt wird. Aber die Gesamtergebnisse sehen so nicht aus, sondern wir haben eine hochwirksame Therapie, die aber in den harten Endpunkten ihre Überlegenheit nicht wirklich beweisen kann. Bei der Fragestellung 3 kommen wir genauso dazu: Wir haben einen Teil des Patientenkollektivs in die Fragestellung 3 verschoben, aber das nutzt insofern nichts, dass wir da keinen direkten Vergleich haben, der natürlich wahnsinnig spannend wäre: Ibrutinib dauerhaft versus diese begrenzte Therapie, nur die Daten hierzu gibt es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Krause. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und dann Herrn Kuhn. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Sie haben es eben schon direkt angesprochen, Herr Professor Krause. Ich gehe jetzt auf den IGHV-Mutationsstatus ein. Die AkdÄ – ich wiederhole es noch mal, weil die nicht allen vorliegt – hat in ihrer Stellungnahme interessanterweise darauf hingewiesen. Dadurch, dass die Patienten ohne Mutation in IGHV gehen, was vom IQWiG kritisiert wurde, in die Teilpopulation 3 subsummiert wurden, eigentlich eher Patienten mit zu erwartenden ungünstigen Ergebnissen im Kontrollarm aus der Analyse entfernt wurden, dass sich sozusagen eine Verzerrung – nach Auffassung der AkdÄ – auf jeden Fall nicht zum Vorteil von Venetoclax und Obinutuzumab ergeben würde, weil diese Patienten – zumindest nach Auffassung der Fachgesellschaften – schlechter auf eine Chemoimmuntherapie ansprechen. Jetzt die allgemeine Frage dazu an die DGHO und an die AkdÄ: Welche Rolle spielt aus klinischer Sicht der IGHV-Mutationsstatus für die Eignung einer Chemoimmuntherapie? Handelt es sich hierbei um einen etablierten Faktor in der Therapieentscheidung? Das hat das IQWiG noch nicht so gesehen. Und: Stellt für die Patienten mit unmutiertem IGHV-Genen neben Ibrutinib auch eine Chemoimmuntherapie eine mögliche Option dar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Dann würde ich mit der AkdÄ beginnen, dann zu Frau Eichhorst gehen und Herr Klee hatte sich dazu gemeldet. – Wer möchte für die AkdÄ? – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Man muss zunächst betonen, dass der Stellenwert des IGHV-Status in den internationalen Leitlinien durchaus unterschiedlich gesehen wird. Das heißt, es gibt keine eindeutige Übereinstimmung. Das basiert darauf, dass die Daten, die Evidenz, dafür nicht so eindeutig ist wie für die 17p-Mutation bzw. den komplexen Karyotyp. In der amerikanischen Leitlinie NCCN wird zum Beispiel der Mutationsstatus deutlich geringer bewertet als eine Deletion 17 bzw. eine TP53-Mutation. Deshalb würde ich es sehr kritisch sehen, dass man hier ohne Weiteres den Mutationsstatus mit der

ungünstigen p53-Mutation gleichsetzt, und die Datenlage gibt das nicht her. Deshalb haben wir das ganz eindeutig betont.

Das Zweite ist, dass eine Chemoimmuntherapie auch bei einem unmutierten IGHV-Status durchaus auch in der deutschen aktuellen Leitlinie als eine Alternative angesehen wird; da allerdings mit FCR. Wenn man ehrlich ist, wir wissen es derzeit nicht so genau, hier bei p53 und die Entscheidung gegen eine Chemoimmuntherapie aufgrund nur dieses einen ungünstigen prognostischen Merkmals halte ich nicht für gerechtfertigt und wird auch in der NCCN-Leitlinie so nicht gehandhabt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Jetzt habe ich Frau Eichhorst und dann Herrn Klee dazu, dann Herr Kuhn.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich kann Herrn Ludwig nicht 100-prozentig zustimmen, denn der Grund, warum in den amerikanischen Guidelines der IGHV-Status nur eine geringe Rolle spielt, ist, weil dort eigentlich so gut wie keine Chemoimmuntherapie bei den Patienten verabreicht wird. Die bekommen – einmal salopp gesagt – eher durch die Bank alle Ibrutinib verschrieben, weil es sehr viel einfacher ist. Da spielen ein wenig die Kultur und das Management von Nebenwirkungen eine Rolle. In Europa spielt die Chemoimmuntherapie noch eine größere Rolle. In europäischen Guidelines, ebenso in den von der DGHO auf *Oncopedia* veröffentlichten Guidelines wird aktuell der IGHV-Status weiterhin zur Therapiestratifizierung empfohlen.

Grund dafür ist, dass eine Chemoimmuntherapie weiterhin eine Option bei den Patienten in der Erstlinientherapie ist, aber sie ist sicherlich nicht die erste Option, weil es eine Studie aus den USA gab, die sogar einen Überlebensvorteil von Ibrutinib gegenüber der FCR-Therapie gezeigt hat, auch wenn hier für Subgruppenanalysen zum Glück noch nicht viele Patienten verstorben sind. Aber auch hier profitieren, wie schon erwähnt, vor allem die Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status von den neuen Therapien. Von daher kann man sagen: Wenn generell im Land, in der Region eine Chemoimmuntherapie eine Alternative ist, wird der Standard empfohlen, unbedingt den IGHV-Status für die Therapieentscheidung und für das Beratungsgespräch vorher zu bestimmen, weil der Nutzen einer Chemoimmuntherapie bei unmutiertem IGHV-Status nur sehr wenige Jahre für die Patienten sind und möglicherweise eben auch eine Verkürzung des Gesamtüberlebens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Eichhorst. – Herr Ludwig hat sich jetzt noch einmal dazu gemeldet, glaube ich.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Wir wollen das nicht zu einer Diskussion zu diesem unmutierten Status ausarten lassen. Ich kann Ihnen nun wirklich nicht zustimmen, weil ich die Studiendaten nicht kenne und auch die Evidenz für nicht so hochwertig halte, die das, was Frau Eichhorst gesagt hat, definitiv unterstützt. Dazu kommt, dass sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Patienten je nachdem FCR oder Bendamustin, Rituximab als eine Alternative empfohlen wird. Die eigenen Erfahrungen, die natürlich nicht repräsentativ sind, sondern sich auf eine überschaubare Zahl von Patienten beschränken, zeigen, dass Patienten mit einem unmutierten Status durchaus sehr gut auch auf eine Bendamustin-Rituximab-Therapie ansprechen. Wir wissen – und dazu werden wir noch kommen –, dass wir generell bei der CLL große Probleme haben, wirklich harte Endpunkte zu definieren und dann auch saubere Ergebnisse zu bekommen. Das zeigt sehr schön die Studie, über die wir dann noch sprechen werden, hinsichtlich harter Endpunkte oder Patient Reported Outcomes. Aus meiner Sicht als Hämatologe glaube ich, dass diese Frage derzeit nicht endgültig beantwortet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Jetzt habe ich zunächst Herrn Klee dazu, dann Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Holtkamp. – Herr Klee, bitte.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich würde gerne, wenn es von Ihnen gestattet ist, die Frage zum IGHV-Status danach an meine Kollegin aus der Medizin, Frau Li, übergeben und noch auf Herrn Krause antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie das. Bitte.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Von Herrn Krause angesprochen sind die Endpunkte, die wir herangezogen haben, um unseren Zusatznutzen zu beanspruchen. Ich möchte kurz erläutern, dass in der Teilpopulation 2 vor allen Dingen die direktvergleichenden Daten herangezogen wurden, mit denen wir zeigen konnten, dass wir das Risiko für Progress oder Tod in der Teilpopulation 2 um 60 Prozent verringern konnten. Das ist vor allem über die MRD-Negativität möglich, wo wir signifikante Vorteile zeigen konnten. Das heißt, das tiefe Ansprechen sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark führt dazu, dass wir den Progress der Patienten deutlich nach hinten hinauszögern können. Wir gehen davon aus, dass es für den Patienten klar patientenrelevant ist, zu erfahren, dass er progressionsfrei ist, das heißt, dass er keinen Progress hat. Das alles erreichen wir mit zwölf Zyklen Therapiedauer und können diese Wirksamkeit auch über alle Risikogruppen darstellen. – Jetzt übergebe ich gerne zum IGHV-Mutationsstatus an meine Kollegin, Frau Li.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Ich möchte gern den Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus von unserer Seite noch einmal betonen. Es gibt umfassende und ausreichende medizinische Erkenntnisse, die belegen, dass ein unmutierter IGHV-Status mit einer aggressiven Form der CLL assoziiert ist. Die Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status sprechen nur kürzer und schlechter auf eine Chemoimmuntherapie an. Im Gegensatz dazu zeigen die zielgerichteten Therapien, zum Beispiel Ibrutinib oder Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, unabhängig von diesem IGHV-Mutationsstatus gute Wirksamkeiten. Das wurde in unserer CLL14-Studie belegt. Deshalb sind wir der Meinung, der Überzeugung, dass der IGHV-Mutationsstatus ein wissenschaftlicher Beleg, der prädiktive Faktor bei der Therapieentscheidung für die CLL ist und sollte als Kriterium für die Unterscheidung zwischen Eignung und Nichteignung einer Chemoimmuntherapie herangezogen werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Holtkamp. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Ich glaube, Frau Holtkamp wollte dazu etwas sagen. Ich würde sie verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das können wir gerne machen. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank, Herr Kuhn. – In der Tat habe ich, was den IGHV-Status angeht, noch eine Rückfrage an Frau Professor Eichhorst. Mich würde interessieren, wie die Versorgungspraxis in Deutschland tatsächlich ist, also im deutschen Versorgungskontext. Nach meinem Eindruck ist es so, dass man sich bei der Therapieentscheidung auch jetzt schon an dem IGHV-Mutationsstatus orientiert, auch wenn die Evidenz hier – wie Herr Professor Ludwig zu Recht sagt – vielleicht noch nicht so ideal ist, wie man es sich wünschen würde. Und direkt daran anschließend: Kann es sein, dass die S3-Leitlinie in dem Punkt auch noch nicht ganz aktuell ist?

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

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Frau Holtkamp, für diese Frage. – Zunächst einmal zu der S3-Leitlinie: Die ist, wie gesagt, leider tatsächlich nicht mehr ganz aktuell und muss jetzt sicherlich aktualisiert werden. Dennoch ist in der S3-Leitlinie der IGHV-Status als Diagnostik vor Beginn der Therapie empfohlen worden. Bezüglich der Versorgungssituation ist es so, dass dieser Test – er wird einfach aus dem peripheren Blut an den CLL-Zellen gemacht – nur einmal gemacht werden muss, weil sich im Gegensatz zu anderen genetischen Veränderungen wie zum Beispiel TP53 der IGHV-Status im Verlauf der Erkrankung nicht ändert. Von der Versorgungssituation her ist es so, dass das sehr viele große Labore in Deutschland anbieten. Von daher ist das ein Test, der sehr einfach gemacht wird. Ich habe, an einer Uniklinik arbeitend, wo wir alle Patienten daraufhin testen, aber auch Patienten sieht, die zu einer zweiten Meinung zu uns kommen, natürlich sicherlich kein ganz homogenes Bild. Dennoch wird in vielen Praxen der IGHV-Status inzwischen vor Therapiebeginn gemacht, noch nicht ganz so häufig und durchgehend wie diese Tests auf das TP53-Gen, aber insgesamt auch schon sehr häufig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig, dazu?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Eher zum Kommentar der Kollegin von AbbVie. – Um nicht missverstanden zu werden: Es ist ganz klar, dass der IGHV-Status eine Rolle spielt und wir als behandelnde Hämatologen froh sind, wenn er mutiert ist. Das habe ich in keiner Weise bezweifelt. Ich würde ganz gerne von der Kollegin von AbbVie konkrete Daten hören, welche Studien eindeutig gezeigt haben, dass nach einer Chemoimmuntherapie bzw. nach Ibrutinib – von Venetoclax wird es keine Daten in der Form geben – ein eindeutiger Einfluss auf einen harten Endpunkt bei der CLL erreicht werden konnte, sodass man isoliert, unabhängig von anderen bekannten prognostischen Faktoren, sich nur an diesem IGHV-Status orientiert und durch eine gezielte Therapie dieses negative prognostische Merkmal ausschalten kann. Die Daten sind mir nicht bekannt und darauf bezog ich mich mit unzureichender Evidenz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Frau Li, bitte.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Vielen Dank für die Rückfrage dazu. – Ich denke, die Inzidenz für einen IGHV-unmutierten Status ist sehr breit. Zum Beispiel haben schon 60 Prozent der Patienten bei der Erstdiagnose von CLL diesen IGHV-unmutierten Status. Nur ein kleiner Bruchteil der Patienten hat eine Hochrisikocharakteristika wie eine 17p-Deletion, TP53-Mutation, sodass wir zwar keine isolierten Daten nur für die IGHV-unmutierten Patienten haben, aber in dieser Gesamtbetrachtung jedoch den großen Effekt dieses IGHV-unmutierten Status beobachten können. Dazu haben wir in unserem Dossier fünf verschiedene Publikationen zitiert, angefangen mit Damle und Hamblin von 1999; da haben sie zum ersten Mal die prognostischen Effekte von IGHV-Mutationsstatus bei einer Chemoimmuntherapie beschrieben.

Jetzt zu den Auswirkungen des IGHV-unmutierten Status bei einer Chemoimmuntherapie: In der Erstlinie CLL im Hinblick auf OS hatte Thompson in seiner Publikation Blood 2016 gezeigt, dass es auch signifikante Unterschiede bei OS unter der Behandlung von FCR gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Li. – Dann habe ich jetzt Frau Müller. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe das jetzt so mitgenommen, dass, wenn alle Experten sagen, der IGHV-Mutationsstatus spielt eine Rolle, sozusagen die Frage, ob eine ausreichende Evidenz vorliegt, um diese unmutierten Patienten in der Studie der Gruppe 3 zuzuordnen, für Chemotherapie nicht geeignet, darüber gibt es gewisse Diskrepanzen, wie hoch man die sozusagen wertet. Die Vergleichstherapie ist so formuliert für die Gruppe 3, der der pU die IGHV-unmutierten alle

zugeordnet hat, mit ZP oder TP53, da gibt es keine Diskussion, oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Jetzt ist die Frage, inwiefern dieser IGHV-Mutationsstatus einen anderen Grund darstellt, also der prädiktive Wert für das Ansprechen auf eine Chemoimmuntherapie.

Ich habe mitgenommen, dass zumindest in den Therapieempfehlungen, zum Beispiel wenn man sich die DGHO-Empfehlungen anschaut, in der Erstlinie, wenn Patienten mit IGHV nicht mutiert sind, primär keine Chemoimmuntherapie empfohlen wird. Ich habe da keinen einzigen Fall gefunden, danach wird auch unterteilt, in der S3-Leitlinie wird das so nicht abgebildet, sie wäre nicht ganz aktuell. Da gibt es eine gewisse Grauzone, so habe ich das mitgenommen. Nun hat die AkdÄ darauf aufmerksam gemacht, dass man dadurch, dass man diese Patienten in der Gruppe 3 untergebracht hat, also bei denen, wo es deutliche Hinweise gibt – ich drücke mich mal vorsichtig aus –, dass der IGHV-Mutationsstatus für das Therapieansprechen einer Chemoimmuntherapie prädiktiv ist, das dann dazu führt, dass der Effekt in der Teilpopulation 2 versus Chlorambucil und Rituximab eher unterschätzt wird, weil diese Patienten – ich denke, da besteht Einigkeit – zumindest schlechter ansprechen als die IGHV-mutierten.

Ich wollte noch einmal fragen, ob die Experten das bestätigen können, weil man sie nur entweder der einen oder der anderen Gruppe zuordnen kann, ob man da einen Konsens hat, dass der Effekt dadurch eher unterschätzt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Dann müssten wir mal an die Experten gehen. Ich würde mit Frau Eichhorst beginnen und dann jemand von der AkdÄ. – Frau Eichhorst, bitte.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Frau Müller. – Vielleicht noch einmal zur Klarstellung der Begriffe: Die Patienten mit dem unmutierten IGHV-Status sprechen genauso gut wie die Patienten mit einem mutierten im IGHV-Status an. Nur die Zellen zeichnet aus, dass sie sehr viel schneller wieder zurückproliferieren und deshalb die Dauer des Ansprechens kürzer ist. Es geht nicht so sehr um die Tiefe, sondern vielmehr um die Dauer des Ansprechens. Von daher kann ich nur noch einmal bestätigen – das war auch schon vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt worden –, wenn man sich das Ansprechen unter der Therapie anschaut, ist bei diesen Patienten der Hauptbenefit die Zeit nach der Therapie, in der die Rezidive deutlich später kommen, wenn die Patienten diese neueren effektiveren Therapien bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Eichhorst. – Ich schaue in Richtung AkdÄ, wer möchte? Herr Krause oder Herr Ludwig? – Herr Krause.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Ich will die wissenschaftlichen Argumente nicht noch einmal vertiefen; ich glaube, das ist ausreichend dargestellt worden. Ich wollte nur auf die Konsequenzen hindeuten, dass das IQWiG den Schluss gezogen hat, aufgrund dieser Klassifikation der Patienten haben wir quasi gar keine Evidenz. Wir haben bei Sichtung der Daten von der AkdÄ gesagt, die Studie gibt es, und man kann das eigentlich nicht ganz zur Seite legen, auch wenn man die Gruppeneinteilung so nicht akzeptiert. Wir sind trotzdem zu dem Schluss gekommen, dass an harten Endpunkten der Vorteil nicht erreicht ist, dass man diese Patientenkollektive jetzt primär mit dieser Therapie behandeln muss, weil man da einen eindeutigen Zusatznutzen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es Ergänzungen dazu? – Sehe ich keine. Fragen dazu? –Im Moment auch nicht. – Dann habe ich Herrn Kuhn.

**Herr Kuhn:** Vielleicht kommen wir dann zu diesen Ergebnissen der Studie. Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Es zeigten sich im sozusagen härtesten Endpunkt Gesamtüberleben in dieser Teilpopulation, die Sie ausgewertet haben, im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab sieben gegenüber vier Todesfällen mit dem Effektschätzer von 2,2 zuungunsten von Venetoclax/Obinutuzumab. Da würde mich interessieren, ob es gewisse Häufungen gab, was die Todesanfänge anging. Waren das Infektionen? War da zum Beispiel ein TNS dabei? Können Sie dazu etwas sagen, aus welchem Grund die Patienten in der Studie verstorben sind?

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

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich wollte kurz auf die von Herrn Kuhn zitierten Zahlen eingehen. Sieben versus vier ist korrekt für die Teilpopulation 2. Ich möchte jedoch auch erwähnen, dass es sich hier um einen Zuschnitt von der Gesamtpopulation der CLL14-Studie handelt. Wir haben einen positiven Trend beim Gesamtüberleben in der Teilpopulation 3 und sehen auf Basis der Gesamtpopulation keinen signifikanten Unterschied, wie auch übrigens in der Teilpopulation 2 keinen signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben der Patienten in der CLL14-Studie. Zu den jeweiligen Gründen für den Tod möchte ich an meine Kollegin aus der Medizin weitergeben.

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

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Vielleicht noch einmal ganz kurz zu den Zahlen, die Sie erwähnt haben: Es handelt sich dabei um einen numerischen Nachteil für Venetoclax, allerdings sind die in der Teilpopulation 2 statistisch nicht signifikant. In der Gesamtpopulation sehen wir jeweils 27 Todesfälle in den beiden Studienarmen. Mehr progressionsbedingte Todesfälle sind unter dem Chlorambucil/Obinutuzumab zu beobachten gewesen. 19 Patienten im Venetoclax-Arm haben eine Grad-V-AE versus elf Patienten im Chlorambucil-Arm mit Grad-V-AE. Die Mehrheit dieser Grad-V-AE sind unter Venetoclax Infektionen; allerdings sind die überwiegend erst nach der Behandlung aufgetreten, mindestens 100 Tage nach Beendigung der Behandlung, und nur ein einziger Todesfall unter der Infektion wurde vom Prüfarzt als Venetoclax assoziiert bewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, beantwortet das Ihre Frage? – Ja. Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Da gab es keinen signifikanten Unterschied und insgesamt sehr wenig Ereignisse im Overall Survival. Interessant ist in der Gesamtpopulation, die etwas größer war, kein Unterschied. Das spricht für das, was die AkdÄ gesagt hat, dass durch die Zuordnung von IGHV-unmutierten Subpopulationen 3 zu Subpopulation 2 ungünstige Risiken für den Vergleichsarm herausgenommen wurden.

Aber was ich jetzt wichtig finde: Wir haben das Problem, dass wir hier sehr wenig OS-Ereignisse haben. Wir haben auch keinen signifikanten Unterschied, weder in der Gesamtpopulation noch in der Teilpopulation 2. Wir haben das Problem bei der CLL überhaupt, dass die Lebenserwartung vieler Patienten nicht verkürzt ist und dass sie sich in einem Alter befinden, in dem es viele konkurrierende Ereignisse gibt, altersbedingte Todesereignisse oder konkurrierende Todesursachen. Jetzt wollte ich die Experten zum Stellenwert der Endpunkte fragen, in denen sich ein Benefit gezeigt hat, nämlich PFS und MRD-Negativität und zwar sowohl peripher als auch im Knochenmark in dieser Indikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Wer möchte beginnen? – Frau Eichhorst oder die AkdÄ? – Bitte nicht so drängeln. – Frau Eichhorst.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Ich kann gerne anfangen, Herr Hecken. – Ich werde mit der MRD-Formel beginnen. Die MRD ist ein Restsurrogatparameter für die Dauer des progressionsfreien Überlebens bei den Patienten. Von daher kann es kein anderes Ziel sein als zum Beispiel das Erreichen einer kompletten Remission und dass dieser Surrogatparameter deutlich besser funktioniert.

Das progressionsfreie Überleben ist insofern für die Patienten relevant, weil sie in dieser Zeit keine Krankheitssymptome haben, die Fatiquesymptomatik oder B-Symptomatik, die die Patienten in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigen kann. Für uns ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens insofern wichtig, weil wir in den letzten 20 Jahren gesehen haben, dass die CLL-Patienten inzwischen deutlich länger überleben. Wie Sie, Frau Müller, gesagt haben, sterben die älteren Patienten eben nicht mehr an der CLL, sondern an ihren anderen Begleiterkrankungen. Das ist darauf zurückzuführen, dass wir in der Sequenz eine längere Krankheitskontrolle in der Erstlinientherapie sowie im Rezidiv haben. Durch die Rezidivtherapieoptionen, die wir inzwischen bei den Patienten haben, wird es zunehmend schwieriger, bei dieser Erkrankung überhaupt noch einen Unterschied im Gesamtüberleben zu finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wen haben wir jetzt? – Herr Krause, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Wenn ich darf, würde ich dazu noch etwas sagen. – Ich sehe das grundsätzlich genauso. Es ist nur so, dass die CLL tatsächlich ein extrem heterogenes Kollektiv ist. Die Frage, um die es jetzt geht, ist: Müssen wir in der ersten Linie jetzt die infrage stehende Therapie einleiten? Wir haben in diesem Kollektiv 2 sehr viele Patienten mit der exzellenten Gesamtüberlebenskurve, die von einer weniger intensiven Therapie auch sehr gut profitieren und die nichts dabei verlieren, wenn man quasi eine Therapie, zum Beispiel mit Venetoclax, erst in der zweiten Linie einsetzt. Für das Kollektiv 3, bei dem eine intensivere Therapie unbestritten ist, haben wir leider die vergleichenden Daten zu Ibrutinib nicht.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich hatte mich, Herr Hecken, im Chat eingetragen. Ich würde gern auch etwas sagen; vielleicht kann man dann die Antworten darauf sammeln. Ist das möglich, Herr Hecken?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, klar.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst zur Frage progressionsfreies Überleben: Natürlich profitiert ein Patient, wenn er ein längeres progressionsfreies Überleben hat hinsichtlich seiner Lebensqualität, hinsichtlich seiner Beschäftigung mit dieser Erkrankung. Aber es bleibt ein Surrogatendpunkt; daran beißt die Maus keinen Faden ab. Es ist ein Surrogatendpunkt hinsichtlich des Gesamtüberlebens, und das ist für den Patienten angenehm.

Ich möchte klar betonen: Keiner von uns – ich nehme an, auch für Herrn Krause sprechen zu können; er hat es eben auch angedeutet – bezweifelt, dass Venetoclax ein wichtiger Wirkstoff ist. Wir haben alle mit diesem Wirkstoff reichliche Erfahrungen in Situationen, die nicht der Fragestellung entsprechen. Das heißt, die Frage ist nicht so sehr, ob Venetoclax gut wirksam ist, sondern die Frage ist, zu welchem Zeitpunkt Venetoclax eingesetzt werden soll, auch unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffizienz. Hierfür haben wir aufgrund der vorgelegten Daten gar keine Hinweise, weder hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass sie sich deutlich verbessert, noch letztlich bei einem weiteren Surrogatmarker, nämlich der MRD. Ich habe mich mehr als zehn Jahre sehr mit MRD bei akuten Leukämien beschäftigt. Man muss sagen, MRD ist interessant, forschungsmäßig interessant, aber bis heute kein eindeutig validierter Parameter, um das Überleben und letztlich die Prognose der Erkrankung voraus-

zusagen. Dafür gibt es verschiedenste Gründe, deshalb würde ich mich auch weiterhin dagegen wehren, derzeit diese Daten für MRD als einen patientenrelevanten Endpunkt zu bewerten, sondern ich glaube, es ist ein interessanter Hinweis, wie schnell sich die Leukämiezellmasse reduziert oder sogar ganz eliminiert wird. Aber es sagt uns derzeit – und dazu gibt es keine Studien bei der CLL – nichts dazu aus, ob die Patienten langfristig von dieser Therapie besser profitieren als möglicherweise von einer etwas weniger wirksamen Therapie, die aber am Ende dasselbe Ergebnis erbringt. Das ist die Position der AkdÄ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Ich habe jetzt Frau Li, Herrn Kuhn, Herr Holtkamp, und dann müssen wir langsam einen Cut machen. – Bitte schön, Frau Li.

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Ich möchte insgesamt drei Punkte adressieren, zuerst vielleicht noch ein Aspekt zur Beurteilung des Gesamtüberlebens, der zu berücksichtigen ist, nämlich die Imbalancen der Folgetherapie in den beiden Studienarmen. Wir haben 6 Prozent der Patienten im Venetoclax-Arm, die in der Studie eine Folgetherapie benötigen haben, versus 23 Prozent der Patienten im Chlorambucil-Arm. Welche Folgetherapie haben die Patienten aus dem Chlorambucil-Arm bekommen? Eine sehr hoch effektive und zielgerichtete Therapie, überwiegend Ibrutinib und Venetoclax. Im Venetoclax-Arm sind nur wenige Patienten, die mit Ibrutinib weiterbehandelt wurden, und gar keine Patienten hatten Venetoclax als Folgetherapie bekommen. Das ist sicherlich ein Punkt zuungunsten von Venetoclax bei der Beurteilung von OS.

Noch einmal zu dem zweiten Punkt, Stellenwert von Venetoclax in der Erstlinie: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab ist die erste zielgerichtete Therapie, die durch die tiefe und langanhaltende Therapie Remission einer begrenzten Therapiedauer ermöglicht.

Wir sind der Meinung, dass die begrenzte Therapiedauer und die anschließende Therapiefreiheit für die Patienten von großer Bedeutung sind. Wir wissen, nicht nur bei Venetoclax, sondern auch bei den anderen Substanzen, dass die Effektivität von Linie zu Linie auch absetzt. Deshalb wollen wir durch den frühen Ansatz von Venetoclax die höchste Effektivität von Venetoclax-Therapie in der Erstlinie. Außerdem ist die Anwendung in der Erstlinie mit Venetoclax als begrenzter Therapie kein Widerspruch für die Rebehandlung in der Zweitlinie. Das heißt, nach einer langen Therapiepause, wenn die Erkrankung wieder zurückkehrt, kann durchaus auch eine Rebehandlung mit Venetoclax in Erwägung gezogen werden.

Kurz noch einmal zu MRD-Negativität. Wir wissen, dass es ein hoch sensitives Verfahren ist, um die wenigen Tumorzellen im Körper zu detektieren. Das beschreibt eigentlich die Qualität einer Remission. Wir wissen auch: Je tiefer diese Remission ist, desto länger dauert es, bis die Erkrankung wieder zurückkehrt. Das ist dieser prognostische Wert einer MRD-Negativität. Dann ist nur durch diese tiefe Remission mit Venetoclax/Obinutuzumab überhaupt diese zeitliche Begrenzung der Therapiedauer möglich. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Li. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und Frau Holtkamp. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Nur noch eine kurze Rückfrage an Frau Li: Sie haben gerade ausgeführt, dass Sie Vorteile beim progressionsfreien Überleben, bei den MRD-Negativitätsraten sowie bei der begrenzten Therapiedauer von Venetoclax/Obinutuzumab sehen. Gleichwohl leiten Sie aber in der Studie keinerlei Vorteile für die Lebensqualität oder die Morbidität ab. Es zeigen sich auch keine Unterschiede in der Studie, obwohl die Studie unverblindet war. Wie erklären Sie sich diesen Umstand, wenn Sie auf der anderen Seite sagen, dass die zunächst genannten Punkte für die Patienten bedeutend seien, dass sich die

aber anscheinend nicht in der Lebensqualität widerspiegeln, weder das PFS noch die MRD-Raten noch die verkürzte Behandlungsdauer.

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

**Frau Dr. Li (AbbVie):** Ich möchte gerne für diese Frage noch meinen Kollegen, Herrn Klee, heranziehen, wenn ich darf.

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

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Ich wollte kurz auf die Patientenfragebögen eingehen. Es ist richtig, dass diese keinen signifikanten Unterschied in unserer Studie zeigen. Jedoch ist auch hier klar zu betonen, dass diese nicht dazu geeignet sind, diese Therapiepause, die wir ermöglichen durch die Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab abzubilden. Das heißt, wir haben jetzt die Möglichkeit und reden über Patienten, die Hochrisiko sind, das heißt, die sind Deletion p17, TP53-mutiert oder IGHV-unmutiert. Sie benötigen sonst sehr früh zum schnellen Zeitpunkt eine Folgetherapie, und hier besteht die Möglichkeit, durch Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab die Therapiepause signifikant zu verlängern. Das heißt, wir ermöglichen den Patienten durch eine Folgetherapie eine Zeit ohne Nebenwirkungen und ohne Toxizitäten. Das sehen wir klar als patientenrelevant an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kuhn, zufrieden? – Sie haben es zur Kenntnis genommen. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, speziell zu den Optionen, die es jetzt in der ersten Linie gibt, wenn ich die reine Chemoimmuntherapie außen vorlasse und mir die neuen Substanzen anschau. Es gibt bisher keine vergleichenden Daten. Wonach gehen Sie in der Praxis vor? Welche Patienten würde man mit dieser neuen Kombination tatsächlich in der ersten Linie behandeln, und wann würde man sich eher für Ibrutinib Mono und wann für die Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab entscheiden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. Wer möchte beginnen? – Frau Eichhorst.

**Frau Dr. Eichhorst (DGHO):** Gerne, Frau Holtkamp. Sie haben die entscheidende Frage gestellt. In der Praxis hängt das zum einen von den – – Bezüglich der prognostischen Parameter muss man sagen, es könnte sein, dass Patienten mit einer TP53-Veränderung von dieser Dauertherapie mit Ibrutinib mehr profitieren; das wissen wir nicht. Die deutsche CLL-Studiengruppe wird Ende des Jahres eine Phase-III-Studie genau zu dieser Fragestellung Ibrutinib versus Venetoclax plus Obinutuzumab starten. Das heißt, wir werden hier erst in einigen Jahren eine definitive Antwort haben. Ansonsten geht es bei den Patienten darum, die Begleiterkrankungen anzuschauen, die Begleitmedikation anzuschauen, Thema Hypertonus unter Ibrutinib, ein erhebliches Komorbiditätsproblem. Deshalb rate ich bei diesen Patienten eher zu Venetoclax plus Obinutuzumab. Auf der anderen Seite haben Sie unter Venetoclax/Obinutuzumab wegen des Tumorlysesyndroms diese Eindosierung mit den sehr häufigen Blutentnahmen. Wenn der Patient eine längere Strecke zum Arzt fahren muss, ist eine Tablettentherapie wie Ibrutinib zum Teil deutlich einfacher. Man muss versuchen, das im Gespräch mit dem Patienten herauszukristallisieren. Hier geht es, wie gesagt, oft weniger um die CLL an sich als vielmehr um Begleiterkrankungen, Komedikation, Zugang oder Weg zum nächsten Hämatonkologen.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Im Prinzip stimme ich dem zu, was Frau Eichhorst gesagt hat. Das ist eine individuelle Entscheidung. Ich sollte jetzt einmal prognostizieren, wenn Sie zehn erfahrene Hämatologen mit dieser Frage konfrontieren, werden Sie kein sehr einheitliches Votum bekommen. Der Patient mit seinen Begleiterkrankungen – – Ich würde zum Beispiel, um das zu ergänzen, keinen Patienten mit einer schweren Herzerkrankung oder mit Blutungskomplikationen mit Ibrutinib behandeln. Es gibt viele andere Faktoren, die eine Rolle spielen: Niereninsuffizienz etc., die diese Entscheidung beeinflussen. Generell würde ich, wenn keine ungünstigen prognostischen Faktoren vorliegen, in jedem Fall nicht mit Venetoclax beginnen, sondern mir Venetoclax für die Rezidivsituation aufheben.

Ein ganz kurzer Kommentar noch zur MRD von der Kollegin von der AbbVie, weil ich das nicht so stehenlassen kann. Das, was Sie gesagt haben, haben wir vor etwa 15 Jahren schon zur akuten Leukämie gesagt. 15 Jahre später wissen wir ganz klar, dass MRD ein sehr interessanter biologischer Parameter ist, der aber prognostisch letztlich bis heute nicht genutzt wird, und dasselbe wage ich für die CLL zu prognostizieren, ganz abgesehen davon, dass es keine ganz triviale Untersuchung ist. So zu tun, als ob MRD heute bereits für weitere Therapieentscheidungen ein relevanter biologischer Parameter ist, kann ich einfach so nicht stehenlassen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die letzten 75 Minuten zusammenzufassen. – Frau Wolfram, bitte.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank im Namen meiner Kolleginnen und Kollegen für diese wirklich spannende und diskussionsreiche Anhörung. Ich möchte zum Schluss auf zwei Punkte eingehen, über die wir heute intensiv mit den Gremien diskutiert haben.

Zum einen ist das der IGHV-Mutationsstatus und zum anderen die Relevanz der Studie. Ich denke, es hat sich in den Diskussionen nochmals bestätigt, dass der IGHV-Mutationsstatus im Versorgungskontext Anwendung findet, und die Patienten werden durchaus danach stratifiziert. Deshalb sind wir weiterhin der Meinung, dass die Studie CLL14 und die Aufteilung der Patientenpopulation, so wie von uns vorgenommen, relevant ist und den Versorgungskontext abbildet.

Zum zweiten Thema, der Relevanz der Studie CLL14 und vor allem der Dauer von Chlorambucil-Therapie: Ich denke, auch hier hat sich heute bestätigt, dass diese Dauer in der Versorgung variiert und damit auch die Dauer von zwölf Zyklen praxis- und bewertungsrelevant ist, sodass die Studie aus unserer Sicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist.

Durch die Zulassung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab steht – und das haben wir heute auch mehrfach gehört – für ältere komorbide Patienten eine wertvolle Therapiekombination mit einer begrenzten Therapiedauer zur Verfügung. Die Effektivität der Therapie ist sehr hoch. Zum Beispiel in der Population 2, FCR-ungeeignete Patienten, reduziert die Kombinationstherapie das Risiko, zu versterben oder zur Progression um 60 Prozent, das ist durchaus patientenrelevant. Gleichzeitig geht diese hohe Effektivität nicht mit einer vermehrten Toxizität einher. Deshalb denken wir und sind davon überzeugt, dass für diese zweite Population, für FCR-ungeeignete Patienten Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab einen beträchtlichen Zusatznutzen hat.

Die dritte Population, die Chemoimmuntherapie-ungeeigneten Patienten, ist eine besonders schwer therapiebare Patientengruppe mit ungünstigen Prognosefaktoren. Diese haben wir heute auch mehrfach angesprochen, Deletion 17p, Mutation 53 oder unmutierter IGHV-Status. Für diese Patientengruppe bietet Venetoclax-Kombination eine wertvolle Therapieoption an. Wir sind davon überzeugt,

dass die Patienten nach dem Ende der Therapie mit der Kombination von dieser therapiefreien Zeit profitieren, und da haben wir die Patienten sehr stark im Fokus. Die Patienten bekommen in dieser Zeit keine weitere Therapie; sie haben keine Symptome und auch keine Nebenwirkungen, die mit der nachfolgenden Therapie oder mit der Gabe der Dauertherapie assoziiert sein können. Deshalb sehen wir in dieser Patientenpopulation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Venetoclax-Kombination.

Ich bedanke mich bei Ihnen ganz herzlich und wünsche Ihnen im Namen meiner Kolleginnen und Kollegen einen schönen Tag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wolfram, für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank auch an die Experten dafür, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ihnen auch noch einen schönen Tag. Ich sage mal: Bis zum nächsten Mal; wir sehen uns ja häufiger hier. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:30 Uhr