

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin (D-564)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2020
von 10:01 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda GmbH**:

Herr Dr. Ratsch

Herr Dr. Petschulies

Herr Dr. Müller-Löbnitz

Herr Dr. Hahn

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

Frau Ullraum

Frau Dr. Thoennissen

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Trümper

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren. Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Absatz 3 Satz 2 SGB V begrüßen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute nicht da; er befindet sich leider in Quarantäne. Er ist bei bester Gesundheit, aber das lässt sich nun mal nicht ändern, sodass er heute an der Sitzung nicht teilnehmen kann. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA.

Wir haben heute die mündliche Anhörung zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin nach der G-BA-Nutzenbewertung vom 15. September. Stellung genommen zu dieser Nutzenbewertung haben die Takeda GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, MSD Sharp & Dohme und der vfa. Da wir, wie Sie wissen, immer ein Wortprotokoll führen, bin ich gehalten, auch in einer Videokonferenz die Anwesenheit festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sollten anwesend sein Herr Dr. Ratsch, Herr Dr. Petschulies, Herr Dr. Müller-Löbnitz und Herr Dr. Hahn, von der DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Dr. Trümper, von MSD Sharp & Dohme Frau Ullraum und Frau Dr. Thoennissen und schließlich Herr Dr. Rasch vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller. Schönen guten Morgen, Herr Dr. Rasch.

Wie immer geben wir jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Wer macht das von Ihnen? – Herr Dr. Ratsch, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich mache das. Danach werde ich mich zentral um den Chat kümmern. – Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender Zahn! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bedanke mich für die Möglichkeit, hier im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Brentuximab Vedotin einige einleitende Worte äußern zu können. Bevor ich beginne, möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir heute an der Anhörung teilnehmen, sowie in Kürze unsere örtlichen Gegebenheiten. Wir befinden uns hier zu viert in einem Meetingraum der Firma Takeda und sind über ein gemeinsames Mikrofon zugeschaltet. Direkt neben mir sitzt Herr Dr. Marco Petschulies, er ist Apotheker und hat als HTA-Manager maßgeblich die Erstellung des Dossiers verantwortet. Daneben sitzt Herr Dr. Christoph Müller-Löbnitz; er ist Arzt und war für das Medical writing und die medizinischen Inhalte zuständig. Herr Dr. Andreas Hahn, ganz links im Raum, ist Mathematiker und hat die Durchführung der statistischen Analysen betreut. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch, ich leite den Market-Access-Bereich der Onkologie bei Takeda.

Heute sprechen wir über das sechste Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin mit der Zulassung für erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom, sALCL in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP). Eine Besonderheit dieser Indikation ist es, dass es sehr lange keine neuen Therapieoptionen gab. Die letzte Zulassung liegt circa 40 Jahre zurück, und somit durchläuft erstmalig ein Wirkstoff einer sALCL-Erstlinie die frühe Nutzenbewertung. Die Nutzenbewertung beruht auf der hochwertigen Evidenz der zulassungsbegründenden Studie ECHOLON-2. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Double-Dummy Parallelgruppen-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Brentuximab Vedotin + CHP bei bislang unbehandelten erwachsenen Patienten mit peripherem T-Zelllymphom im Vergleich zu einer der Standardtherapien der Kombinationschemotherapie CHOP. Die Zulassungspopulation – Patienten mit sALCL – bildet eine sehr gute Teilpopulation ab und kann damit valide bewertet werden. Die Prognose der untersuchten sALCL-Population ist unbefriedigend.

Takeda ist nun mit der ECHOLON-2-Studie angetreten, um in diesem kurativen Setting die Heilungsaussichten der Patienten zu erhöhen und einen Überlebensvorteil zu demonstrieren. Dafür wurde das spezifisch angreifende Antikörperwirkstoffkonjugat Brentuximab Vedotin in das Standardtherapieschema CHOP integriert und ersetzt dabei das unspezifische Spindelgift Vincristin.

Im Nutzenbewertungsverfahren wurden zwei Datenschnitte präsentiert: der präspezifizierte Datenschnitt vom 15. August 2018 sowie ein Post-hoc-Datenschnitt zum PFS und OS vom 25. September 2019, der von der EMA im Rahmen der Zulassung ergänzend angefordert worden war. Beide Datenschnitte konnten eine statistisch signifikante Senkung, nahezu eine Halbierung des Sterberisikos aufzeigen. Mit Brentuximab Vedotin + CHP verstarben 29 Patienten, wohingegen im CHOP-Arm mit 44 Patienten signifikant mehr Todesfälle auftraten. Das Hazard Ratio betrug 0,54 bei einem p-Wert < 0,01. Der nicht präspezifizierte spätere Datenschnitt bestätigte den signifikanten OS-Vorteil.

Die Nachbeobachtungszeit von Median 38 Monaten im 2018er-Datenschnitt bzw. 48 Monaten im 2019er-Datenschnitt sind ausreichend lang, um den Behandlungseffekt abschließend zu bewerten. Neben dem Gesamtüberleben zeigen auch die anderen Wirksamkeitsendpunkte einen konsistenten und zumeist statistisch signifikanten Vorteil von Brentuximab Vedotin. So waren das progressionsfreie Überleben, die Raten an Komplettremission und nachhaltiger Komplettremission, die Anzahl der Patienten, die einer Stammzelltransplantation zugeführt werden konnten, und das ereignisfreie Überleben statistisch signifikant verbessert. Hervorzuheben ist, dass die verbesserte Wirksamkeit nicht mit einer Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität und Morbidität einhergeht, wie die Analysen des EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-VAS bestätigen. Ebenso ist das Sicherheitsprofil ausgeglichen.

Ich möchte jetzt gerne noch etwas detaillierter auf die Wirksamkeitsergebnisse eingehen. Das Ansprechen auf die Kombination mit Brentuximab Vedotin ist mit 88 Prozent ausgesprochen gut, und die Rate der Komplettremission beträgt 71 Prozent. Im Vergleichsarm betragen diese Werte nur 71 Prozent und 53 Prozent. Das heißt, wer auf Brentuximab Vedotin anspricht, spricht zumeist sehr gut an und erhält somit häufiger eine Komplettremission und damit eine Chance auf Heilung. Die meisten dieser Komplettremissionen und signifikant mehr als im Kontrollarm sind nachhaltig. Das heißt, sie bestehen auch über die Nachbeobachtung von drei bzw. vier Jahren hinaus weiter. Das ist deshalb bemerkenswert, weil in der Indikation sALCL Spätrezidive selten sind und man nach diesem langen Beobachtungszeitraum potenziell von Heilung spricht. Der Endpunkt ereignisfreies Überleben EFS ist in der Erstlinienbehandlung des sALCL ebenfalls von besonderer Relevanz und bildet alle Ereignisse ab, die Indikatoren eines fehlgeschlagenen Heilungsversuches sind, wie das Nichterreichen einer Komplettremission zum Behandlungsende, Progressionen während der Behandlung, Rezidive im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung sowie den Tod im Verlauf der Beobachtung. Diese auf der ITT-Population basierende Analyse zeigte eine bedeutsame Verbesserung der Heilungsaussicht um 40 Prozent bei sehr engem Konfidenzintervall.

Den zahlreichen Vorteilen von Brentuximab Vedotin + CHP bei den Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Rate der Stammzelltransplantation, ereignisfreies Überleben und nachhaltige Komplettremission stehen keine klinisch relevanten Nachteile bei anderen Endpunkten gegenüber. In der Gesamtabwägung ergibt sich für Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet in Kombination mit CHP bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL daher nach unserer Auffassung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Wir freuen uns auf die folgende Diskussion mit Ihnen und stehen für Ihre Fragen sehr gerne zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch. – Ich habe eine Frage an die Kliniker: In Ihrer schriftlichen Stellungnahme führen Sie aus, dass die in der Studie ECHELON-2 eingesetzte Vergleichstherapie „CHOP“ nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechen würde. Wie sind daher aus Ihrer Sicht die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 vor diesem Hintergrund zu sehen? Und eine weitere Frage: In der Studie zeigte sich eine Erhöhung der Überlebensrate, insbesondere für Patienten mit ALK+ Lymphomen. Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht der ALK-Status für die Therapieentscheidung beim systemischen ALCL? Das sind meine beiden Fragen an die Kliniker. – Herr Professor Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Herzlichen Dank. – Ich beantworte gerne die Fragen. Ich weise darauf hin, dass ich mit dieser ECHELON-2-Studie deshalb in besonderer Weise vertraut bin, weil ich Mitglied des Internationalen Steering Committees war und Seniorautor der Studie bin. Das ist keine Befangenheit, vielleicht eine besondere Informationstiefe. Eine kurze Bemerkung zur Präsentation von Takeda, die genau auf Ihre Frage abzielt: Vincristin ist kein unspezifisches Medikament und das Toxin, das an das CD-30-Antikörper gekoppelt ist, MMAE, das Auristatin, hat dasselbe Wirkprinzip. Es ist ein Spindelgift, das zur Vergiftung der Spindel bei der Zellteilung führt. Der große Vorteil dieser Kombination ist, dass die Substanz gezielt in die Tumorzelle geht und nicht wie das Vincristin intravenös appliziert wird. Dass beide vom Wirkprinzip her gleiche Substanzen sind, sehen Sie daran, dass die zentrale Nebenwirkung des Brentuximab Vedotin die Polyneuropathie ist, also eine passagere, Gott sei Dank passagere, Nervenschädigung.

Nun zu Ihren Fragen: Ich fange mit der zweiten Frage an. Die anaplastisch großzelligen Lymphome oder CD-30-positiven Lymphome, in Deutschland noch Ki-1-Lymphome nach dem Antikörper genannt – diese Lymphome sind in Kiel quasi entdeckt worden – sind eine besondere Subgruppe der peripheren T-Zelllymphome, die sich durch ein sehr rasches Wachstum auszeichnet und die biologisch, wie gesagt, alle dieses CD-30 haben. Alle diese T-Zelllymphome, von denen es noch mindestens 30 Untergruppen gibt, werden zwar mit dem Namen „T-Zelllymphom“ bezeichnet, sind aber biologisch heterogen. Bei den ALCL wissen wir, dass durch eine bestimmte Translokation, die zur Überexpression dieses ALK-Proteins führt, die Prognose sehr wesentlich bestimmt wird. Die Patientinnen – es sind häufiger Frauen in dem Falle –, die ein ALK-positives Lymphom haben, haben eine signifikant bessere Prognose als die Patienten, die ein ALK-negatives Lymphom haben.

Das führt dazu, dass zum Beispiel in den Handlungsempfehlungen, die wir in der „Oncopedia“ für die DGHO festgelegt haben, steht, dass Patienten in frühen Stadien, also ein Lymphknotenbefall mit einem ALK-positiven Lymphom, eine sehr gute Heilungschance haben. Die sind im Übrigen deshalb nicht in der ECHELON-Studie gewesen. Dennoch ist es so, dass die Prognose sowohl der ALK-positiven wie der ALK-negativen schlechter ist als zum Beispiel die vergleichbarer B-Zelllymphome. Das heißt, wir brauchen hier neue Medikamente, und bei beiden Lymphomen führt das Adcetris in der genannten ECHELON-2-Studie, also sowohl bei den ALK-negativen wie bei den ALK-positiven in dem sogenannten Forrest Plot, der in der Studie ist, zu einem signifikanten Vorteil; nicht nur – und das finde ich sehr wichtig – für das progressionsfreie Überleben, was das primäre Ziel der Studie war; die Studie war gewertet auf Events im progressionsfreien Überleben, sondern auch im Gesamtüberleben. Damit ist das eine ganz überzeugende Darstellung, dass jetzt schon im Gesamtüberleben ein Unterschied ist.

Jetzt zur Vergleichstherapie: Wir haben es deshalb angebracht, weil die Standardtherapie für diese Form der Lymphome, abgesehen von den frühen Stadien, in Deutschland nicht das CHOP-Regime ist, was uralt ist, ein 1976 entdecktes Chemotherapieregime, sondern die Ergänzung des CHOP-Regimes um eine weitere Substanz, das Etoposid. Das heißt CHOEP-Regime. Allerdings beruht diese Einschätzung in keiner Weise auf randomisierte Studien, sondern auf retrospektiven Erhebungen. Die größte

retrospektive Erhebung dazu hat die deutsche Studiengruppe gemacht. Wir haben das 2010 in „Blood“ publiziert, und hier zeigt sich in einer retrospektiven ungeplanten Auswertung aus Kohorten von vielen T-Zelllymphom-Patienten, die wir behandelt haben, dass sich für Etoposid ein Vorteil andeutet. Das ist in weiteren retrospektiven Erhebungen von der tschechischen Gruppe und in einer großen Registerauswertung von den Skandinaviern bestätigt worden. Auf dieser Basis gibt es die Empfehlung dazu, obwohl es nie eine Phase-III-Studie gegeben hat. Wenn ich „nie“ sage, habe ich die Hoffnung nicht ganz aufgegeben. Wir bedauern das als Kliniker ganz außerordentlich, aber es ist uns bis jetzt nicht gelungen, weil Etoposid, wie Sie wissen, ein preiswertes Medikament ist, für diese sehr seltene Erkrankung eine Studie CHOP gegen CHOEP zu organisieren. Wir haben das mit verschiedenen Studiengruppen in Europa versucht; ich bin da auch nicht ganz pessimistisch. Allerdings: Wenn Sie genau in die Daten schauen, ist dieser Etoposid-Vorteil vorwiegend bei den ALK-positiven bei bestimmten Stadien, wenn Sie sich die Papers genau anschauen. Das heißt, diese wenig evidenzbasierte Empfehlung für das Etoposid ist mit der Stärke der Unterschiede für Adcetris in keiner Weise zu vergleichen. Deshalb sehe ich die Therapie CHOP + Adcetris bzw. CHEP, also ohne O, ohne Vincristin + Adcetris, auf Basis dieser Phase-III-Studie als sehr stark mit dem höchsten Level an Evidenz an. Wir hoffen aber, dass wir dadurch, dass wir im Rahmen der akademischen Studiengruppen jetzt ein Register für T-Zelllymphome eröffnen, genauso wie wir ein Register für B-Zelllymphome eröffnen, in Deutschland anwendungsorientierte Daten aus akademischer Sicht sammeln können, um hier mehr aussagekräftige Daten zu generieren. – Das ist das, was ich dazu sagen kann, gerne offen für weitere Fragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Trümper. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich ergänzend gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das ganz kurz ergänzen. Vielleicht der erste Punkt: Herr Professor Trümper war etwas bescheiden, die Arbeit im „Blood“ hat er als Zweitautor publiziert, das heißt auch die Diskussion über CHOEP damals ist ganz wesentlich auf ihn zurückzuführen.

Wir haben in unserer Stellungnahme in „Oncopedia“ sehr deutlich betont: In der Versorgung in Deutschland werden beide Schemata eingesetzt, CHOEP und CHOP. Der wichtige Punkt mit CHOEP ist, dass es durch das Etoposid eine deutlich stärkere Myelosuppression, vor allem Neutropenie und infektiöse Komplikationen gibt. Das heißt, in der Versorgung sehen wir, dass vor allem Patienten unter 60, manchmal unter 65 Jahren mit CHOEP, Patienten, die älter oder komorbide sind, tendenziell eher mit CHOP versorgt werden. Deshalb haben wir das so deutlich betont. Wir können von uns aus in Deutschland nicht sagen, dass CHOP der alleinige Standard ist, aber es wird verwendet. Insofern haben wir in Deutschland ein gemischtes Bild: CHOEP und CHOP. Insofern sind die jetzt publizierten Studien sehr wichtig.

Vielleicht der wichtige Punkt für uns: Es wird über progressionsfreies und über medianes Überleben geredet. Der für uns wirklich entscheidende Punkt dieser Studie ist die Überlebensrate. Wenn Sie sich die Studiendaten anschauen, sehen Sie, dass es in dem Brentuximab-Vedotin-Arm nach drei Jahren keine Rückfälle, kein Ereignis mehr gibt. Das heißt, wir sehen wirklich eine gesteigerte Heilungsrate. Insofern sind wir so positiv gegenüber diesen Daten eingestellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Es hatte sich dazu vom pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Petschulies gemeldet.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Vielen Dank. – Ich möchte gern zu den Ausführungen zur Evidenz im Anwendungsgebiet noch eine Kleinigkeit ergänzen; denn unserer Ansicht nach – und das wurde gerade

bestätigt – ist CHOP ein geeigneter Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens. Die Evidenz wurde von Herrn Professor Trümper und Herrn Professor Wörmann ausreichend dargelegt, auch dass es keine direkt vergleichende Evidenz zwischen CHOP und CHOEP gibt.

Ich wollte noch erwähnen, dass der Stellenwert von CHOP auch international wesentlich höher ist. Beispielsweise in England findet CHOEP praktisch gar keine Anwendung. Im Kontext einer internationalen Studie mit Zentren in 17 Ländern wurde sich deshalb auch in Abstimmung und Absprache mit den Zulassungsbehörden für CHOP entschieden. Auch aus einem zugegeben kleineren Chart-Review von Takeda, in dem unter anderem 24 deutsche Ärzte zur Behandlung ihrer letzten PTCL-Patienten befragt wurden, ergibt sich zudem, dass fast gleich viele Patienten mit CHOP behandelt wurden wie mit CHOEP, circa 43 Prozent und 50 Prozent. Also hat CHOP auch im deutschen Versorgungsalltag eine große Relevanz, wie es gerade ausgeführt wurde. Nicht zuletzt auf der Grundlage der geschilderten Evidenz hat auch der G-BA entschieden, dass für sALCL-Patienten beide Therapieoptionen, CHOP und CHOEP, gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Petschulies. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Viele Punkte, die ich ansprechen wollte, wurden schon behandelt. Ich wollte aber die DGHO trotzdem zu CHOP und CHOEP fragen. CHOEP hat das Etoposid Add-on, und Sie haben gesagt, das hat in der retrospektiven Untersuchung einen EFS-Vorteil gezeigt. Sie haben das ausgeführt, Herr Professor Trümper. Meine Frage ist: Ist es richtig, was eben vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeführt wurde, dass sozusagen diese Präferenz für Etoposid Add-on in Deutschland stärker ist als im internationalen Kontext? Wenn Sie dazu noch mal was sagen könnten. Vielleicht noch ein Wort zu der Safety. Hier wird eine zusätzliche Chemotherapie gegeben. Wie ist die Safety bei CHOEP versus CHOP, da Sie CHOEP insbesondere für jüngere Patienten empfehlen?

Die zweite Frage, die ich habe – und das ist eine wichtige –: In der DGHO-Stellungnahme wurde auf die kurative Therapiesituation abgehoben und darauf hingewiesen, dass vor diesem Hintergrund als Morbiditätsendpunkt eigentlich Disease Free Survival oder Event Free Survival geeigneter wäre als der primärer Endpunkt PFS. Könnten Sie dazu noch mal ausführen, kurative Therapiesituation von dem her beim anaplastic large cell lymphoma oder erst nach Erreichen einer CR? Wie sehen Sie das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. Wer macht das? – Herr Professor Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich gehe gern auf die Etoposid-Frage ein, auf die Endpunktfrage kann sicher auch Herr Professor Wörmann eingehen. – Sie müssen wissen: Historisch gesehen wird das CHOEP – und da gibt es Studien von uns aus den 90er-Jahren inzwischen – bei Patienten bis circa 60 Jahre eingesetzt. Das hängt im Wesentlichen damit zusammen, dass Etoposid in der gewählten Dosierung drei Tage 100 mg/m²/d eine erhöhte Rate von Mukositis macht, die gerade für ältere Patienten nicht nur von der Lebensqualität her belastend ist, sondern auch mit einer erhöhten Infektionsrate einhergeht. Deshalb setzen wir in Deutschland Etoposid bis 60, 65 Jahre ein.

Sie fragten nach der internationalen Situation. Ich habe auf die skandinavische Studie, auf die tschechische Studie rekurriert und kann Ihnen sagen, dass in Europa mit Ausnahme von Frankreich, die auch bei dem B-Zelllymphom etwa andere Schemata haben, die Mehrzahl der Patienten mit T-Zelllymphom mit CHOEP behandelt wird. In den USA ist CHOEP bei einer Umfrage auf einem Kongress – das ist nichts Validiertes –: Heben Sie die Hand, wer setzt CHOEP ein? Mehr als die Hälfte der Kollegen setzen CHOEP ein – bei Patienten bis 60 Jahre. Das heißt aber auch, dass für Patienten über 60 Jahre

mit einem CD-30-positiven anaplastischen Lymphom so oder so CHOEP nicht infrage kommt. Das erklärt auch die eben genannte Verbreitung der CHOP- und CHOEP-Regime. Das ist also eine alters-adaptierte Frage.

Ich kann aber auch ergänzen: Ich weiß – und die Anregung hatten wir an die Firmen Seagen, die der Patentinhaber ist, und Takeda, die der Lizenznehmer für außerhalb USA und Kanada ist, gemacht –, dass man jetzt das Regime CHEP Adcetris mit Etoposid bei jüngeren Patienten überprüfen muss, weil wir uns eine weitere Verbesserung davon erhoffen. Warum ist das beim T-Zelllymphom so wichtig? Bei den aggressiven Lymphomen ist der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben der Patienten, der allerwichtigste Faktor, das Erreichen einer möglichst guten kompletten Remission. Wir wissen bei den T-Zelllymphomen auch aus deutschen Studien wie der PETAL-Studie sehr genau, dass der allerwichtigste Faktor PET-Negativität am Ende der Therapie wäre, das heißt Positron-Emissions-Tomographie-Negativität. Das heißt, je besser meine Möglichkeiten in der ersten Therapielinie sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten geheilt werden können, dass die Therapie kurativ ist. Anders als bei der Hodgkin-Erkrankung, bei der Adcetris auch eingesetzt wird, sind die Behandlungsmöglichkeiten im Rezidiv bei den aggressiven T-Zelllymphomen schlecht. Beim Hodgkin gibt es relativ gute Behandlungsmöglichkeiten im Rezidiv. Das ist beim T-Zelllymphom anders. Das erklärt auch die Argumentation über die Wichtigkeit des Erreichens der kompletten Remission. – Zu den Endpunkten, Bernhard, kannst du vielleicht noch kurz etwas aus der Stellungnahme sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der wichtige Punkt ist am Ansatz: Es geht bei diesen Patienten von vornherein ganz klar um einen kurativen Therapieanspruch. Da kann es eine Ausnahme bei einem sehr alten Patienten mit einer ausgeprägten Komorbidität geben, aber grundsätzlich haben wir bei den aggressiven Lymphomen, und dazu gehört diese T-Zellgruppe, einen kurativen Anspruch. Ich sage das so deutlich, weil wir das progressionsfreie Überleben eigentlich als Endpunkt für Patienten haben, bei denen wir keinen kurativen Anspruch haben, sondern die Lebenszeit zwar verlängern wollen, aber wissen, dass es letztlich nicht kurativ ist. Hier geht es um einen kurativen Anspruch. In der zitierten Studie retrospektiv, wo CHOEP gegen CHOP verglichen wurde, war der Endpunkt auch Event free Survival und nicht progressionsfreies Überleben. Deshalb ist das für uns ein kritischer Punkt. Wenn Sie sich die Kurven anschauen, sehen Sie, dass die Unterschiede numerisch nicht unterschiedlich sind, sondern der große Unterschied sind die Raten, das, was wir auch schon öfter diskutiert haben. Wir schauen nach drei Jahren, und da ist die Rate der Überlebenden, und zwar ereignisfrei überlebende Patienten, hochsignifikant besser als im Kontrollarm, und das ist hier der kurative Anspruch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Herr Petschulies hat sich noch mal gemeldet.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Ich möchte gern noch zum PFS als primären Endpunkt ergänzen. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung, also als Zeit von Randomisierung bis Progression bzw. Rezidiv, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie ist dem relativ angenähert, was beispielsweise die deutsche Studiengruppe als EFS bezeichnet hat, dass also das, was in der ECHOLON-2-Studie verwendet wurde, nicht die ganz übliche PFS-Operationalisierung ist. Insofern hat man der kurativen Behandlungssituation bei der Wahl des primären Studienendpunktes schon auch Rechnung getragen. Der Endpunkt wurde auch mit der EMA diskutiert und schließlich im Rahmen des Beratungsprozesses mit dem CHMP als geeignet erachtet, aber nichtsdestotrotz halten

wir auch das EFS für einen eher bedeutenden Endpunkt und haben Post-hoc-Analysen nachgereicht, die einen sehr deutlichen Vorteil zeigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Petschulies. – Als Nächstes Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Morgen! Ich habe eine Rückfrage zu diesem CHOEP-Thema. Bei jüngeren Patienten, wenn ich das richtig verstehe, ist die Frage im Moment noch nicht geklärt, ob man das eine oder das andere einsetzen würde. Wie verhalten Sie sich zu dieser Frage in der aktuellen Versorgungspraxis? Und anschließend daran: Wie ist die Altersverteilung bei den T-Zelllymphomen? Sind das eher Jüngere unter 60 Jahren oder Ältere, oder verteilt sich das gleich?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Holtkamp. Wer macht das? – Herr Professor Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich mache das gerne. – Ich kann ganz kurz sagen, Frau Holtkamp: Mit Zulassung und Verfügbarkeit in Deutschland haben fast alle Zentren, wir auch, auf die Kombination CHOP und Adcetris umgestellt. Die Daten dieser Studie sind überzeugend, vergleichbare randomisierte Daten liegen nicht vor. Wenn ich gesagt habe: Ich würde mir so eine additive Studie wünschen, dann gibt es eine kleine Phase-II-Studie aus den USA, die bestätigt, dass man CHOEP und Adcetris einsetzen kann, aber eine Phase-II-Studie ohne Vergleich ist keine Evidenz. Somit ist die Antwort klar.

Was die Frage der Altersverteilung angeht: Alle aggressiven T-Zelllymphome haben einen medianen Altersgipfel über 60, bei den ALK-positiven, also dieser Subgruppe mit der besseren Prognose, gibt es eine Verschiebung zu jüngerem Alter mit einer Präponderanz von jungen Frauen. Aber, wie gesagt, das ist die seltene Gruppe mit der guten Prognose. Die große Gruppe der ALK-negativen mit schlechter Prognose sind diejenigen, die von dem Adcetris in meinen Augen ganz besonders profitieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Trümper. – Frau Holtkamp, Sie hatten noch eine weitere Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Einmal nehme ich mit, auch für die Jüngeren würden Sie da keinen Unterschied machen. Ist das richtig? Dann habe ich noch eine Frage zu dem Nebenwirkungsprofil. Es war so, dass es im Großen und Ganzen keinen großen Unterschied gab, insbesondere auch nicht, was die Polyneuropathie angeht. Damit ist Brentuximab Vedotin ein wenig behaftet. Ich nehme an, das ist nicht so ein großer Unterschied, weil Vincristin mit einem ähnlichen Problem behaftet ist. Ist das richtig? Die zweite Frage ist zu dem Durchfall. Der war im Brentuximab-Arm stärker ausgeprägt. Wie schätzen Sie das als Kliniker ein? Ist das ein großes Problem oder ist das händelbar?

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Wenn ich darf, gehe ich gerne kurz darauf ein. – Bei der ersten Auswertung der ECHELON-2-Studie waren wir fünf Experten im Steering-Board auch überrascht, dass die Polyneuropathie keinen wesentlichen Unterschied zeigt. Das ist sehr erfreulich. Warum waren wir überrascht? In der jetzt zugelassenen Indikation für das Adcetris im Rezidiv des ALCL mit den sehr exzellenten Ergebnissen haben wir Patienten behandelt, die bereits CHOP in der Primärtherapie mit Vincristin erhalten hatten, dann rezidiert waren und in der Rezidivtherapie eine Monotherapie mit insgesamt 16 Dosen von Adcetris erhielten. Aus diesen Studien wussten wir durch die Behandlung der Patienten, dass die Rate an Polyneuropathien relativ hoch ist. Hier haben wir es mit einer Patientengruppe zu tun, die bereits in der ersten Linie ohne vorheriges Vincristin mit dem Adcetris behandelt wird. Da zeigt sich, dass die Polyneuropathieergebnisse tatsächlich gleich sind und diejenigen, die eine

Polyneuropathie entwickeln, diese Patienten auch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine rückbildende Polyneuropathie haben. Das ist erfreulich und auch beruhigend. Es gibt eine etwas höhere Rate an Durchfall, wie es in der Studie beschrieben ist. Aus meiner klinischen Erfahrung ist das keine schwerwiegende Belastung/signifikantes Ereignis für die Patienten. Anders als bei Immuntherapien, wenn Sie darauf abheben, handelt es sich nicht um die immunvermittelte Reaktion, wie wir das zum Beispiel von den Checkpointinhibitoren oder von Idelalisib her kennen. Ich halte das nicht für problematisch, die Therapie ist sehr gut ambulant durchführbar, sicher und in meinen Augen auch effizient.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Wörmann und dann Herr Petschulies zur Diarrhö.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich ganz kurz sagen – ich mag schon fast „Frau Dr. Holtkamp“ sagen, weil Sie inzwischen so versiert sind –: Wenn Sie sich die Kurven aus der Studie von 2010 in „Blood“ anschauen und die jetzige Kurve von Brentuximab, dann sind die Kurven bei den CHOEP-Daten fast identisch. Aber die Evidenz ist jetzt stärker, weil es eine randomisierte Studie ist. Deshalb erfolgt, glaube ich, die Tendenz bei uns, dass wir auf Brentuximab Vedotin umgestellt haben, weil wir in der Evidenz basierte haben, was wir vorher eben aus einer retrospektiven Studie abgeleitet hatten. Der Durchfall wundert mich ein bisschen, weil das bisher auch in den anderen Anhörungen zu Brentuximab kein dominierendes Thema war. Da muss vielleicht der pharmazeutische Unternehmer etwas dazu sagen, wie der Durchfall hier hereingerutscht ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Der ist jetzt auch dran. Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Gern gebe ich noch zusätzliche Hintergründe zur Diarrhö. Dazu ist festzuhalten, dass sich auf Ebene der SOC und PT ein Nachteil nur bei Betrachtung der Diarrhö aller Schweregrade zeigt. Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Diarrhö tritt meist zu Beginn der Therapie auf und persistiert nach Abschluss der Behandlung auch nicht. Insgesamt – das haben wir so aus den Erfahrungswerten der Kliniker, auch von weiteren Klinikern vernommen – ist das eine Nebenwirkung, die von den Patienten toleriert wird, insbesondere da es sich hier um ein kuratives Setting handelt. Das ist für die Patienten belastend, aber es wird wegen der Aussicht auf Heilung in Kauf genommen. Das wird auch deutlich, wenn die Rate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignissen betrachtet wird. Diese ist im Brentuximab-Arm nicht erhöht, es gibt sogar numerisch mehr Abbrüche unter der Therapie mit CHOP.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es folgen jetzt Frau Hager und dann Frau Müller. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Guten Morgen! Ich habe eine Frage an Takeda. In Ihrer Einführung, Herr Dr. Ratsch, wiesen Sie auf zwei Datenschnitte hin, auf den Primärdatenschnitt und auf den von der EMA geforderten. Uns würde interessieren, ob der finale Datenschnitt dieser Zulassungsstudie mittlerweile durchgeführt wurde. Der war für August dieses Jahres geplant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Ursprünglich war im Protokoll vorgesehen, dass etwa zwei Jahre nach primärer Analyse ein finaler OS-Datenschnitt durchgeführt wird; das wird auch noch der Fall sein. Der

Datenschnitt hierfür soll allerdings erst in den nächsten Monaten erfolgen. Wir erwarten, dass wir frühestens im ersten Quartal nächsten Jahres ein Addendum zum Studienbericht vorliegen haben werden. Aber aufgrund der nunmehr geringen Ereignisrate erwarten wir nicht, dass die mediane Überlebenszeit in dieser Analyse erreicht wird, wodurch der zusätzliche Erkenntnisgewinn unserer Meinung nach eher überschaubar ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Müller dran und ihr folgt Herr Fischer.

Frau Hager: Dürfte ich noch eine ganz kurze Rückfrage dazu stellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich, Frau Hager.

Frau Hager: Danke sehr. – Was war der Grund dafür, dass der finale Datenschnitt nicht wie geplant bereits in diesem Jahr durchgeführt wurde?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Petschulies.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Kann ich etwas dazu sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, gerne. – Herr Professor Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich habe selber Patienten in der Studie und bin in diesem internationalen Steering Committee. Die Firma Seagen wollte die Studie tatsächlich mit finalem Datenschnitt abschließen; es liegt, Frau Hager, einfach daran, dass die Monitore versuchen, die Daten einzusammeln, und das es bedingt durch die Corona-Pandemie auch bei uns in Göttingen schwierig ist, den finalen Datenbankschluss zu ermöglichen. Also, ich finde es beachtenswert, dass man es während der Corona-Pandemie hinbekommen hat, so einen Schluss zu machen, aber Sie müssen dafür einen Monitor ins Zentrum schicken, müssen die Signaturen vom PI einholen, Sie müssen von den Patienten, was wir ja wollen, dann mit mehr als fünf Jahren Nachbeobachtungszeit die Daten einsammeln. Ich kann Ihnen sagen: Bei mir wird am 28. Oktober die finale Signatur der Datei von meinen Patienten, die ich in die Studie eingebracht hatte, gemacht. Ich bin also ganz zuversichtlich, dass Seagen Ende des Jahres den finalen Datensatz hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Darf ich Takeda fragen, ob Sie inzwischen wieder eine Audioverbindung haben.

(Zuruf: Genau in dieser Sekunde. Tut uns leid. Wir sind einfach rausgeflogen.)

Okay. Gut, dass sie wieder da sind. Jetzt ist Frau Müller dran und dann Herr Fischer. – Herr Dr. Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Entschuldigung, wenn ich unterbreche. Wir haben die Rückfrage von Frau Hager nicht mehr mitbekommen. Ist das für uns noch relevant gewesen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Die hat inzwischen Herr Professor Trümper beantwortet, der es fachkundig getan hat. Sie war an Sie gerichtet, aber vielleicht sollte sie Frau Hager noch einmal stellen. Der guten Ordnung halber sollen Sie Gelegenheit haben, diese Frage zu hören, weil Sie unmittelbar Betroffene sind. – Frau Hager, würden Sie das noch einmal sagen?

Frau Hager: Vielen Dank. – Uns würde interessieren, warum es nicht möglich war, den finalen Datenschnitt wie geplant in diesem Jahr durchzuführen, also was der Grund dafür war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Petschulies, jetzt haben Sie noch mal Gelegenheit. Beantwortet ist es eigentlich schon von Herrn Trümper.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde an der Stelle kurz einspringen. Die Expertendetails, warum möglicherweise ein paar Monate Verschiebung dazugekommen sind, kann ich Ihnen auch nicht sagen. Herr Trümper weiß es als beteiligter Prüfarzt möglicherweise besser.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Okay. Dann haben wir das abgeklärt. – Jetzt ist Frau Müller dran.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Vielleicht noch mal als kleine Ergänzung. Herr Trümper hat das mit Corona-bedingten Problemen bei der Source Date Verifikation im Primären erklärt. Das ist ja ein großes Thema im Moment, dass Monitore nicht ans Zentrum gehen können usw. – Ich habe eine Frage an die DGHO. Sie hatten auf den Stellenwert einer autologen Stammzelltransplantation hingewiesen. Das ist in Ihrem aktuellen Therapiealgorithmus schon für die Firstline mit drin und da speziell für ALK-positive Patienten mit ungünstigem IPI-Score über zwei oder ALK-negative und noch eine Frage dazu, vielleicht an Sie, Herr Professor Trümper: Wie viele Patienten waren de facto in etwa transplantiert?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Zunächst Herr Wörmann und dann Herr Trümper. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das kann Herr Professor Trümper direkt übernehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Frau Müller, vielen Dank für diese Frage. – Das ist neben dem Etoposid die zweite Frage, die uns als Ärzte und Entscheider bewegt: Wie ist eigentlich der Stellenwert der autologen Transplantation? Es gibt aus der ECHELON-2-Studie eine Auswertung dazu, die in Kürze bei „Blood“ erscheinen wird. Frau Savage aus British Columbia ist die Erstautorin, und wir haben in der ECHELON-2-Studie nachgesehen, wer im Anschluss an CHOP und Adcetris von den Patienten transplantiert worden ist. In Abstract-Form gibt es diese Auswertung schon. Diese Auswertung beantwortet die Frage nicht, weil die Studie in keiner Weise darauf angelegt war. In der Studie war es so, dass, wie bei großen Phase-III-Studien üblich, das jeweilige Zentrum entscheiden konnte, ob sie ihrem Zentrumsstandard folgen und im Anschluss an die Induktionstherapie autolog transplantieren. Konsolidieren würden wir das nennen. Wir haben das in Göttingen gemacht; das haben viele andere auch gemacht.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass in den kaukasischen Patientenpopulationen, also USA und Europa, in der Regel transplantiert wurde und in den asiatischen Patientenpopulationen nicht. Es zeigte sich in der Auswertung ein leichter Vorteil, aber es war eine ungeplante Subgruppenauswertung für die Transplantationskonsolidierung. Das ist nicht konklusiv, weil ein ganz starker Bias darin ist. Ich bedanke mich deshalb für die Frage, Frau Müller, weil unser Plan der akademischen Studiengruppen in Europa eigentlich war, in einer Studie die Frage CHOP/CHOEP plus Adcetris gefolgt von Konsolidierung versus keine Konsolidierung in einer prospektiv randomisierten Studie zu beantworten. Das ist, finde ich, ganz wichtig, weil die Transplantation eine nicht unerhebliche Toxizität hat, ganz abgesehen von den Kosten, aber für den Patienten eine richtige Belastung darstellt und additive Toxizität erzeugt. Auch wenn es eigentlich keine transplantationsassoziierten Todesfälle im autologen Bereich mehr gibt, ist es dennoch eine intensive Therapie. Ich würde wirklich gerne für meine Patienten wissen, ob ich das noch machen muss oder nicht. So ein Studienansatz wird – ich glaube, die Kollegen von Takeda hören gebannt zu, weil sie wissen, dass die Franzosen und meine Wenigkeit das den beiden Firmen häufig vorgeschlagen

haben – keinen Anklang bei der Industrie finden, und wir versuchen jetzt, eine europäische akademische/öffentliche Finanzierung zu finden, weil ich diese beiden Fragen für unsere Patienten für überragend relevant halte. Aber bedenken Sie bitte: Seltene Erkrankung – das kann man nur auf europäischer Ebene gemeinsam beantworten, das werden wir in Deutschland nicht alleine beantworten können. – Das war jetzt lang, aber es ist eine der wichtigsten Fragen in diesem Gebiet, die wir im Moment als Kliniker vor uns haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Trümper. – Es folgt Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Ich schließe mich mit einer Frage zum Stand der Transplantationen an. Es ist für uns weiterhin unklar, ob auch Studienteilnehmende in der Studie ECHOLON-2 mit einer partiellen Remission eine Stammzelltransplantation nach der Primärtherapie erhalten haben oder ausschließlich Teilnehmende, die eine Komplettremission erhalten haben. Können Sie vielleicht dazu noch etwas ausführen? Die Frage geht an den pU.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das vom pU? – Gut, Herr Trümper, dann beantworten Sie die Frage. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich kann die offen nicht beantworten, Herr Fischer. Was Sie aber bedenken müssen, ist die Definition von partieller und kompletter Remission. Ich habe eher in einem Nebensatz, aber mit ganz besonderem Hinweis an den Gemeinsamen Bundesausschuss darauf hingewiesen, dass die Qualität der Remissionen international inzwischen auch bei den T-Zelllymphomen mit PET beurteilt wird. Das war in dieser Studie nicht Standard. Einige Zentren, vor allem USA, Frankreich, Asien, haben relativ häufig PET gemacht, in Deutschland wurde es nicht gemacht. Damit können Sie die Qualität der Remissionen, wenn Sie nur nach den klassischen Kriterien gehen, schwer vergleichen. Das war die lange Antwort. Die kurze Antwort ist: Standard ist, dass ein Patient, der eine stabile PR nach den alten Lugano-Kriterien erreicht hat, auch transplantiert wird. So haben wird das in Deutschland gehandhabt, und so würde ich das auch weiterhin machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Will der pharmazeutische Unternehmer das ergänzend beantworten? – Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Ich möchte nur gern die Zahlen ergänzen: In der ECHELON-2-Studie wurden nur sieben Patienten mit best response: partial response transplantiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt hat sich Frau Holtkamp noch mal gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe auch eine Rückfrage dazu. Ihren Ausführungen entnehme ich, dass der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation mit dieser neuen Kombination noch etwas unklar ist bzw. geklärt werden muss. Wie werten sie den Unterschied in der vorliegenden Studie? Das waren 37 versus 20. Ist das als Vorteil zu werten, oder ist es schwierig, dazu etwas zu sagen?

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Sie meinen die Transplantationsgruppe?

Frau Dr. Holtkamp: Genau.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Nein, das sind regionale Unterschiede in den Transplantationen; das war zentrumsspezifisch. In Asien wurde nicht transplantiert, wie ich eben ausführte. Ich kann den Unterschied nicht interpretieren, und es hat unter den Autoren dieser Studie nicht unerheblichen Streit über die Formulierungen gegeben, nicht über die Tatsachen, für das jetzt abschließend vorgelegte Papier. Da halten wir uns in der Wertung vollständig zurück und schreiben, dass es keinen Hinweis gibt, dass die Transplantation einen Nachteil bringt und dass man es prospektiv prüfen muss. Das ist alles, was wir daraus entnehmen können, und ich wäre äußerst vorsichtig, weitere Schlussfolgerungen aus einer solchen ungeplanten Subgruppenauswertung zu ziehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Eine Frage an Takeda: Die ECHELON-2-Studie umfasste die gesamte Gruppe von Patienten mit CD-30-positivem peripherem T-Zelllymphom. Es wurde schon darauf hingewiesen, wie heterogen diese Gruppe ist. Daher empfehlen Leitlinien neben der immunhistopathologischen Diagnostik auch eine referenzpathologische Bestätigung dieser Diagnostik. Dieses Vorgehen ist insbesondere deshalb relevant, weil in bis zu 30 Prozent der Fälle die ursprüngliche Histologie nicht bestätigt werden kann. Uns ist bisher aus Ihren Unterlagen unklar, ob die lokale Diagnose, die in der ECHELON-2-Studie gestellt wurde, auch referenzpathologisch bestätigt wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Herr Petschulies.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): In der ECHELON-2-Studie wurde die lokale Diagnose tatsächlich auch zentral bestätigt. Die Differenz zwischen lokaler und zentraler Diagnose ist unserer Ansicht nach sehr gering. Gemäß lokaler Diagnose wiesen 316 ECHELON-2-Patienten eine sALCL auf und gemäß zentraler Diagnose 314. Das ist eine Differenz in einer Größenordnung, die wir mehr oder minder auch im klinischen Alltag annehmen würden. Wir gehen daher nicht von einer relevanten Verzerrung aus. Wir sind auch der Meinung, dass die lokale Diagnose den Versorgungsalltag am besten abbildet. Das ist daher die Population, die im Studienbericht primär herangezogen und von der EMA maßgeblich bewertet wurde. Im Rahmen von klinischen Studien ist es durchaus üblich, die Therapie aufgrund der lokalen Diagnose durch den Prüfarzt zu beginnen und dann nicht auf die zentrale Diagnose zu warten, aber hier wurde beides durchgeführt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Petschulies. – Herr Fischer, bitte, noch einmal.

Herr Fischer: Wir hätten noch eine andere Frage, weg von diesem Thema hin zu den Zensierungsgründen. Sie führen in Ihrer Stellungnahme zu den Zensierungsgründen aus und definieren diese genauer für das progressionsfreie Überleben. Für die weiteren Endpunkte OS, das ereignisfreie Überleben und das rezidivfreie Überleben schreiben Sie, dass nur Patienten zensiert wurden, für die bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt kein dokumentiertes Ereignis verzeichnet wurde. Relevant für uns sind jedoch die Gründe, weshalb Patienten dann nicht weiter beobachtet wurden. Können Sie vor diesem Hintergrund ausführen, wie zum Beispiel Personen, die die Studie abbrachen, oder Personen, zu denen der Kontakt verloren wurde, dann genau bewertet wurden? – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das vom pU? – Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Für die Endpunkte wie zum Beispiel OS und EFS wurden die Patienten – –

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Kleinen Moment, ich glaube, wir haben Audioprobleme. Unsere Verlängerung ist nicht angegangen.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Es wurde tatsächlich so gemacht, dass die Patienten ohne Ereignis zensiert wurden, und die wurden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Das heißt, wenn jemand aus der Studie ausgeschieden ist, diente die letzte Beobachtung, als der Patient noch am Leben war, als Basis für die Zensierung.

Herr Fischer: Darf ich eine Rückfrage stellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie dürfen. Selbstverständlich.

Herr Fischer: Aber relevant ist dabei auch, weshalb die Patienten aus der Studie austreten im Sinne von zum Beispiel informativen Zensierungen, wenn zum Beispiel Patienten die Studie selbstständig abbrechen, und Lost to follow-up da ist. Darauf wurde insofern dann nicht weiter eingegangen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Es ist so: In dem Fall, wenn wir einen Patienten im Lost to follow-up haben oder er seine Einverständniserklärung zurückzieht, hätten wir die Möglichkeit, auf zweifache Art zu zensieren oder zu bewerten. Sie können grundsätzlich das letzte Ereignis fortschreiben, oder Sie können den Abbruch als Ereignis werten. In diesem Fall wurde zensiert, was quasi der Mittelweg zwischen den beiden war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hager hat auch noch eine Nachfrage.

Frau Hager: Ich habe noch eine Rückfrage an Takeda im Hinblick auf die Diagnosestellung. Uns war schon bewusst, dass die unabhängige Prüfkommision, die die Diagnose zentral bestätigt hat – – Was aber nach wie vor unklar bleibt, ist, ob diese auch die Anforderung an eine Referenzpathologie erfüllt. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

An die Kliniker die Frage: In der Studie wird auf die lokalen Diagnosen abgestellt. Ist es Ihrer Meinung nach sachgerecht, dass im Hinblick auf die Empfehlung, dass diese lokalen Diagnosen immer zentral referenzpathologisch bestätigt werden müssen, weil in bis zu 30 Prozent der Fälle die initiale Diagnose nicht bestätigt werden kann, dass in der Studie trotzdem auf die lokale Diagnose abgestellt wird? Also, einmal an Takeda und dann an die Kliniker.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet die Frage, die an den pU gerichtet ist? – Herr Dr. Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde mich mit einer Antwort versuchen. Jetzt liegen mir die exakten Definitionen der Referenzpathologie nicht vor, sodass ich keinen Vergleich anstellen könnte. Ich gehe aber davon aus, dass das International Independent Review Board nach den höchsten Qualitätsstandards im Rahmen einer solchen internationalen Studie aufgesetzt wurde und mindestens diese Referenzlaborkriterien erfüllen müsste. Ich würde davon ausgehen, dass das sehr hohe Standards erfüllt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Die Frage, die sich an die Kliniker richtete, beantwortet Herr Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ja, sehr gerne. – Wir sind, was unser Land betrifft, in einer sehr glücklichen Situation; weil wir ein strukturiertes System der Pathologie und im Vergleich zu vielen anderen in der Welt eine exzellente Pathologie im Bereich der Lymphome haben.

Zum Ersten. In jeder Pathologie in Deutschland ist es Standard, dass neben den üblichen Färbungen CD-30 gefärbt wird, und zwar auf einem sehr guten Niveau.

Zum Zweiten ist es in Deutschland auch Standard, dass bei jedwedem Zweifel oder unklarer Diagnose der lokale Pathologe die Schnitte an einen der jetzt sieben Referenzpathologen in Deutschland zur Überprüfung übersendet. Wir haben in Deutschland im Vergleich zu diesen zitierten Studien eine deutlich geringere Dissonanz zwischen Primär- und Referenzpathologie, einfach aufgrund der guten Qualität. Ich sehe hier als Kliniker keine Probleme und kann für mich sagen, dass unser Pathologe alles auf Anforderung oder Wunsch von mir oder Zweifel von ihm sofort nach Würzburg übersendet und das ist, glaube ich, in jeder anderen Klinik in Deutschland genauso.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Ratsch vom pU noch einmal.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Nein, das bezog sich noch auf die vorherige Frage. Das hat sich also erledigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank, dann hat sich das erledigt. – Weitere Fragen? – Herr Fischer noch mal.

Herr Fischer Vielen Dank. – Sie haben schon zu Beginn das Anwendungsgebiet angesprochen und dass ALK-positive Patienten mit einem IPI-Status < 2 aus der Studie ausgeschlossen wurden. Inwiefern sind die Studienergebnisse – das Anwendungsgebiet bezieht diese Patienten ein – auf diese Patientengruppe übertragbar? Vielleicht eine Frage an die Kliniker. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das von den Klinikern? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht versuchen, anzufangen. Der kritische Punkt war, dass die Einteilung bezüglich der Prognose, auch aus der damaligen 2010-Studie schon ziemlich deutlich war und dass Patienten mit dem günstigen Risikostatus auch mit einer anderen CHOP-Therapie gut laufen. Deshalb ist es schwierig, bei einem sehr hohen eventfreien Survivalniveau eine signifikante Verbesserung bei dann relativ kleinen Patientengruppen zu haben. Ich würde heute denken, dass man das Ergebnis durchaus übertragen kann. Man wird es auf keinen Fall schlechter machen als mit CHOP und man wird es, glaube ich, individuell entscheiden können. Aber wenn Sie mich fragen: Natürlich Daten haben wir dafür nicht. Aber da wird es, glaube ich, auch keine eigene Studie mehr geben. Das heißt, ich finde es richtig, dass die Patienten eingeschlossen wurden, aber wenn jemand nach wie vor ein CHOP macht, würde ich ihm das nicht als Kunstfehler ankreiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Mit dem Ausschluss von ALK-positiven Patienten mit dem EP-Scores 0 und 1 wurde sichergestellt, dass die Studienpopulation hinsichtlich ihrer Prognose hinreichend homogen ist, und die Fünfjahres-Überlebensrate beträgt für diese Patienten mit den niedrigen EP-Scores circa 90 Prozent. Auch die Leitlinien weisen diese Teilpopulationen gesondert aus, weil beispielsweise hier auch nicht regelhaft konsolidiert wird. Wir gehen davon aus, dass ganz überwiegend nur die Studienpopulation mit Adcetris plus CHP behandelt wird, aber das heißt, wenn ALK-positive Patienten mit

den niedrigen IPI-Scores mit Adcetris behandelt werden, haben wir keine Anhaltspunkte dafür, dass diese dann weniger von der Therapie profitieren würden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zusammenfassend die Gelegenheit geben, noch einmal Stellung zu nehmen. Wer macht das von Ihnen? – Herr Dr. Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vielen Dank. – Gerne fasse ich aus unserer Sicht einige der wichtigen Aspekte der heutigen Diskussion zusammen. Wir haben eingangs recht intensiv über die Frage CHOP oder CHOEP als geeignete Vergleichstherapie diskutiert. Ich glaube, man kann die Diskussion so zusammenfassen, dass beide Therapien in diesem Setting gleichermaßen geeignet sind. Sicherlich gibt es Präferenzen in die eine oder andere Richtung, aber es fiel auch der Begriff „patientenindividuell“, und möglicherweise spielt hier auch eine gewisse Zentrenpräferenz eine Rolle.

Wir haben darüber gesprochen, dass wir uns hier in einem kurativen Setting befinden. Das heißt, das ganz klare Therapieziel ist, die Patienten in der ersten Linie in eine Heilung zu bringen und dass sich hierfür zum Beispiel der Endpunkt ereignisfreies Überleben eignet, das entsprechend darzustellen. Auch die Komplettremission und die nachhaltige Komplettremission sind ein wichtiges Maß für den Heilungserfolg. Das Sicherheitsprofil haben wir kurz angeschnitten. Wir sehen bei den peripheren Neuropathien keine Unterschiede zwischen den beiden Armen. Die bilden sich im Übrigen auch in beiden Armen vergleichbar gut zurück. Wir haben kurz über die Diarrhö gesprochen, die bei Brentuximab Vedotin häufiger ist, aber nicht therapielimitierend zu sein scheint und auch vor dem kurativen Setting als tolerierbar gilt, sowohl von Arzt- als auch von Patientenseite.

Zum Schluss haben wir noch einmal die Rolle der autologen Stammzelltransplantation diskutiert. Das ist nicht abschließend geklärt, aber es scheint so zu sein, dass Patienten mit autologer Stammzelltransplantation, also mit Konsolidierung, im Anschluss an die Behandlung davon profitieren, aber auch die Patienten ohne eine Konsolidierung. Der Vorteil, mehr Patienten in die autologe Stammzelltransplantation zu bringen, was unter Adcetris, Brentuximab Vedotin, der Fall ist, ist nicht abschließend geklärt. Aus unserer Sicht ergibt sich auch im Nachgang zu dieser Diskussion ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHPC, der sich insbesondere aus dem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil, der nachhaltigen Komplettremission und dem ereignisfreien Überleben ableitet. Negative Effekte stehen dem nicht gegenüber, weder in der Lebensqualität noch in der Sicherheit. – Vielen Dank auch von unserer Seite im Namen von Takeda für die Diskussion heute.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich habe für diese Debatte zu danken, die genau eine Stunde lang gedauert hat. Sie dürfen sicher sein, dass die Ergebnisse dieser wichtigen Anhörung in die weiteren Beratungen einfließen. Ich möchte allen noch einmal ganz herzlich für die Beiträge danken und schließe die mündliche Anhörung um genau 11:01 Uhr. – Vielen Dank. Die Sitzung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr