

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Ibrutinib (D-598)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2021
von 12:04 Uhr bis 12:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Goebel
Frau Dr. Heymann
Frau Eckart

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Fetscher

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

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Famulla
Frau Wolfram

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Schmidt
Herr Dr. Anton

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

Frau Koppel
Herr Dr. Wittig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Simon
Frau Dr. Riplinger

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Herzlich willkommen an all diejenigen, die nicht schon bei den vorherigen Anhörungen dabei waren. Wir sprechen heute über Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Stellungnehmer sind zum einen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Celgene GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir ein Wortprotokoll führen, wie üblich die Anwesenheit feststellen. Ich bitte an der Stelle auch darum, wenn Sie nachher das Wort ergreifen möchten, jeweils im Chat ein X oder ein W zu schicken, damit wir Sie sehen können. Für Janssen-Cilag müssten da sein Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Goebel, Frau Dr. Heymann und Frau Eckart, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Fetscher, für die DGHO Herr Professor Dr. Stilgenbauer und Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Frau Koppel und Herr Dr. Wittig, für AbbVie Frau Dr. Famulla und Frau Wolfram, für Roche Pharma Frau Dr. Simon und Frau Dr. Riplinger, für Celgene Frau Schmidt und Herr Dr. Anton, und dann müsste immer noch dabei sein Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff Ibrutinib, neues Anwendungsgebiet, darzustellen. Wer macht das?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich mache das. Können Sie mich gut hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Dr. Sindern. Wir hören Sie wunderbar. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Wir sehen insgesamt eine hohe Übereinstimmung zwischen unserer Einschätzung und der Nutzenbewertung des.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern, Sie hatten sich aus Versehen stumm geschaltet. Jetzt sind Sie wieder da. – Danke. Sie sehen eine hohe Übereinstimmung zwischen der Nutzenbewertung des IQWiG und Ihrer Einschätzung und dann war der Ton weg; da sollten Sie wieder einsetzen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich will mich kurzfassen. Ich möchte aber sagen, wir benutzen das Mikrofon von Frau Heymann hier zusammen, der gesamte Ton kommt über den von Frau Heymann. – Zunächst stelle ich Ihnen meine Kolleginnen und meinen Kollegen vor. Frau Heymann habe ich schon erwähnt zusammen mit Frau Eckart, beide aus der Abteilung Marktzugang. Sie sind zuständig für die Fragen zum Nutzendossier. Dabei ist auch Herr Dr. Benjamin Goebel aus dem Fachbereich Medizin, verantwortlich für das Lymphom und die myeloischen Erkrankungen. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Ibrutinib wurde bereits in vielen Verfahren vom G-BA nutzenbewertet, zumeist in der CLL. Allein die Erstlinientherapie der CLL war bereits Gegenstand in drei Nutzenbewertungen. Zuletzt wurde der Zusatznutzen der Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab über die Chemoimmuntherapie anerkannt. In der aktuellen Nutzenbewertung haben wir nun mit der Studie ECOG-E1912 erstmals Evidenz für die Population innerhalb der Erstlinientherapie, die für eine FCR-Therapie geeignet ist, vorgelegt. Es handelt

sich um eine Studie der Studiengruppe ECOG-ACRIN, die bereits zahlreiche Studien in verschiedenen onkologischen Indikationen vorgelegt hat. In dieser Studie ist es erstmals gelungen, einen Überlebensvorteil gegenüber FCR zu zeigen. Die Studie ist im Publikationsgebiet der CLL mit insgesamt über 500 Patienten bemerkenswert groß. Sie zeigt ein hohes Maß an Qualität und ist nach internationalen Standards durchgeführt. Im Endpunkt Gesamtüberleben haben wir eine Nachbeobachtungszeit von fast vier Jahren. Die Studie ist 2014 gestartet und wurde in den USA durchgeführt. Zeitgleich etwa wurde Ibrutinib in den USA eingeführt und sehr schnell in der Rezidivtherapie in den Leitlinien empfohlen. Damit stand neben den etablierten Chemoimmuntherapien ein neuer Wirkstoff für die Folgetherapie zur Verfügung.

Für die Nutzenbewertung haben wir einen Zuschnitt vorgenommen, basierend auf den Kriterien, die wir bereits in den vorherigen Nutzenbewertungen angewendet haben. Die Ergebnisse der Analysen aus Zuschnitt und der Gesamtstudie sind konsistent. Der Vorteil der Kombination aus Ibrutinib und Rituximab zeigt sich sowohl in der Nutzenkategorie der Sicherheit und Verträglichkeit als auch der Mortalität. Insbesondere der Unterschied in der Mortalität ist hervorzuheben; denn trotz der in dieser Therapielinie erwartbar geringen Eventzahlen ist der Unterschied deutlich hochsignifikant. Das Hazard Ratio in der Mortalität beträgt 0,06 und ist damit doch unterschätzt; denn wir haben für die Berechnung ein Ereignis im Ibrutinib-Arm simuliert. Der Überlebensvorteil der Kombination mit Ibrutinib ist damit klar gezeigt.

Bei der Verträglichkeit liegt ein signifikanter Vorteil auf der Ebene der Hauptkategorien für die schweren UE und die UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, vor. Damit sind aus unserer Sicht die Kriterien für einen beträchtlichen Zusatznutzen erfüllt, die in der Arzneimittelnutzenverordnung als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezeichnet werden, der sich durch eine mindestens moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausdrückt. Wenn das IQWiG hier zu einem erheblichen Zusatznutzen kommt, sehen wir darin eine Bestätigung unserer Einschätzung zum Stellenwert der Kombination von Ibrutinib mit Rituximab; denn unabhängig davon, welche Kriterien man für das Ausmaß des Zusatznutzens zugrunde legt, lässt sich festhalten, dass Ibrutinib auch bei Erstlinienpatienten der CLL, die für eine FCR-Therapie infrage kommen, zu einer deutlichen Verbesserung der Versorgung führt.

In der schriftlichen Stellungnahme sind wir auf Punkte, die aus Sicht des IQWiG unklar oder offen waren, eingegangen; das will ich jetzt nicht wiederholen. Wenn dazu noch Fragen offen sind, gehen wir im Anschluss gerne darauf ein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sintern, für diese Einführung. Ich hätte gern die erste Frage an die klinischen Experten gerichtet. Wir sehen hier OS-Vorteile, und es stellt sich für uns die Frage, wie sicher diese OS-Vorteile aus Ihrer Sicht in die klinische Praxis übertragbar erscheinen, vor dem Hintergrund der Unsicherheiten wie unreife Daten und Imbalancen in der Studienpopulation. Dann das beliebte Thema Nebenwirkungen: Wie schätzen Sie die Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Ibrutinib gegenüber einer zeitlich begrenzten Therapie mit FCR ein? Wie ist das einzuordnen? – Das wären die beiden Fragestellungen, die ich zunächst gern von den Klinikern beantwortet hätte. Im weiteren Verlauf sollten wir dann, wenn der pU noch mal das Wort bekommt, vielleicht auch etwas dazu sagen, welche weiteren Daten zum OS noch aus der Studie ECOG-E1912 erwartet werden. Ich habe jetzt zunächst Herrn Professor Wörmann zu der Frage an die Kliniker. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Insgesamt finden wir die Daten sehr überzeugend. Sie passen auch ins Gesamtspektrum der schon diskutierten Verfahren, die beim G-BA gelaufen waren. Wir hatten in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir in der praktischen Empfehlung, die wir in den

Leitlinien machen, durchaus noch eine Differenzierung nach molekularen Charakteristika machen. Einer der Miterfinder dieser Charakteristika ist Professor Stilgenbauer. Deshalb sollten wir, glaube ich, ihm die Gelegenheit geben, zu den Subgruppen des Status nach molekularer Differenzierung Stellung zu nehmen, wenn das für Sie okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, kein Problem. – Herr Stilgenbauer und dann Herr Ludwig. Bitte schön, Herr Professor Stilgenbauer.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Herzlichen Dank zunächst für die Möglichkeit, hier bei Ihnen zu sein. – Aus meiner Sicht ist das eine sehr wichtige Untersuchung, eine sehr wichtige Studie im Gesamtüberlebensvorteil für eine der neuen Therapien bei der CLL. Anfangs haben wir uns gewundert, warum ausgerechnet in dieser Studie, warum ausgerechnet bei den jungen und fitten Patienten. Ich glaube aber, wenn man es genauer betrachtet, ist es gar nicht so verwunderlich; denn diese Patienten haben den größtmöglichen Vorteil einer besseren Therapie. In älteren Patientengruppen oder mit mehr Komorbidität behafteten Patienten ereignen sich natürlich altersgemäß – im Alter über 70, manchmal über 80 Jahre – durchaus viele Todesfälle nicht CLL-bedingt, sodass wir in dieser Studie wahrscheinlich reinste Betrachtungen der Auswirkungen einer schlecht kontrollierten CLL auf das Gesamtüberleben der Patienten haben, also aus meiner Sicht sehr überzeugende Daten, die sich im ersten Datencut nach 36 Monaten und dann nach 48 Monaten noch einmal bestätigt haben.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen: Aus unserer Sicht sind die höhergradigen Nebenwirkungen auch ein eindeutiges Bild. Die Nebenwirkungen, die wir in der Klinik am meisten fürchten, Neutropenie, Infekte, andere Zytopenien sind im FCR-Arm, also im Vergleichsarm der Studie, deutlich höher. Natürlich ist die Dauertherapie zu bedenken: kardiale Ereignisse im Laufe der Zeit, Entwicklung von Hypertonie, kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt. Dennoch: Glücklicherweise sind diese Ereignisse höheren Grades sehr selten, auch unter der dauerhaften Ibrutinib-Therapie. Wie gesagt, ich denke, der Gesamtüberlebensvorteil spricht eine deutliche Sprache.

Wie von Herrn Professor Wörmann angesprochen, IGHV-Mutationsstatus: In den *Onkopedia*-Empfehlungen differenzieren wir die Therapie etwas danach. Natürlich ist der Nutzen der neuen Substanzen nicht über die BTK -Inhibitoren bei den Hochrisikopatienten mit unmutiertem IGHV-Status besonders ausgeprägt. Aber die Subgruppenanalyse in der vorliegenden Studie zeigt auch für die Patienten mit mutiertem IGHV-Status einen numerischen Vorteil im Progressionsfreien Überleben, der die Signifikanzgrenze nur knapp verfehlt, sodass insgesamt genommen für uns der Vorteil aus dieser Studie für alle Patienten sehr überzeugend dargestellt wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Stilgenbauer. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Pitura von der KBV. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir sehen diese Studie prinzipiell als durchaus interessant und wichtig an, haben allerdings einige Punkte, die wir in unserer Stellungnahme ausführlich dargestellt haben, auf die ich nicht alle eingehen möchte. Zunächst – das ist eher eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – fanden wir die Kriterien für die relevante Teilpopulation der für FCR qualifizierenden Patienten etwas willkürlich, und ich wäre dankbar, wenn man uns das noch einmal erläutern könnte.

Zum Zweiten darf ich daran erinnern, dass es sich bei dem Überlebensvorteil um einen sekundären Endpunkt handelt, der letztlich auf relativ wenigen Todesfällen mit heterogener Ursache basiert. Wir haben auch nicht verstanden, warum der pharmazeutische Unternehmer aus dieser ECOG-E1912 Stu-

die eine Teilpopulation selektioniert, die nur etwa 40 Prozent der ursprünglichen Studie umfasst. Deshalb unsere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wie diese Selektion zustande kommt. Und – das haben wir in früheren Nutzenbewertungen wiederholt angesprochen – die Frage der kardiovaskulären Toxizität ist natürlich ein wichtiges Problem, das jetzt zunehmend durch Registerstudien und andere Analysen belegt wird und das bei einer Dauertherapie sicherlich ein ernstes Problem darstellt. Von daher sehen wir anders als die DGHO den Zusatznutzen derzeit als nicht eindeutig quantifizierbar an und würden zum jetzigen Zeitpunkt nicht von einem erheblichen Zusatznutzen ausgehen. – Vielleicht so viel am Anfang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt dazu Herr Dr. Sindern vom pharmazeutischen Unternehmer, vielleicht auch ein anderer. Danach wären dann Frau Pitura, KBV, und Herr Kuhn von der GKV dran. – Herr Dr. Sindern, vielleicht wollen Sie beginnen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich fange einmal an. Es sind viele Fragen an uns gekommen. Sie hatten am Anfang die Imbalancen angesprochen und die Frage nach weiteren Daten. Dann haben wir das Thema der Kriterien für unseren Zuschnitt. Dazu würde ich zunächst einmal meine Kollegin bitten. Frau Eckart wird einmal anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Eckart, bitte.

Frau Eckart (Janssen-Cilag): Ich würde mich zu der Frage des Zuschnitts und der Kriterien äußern. Wir haben tatsächlich für die Studie einen Zuschnitt, also die sogenannte Hauptanalyse vorgelegt, bei der wir die Kriterien herangezogen haben, die wir bereits in vergangenen Verfahren genutzt haben, also FCR-geeigneten von FCR ungeeigneten Patienten zu unterscheiden. Dabei ging es hier um den TP53-Mutationsstatus, den Nierenfunktionsstatus, das Alter, den Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Thrombozytopenie und Anämien. Diese Kriterien stammen aus Fachinformationen, Leitlinien und vorangegangenen Beratungen mit dem G-BA. Ich glaube, es ist grundsätzlich wichtig, festzuhalten, dass die Effekte in der Gesamtstudie und im Zuschnitt konsistent sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Eckart. Wer macht weiter? – Frau Dr. Heymann, bitte.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Ich würde gerne auf die Imbalancen eingehen, auf die Sie eingangs zu sprechen gekommen sind. Wir sehen in dem Zuschnitt tatsächlich einige Imbalancen hinsichtlich der Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung und den IGHV-Status. Was wir sehen, ist, dass in der gesamten ECOG-Studie die Baselinecharakteristika sehr gut ausgeglichen sind, sodass wir denken, dass durch den Zuschnitt die Imbalancen in die Baselinekriterien gekommen sind. Wenn wir uns aber die Ergebnisse der gesamten Studie und des Zuschnittes anschauen, dann sehen wir, dass die Ergebnisse deckungsgleich sind für die Endpunkte, sodass wir davon ausgehen, dass diese Imbalancen keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Wenn wir uns alleine den IGHV-Status anschauen, müssten wir eher davon ausgehen, dass die Ergebnisse zu unseren Ungunsten verzerrt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer sagt noch etwas zu den möglichen weiteren OS-Daten aus der 1912er-Studie? – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich kann dazu gerne etwas sagen. – Die Studie liegt in der Verantwortung der Studiengruppe. Hier sind Datenschnitte geplant. Ich glaube, das geht auch so aus dem Protokoll hervor; wir haben es im Dossier erwähnt. Wir haben aber keine Kenntnis von diesen Datenschnitten. Wann sie erfolgen, können wir nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sindern. – Jetzt habe ich Herrn Ludwig, ich nehme an, Nachfrage, weil seine Frage nicht beantwortet wurde. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Pitura, Herr Kuhn.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zum einen, weil sie nicht beantwortet wurde, zum zweiten, weil sie teilweise auch nicht richtig beantwortet wurde. Diese Subpopulation hinsichtlich Kreatininclearance und Alter entspricht nicht der Fachinformation. Von daher ist – wir haben in unserer Stellungnahme ausführlich darauf hingewiesen und ich glaube, aus der klinischen Praxis, das werden Herr Wörmann und Herr Stilgenbauer vermutlich bestätigen – erst bei einem Alter von über 75 Jahren Vorsicht geboten. Ich persönlich habe viele Patienten über 70 Jahre ohne Probleme in dieser Situation behandelt.

Die Frage zum ECOG-Status erscheint mir auch ein wenig subjektiv entschieden zu sein, weil das durchaus in den Leitlinien kritisch diskutiert wird. Wir verstehen letztlich auch nicht genau, warum zum Beispiel in den Subpopulationen bei 11 bis 20 Prozent der IGHV-Mutationsstatus, der für uns alle als ein wichtiger prognostischer Parameter gilt, gar nicht erhoben wurde, sodass diese Aussage dadurch beeinträchtigt wird. Vielleicht könnte man das noch kurz kommentieren. Aus unserer Sicht bleibt es dabei, dass diese Teilpopulation letztlich doch etwas willkürlich definiert wurde und möglicherweise auch zugunsten des Verumarms.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Ich würde zunächst dem pU die Möglichkeit geben, vielleicht auch kommentierend noch mal Herr Stilgenbauer und Herr Wörmann, ob sie das ähnlich sehen. Aber zunächst der pU. – Herr Dr. Goebel, bitte.

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Bezüglich des Zuschnittes: Das war die Summe, also wir haben uns nicht nur auf die Zuschnittskriterien aus der Leitlinie bezogen, sondern auch auf die Beratungsgespräche, die wir mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hatten. Hier wollten wir wirklich ausschließen, dass nicht ein Patient doch mit FCR übertherapiert war. Also, wir haben sehr konservativ zugestimmt. Hier ist vielleicht wichtig, dass die Ergebnisse auch mit der Gesamtanalyse konsistent sind. Wenn ich dürfte, hätte ich noch einen Punkt zur Sicherheit. Das ist mir noch mal wichtig. Das ist ein Punkt, der ist uns als pharmazeutischem Unternehmen sehr wichtig ist. Hier ist, denke ich, festzuhalten, dass die Sicherheitspopulation, die in die Fachinformation einfließt, auf drei klinischen Phase-II-Studien beruht, sieben randomisierten Phase-III-Studien und den Erfahrungen nach der Markteinführung. Darüber hinaus, weil gerade bei einer kontinuierlichen Therapie die Langzeitsicherheit wichtig ist, haben wir inzwischen Daten über einen Behandlungszeitraum von fünf Jahren von 1.178 Patienten; hier der größte Anteil CLL-Patienten. Auch in dieser Untersuchung wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Goebel. Jetzt habe ich Frau Pitura und dann Herrn Kuhn. Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Meine Frage wurde beantwortet, die bezog sich auf die Kriterien für die relevante Teilpopulation. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Dann Herr Kuhn, GKV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Dann würde ich gleich mit einer Frage an den pharmazeutischen Unternehmer weitermachen. Aus Ihrer Stellungnahme, mit der Sie leider keine Daten nachgereicht haben, ist uns nicht klar geworden, wie viele Patienten mit Progress in der Studie eine Postprogressionstherapie bekommen haben und welche Arzneimittel konkret bei diesen Patienten als Postprogressionstherapie

eingesetzt wurden. Die Gesamtüberlebensereignisse sind in der Studie alle erst relativ spät eingetreten. Das wäre, glaube ich, wichtig zu wissen, um die Ergebnisse beurteilen zu können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kuhn. – Wer macht das für den pU? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Daten zu den Folgetherapien wurden in der Studie nicht erhoben, wir hätten sie sonst gerne nachgereicht, aber ich würde gerne, wenn es möglich ist, meinen Kollegen, Herrn Goebel, bitten, etwas zu sagen, was aus einer Publikation dazu bekannt ist.

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

Herr Dr. Goebel (Janssen-Cilag): Es liegen Daten zu den verstorbenen Patienten aus dem Datenschnitt in einer Publikation im *New England Journal of Medicine* vor, in der wir die Folgetherapien sehen. Hier ist ersichtlich, wie schon in den einleitenden Worten erwähnt, dass durchaus auch neue Therapien zur Verfügung standen. Hier wurden von den Patienten, die am Progress verstorben sind, 50 Prozent mit neuen Therapien, sprich Ibrutinib und Venetoclax behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goebel. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann dazu, dann Frau Holtkamp von der PatV. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich zielte Ihre Frage, weil Sie uns als Fachgesellschaften eben kurz angesprochen haben, auf die Einschlusskriterien. Wir sollten vielleicht noch etwas dazu sagen. Die CIRS-Kriterien, also insgesamt die FCR-Therapie ist in Führungsstrichen „ein deutscher Therapiestandard“. Das hat die deutsche CLL-Studiengruppe wesentlich etabliert, wurde jetzt von der US-amerikanischen Investigator initiated überprüft. Die CIRS-Kriterien sind schon damals in Deutschland in die Studie eingeführt worden und noch mal deutlich: Wir empfehlen FCR sowieso nur bei den unter 65-Jährigen. Wenn da ein Patient mit Niereninsuffizienz dabei ist, dann ist das schon relevant, sodass wir diese Therapie in der Tat nicht geben würden. Das ist wirklich eine kleine Gruppe von Patienten, die das Pech haben, eine Niereninsuffizienz plus CLL zu bekommen.

Die eben von der AkdÄ durchaus korrekt angemahnten wenigen Beobachtungen bisher, was die Todesfallrate angeht, sind grundsätzlich sehr erfreulich. Das passt zu dem, was Herr Stilgenbauer sagte. Das ist eine prognostisch insgesamt doch relativ günstige Gruppe. Natürlich brauchen wir eine längere Nachbeobachtung. Wir nehmen die jetzigen Daten trotzdem schon mal sehr ernst, weil die Richtung, die die Daten zeigen, nicht unerwartet ist und auch das obere Konfidenzintervall bei der Mortalität bei 0,6 liegt, also nicht annähernd an der Grenze von 1. Dann, damit der Montag weiter hübsch ist: Eben wurde gesagt, dass die DGHO einen erheblichen Zusatznutzen vorgeschlagen hat. Es war das IQWiG, das ihn vorgeschlagen hat. Es freut uns wahrscheinlich gegenseitig, DGHO und IQWiG, von der jeweils anderen Institution ernst genommen zu werden, ist aber doch eine Verwechslung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Stilgenbauer jetzt noch dazu, dann Frau Holtkamp und Herr Kuhn. – Herr Professor Stilgenbauer.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Vielen Dank, Herr Hecken. – Vielleicht noch einmal kurz zur Patientenpopulation: Wissenschaftlich betrachten wir lieber immer die Studien, wie sie gemacht wurden, nicht unbedingt Subgruppenanalysen oder im Nachhinein gemachte Zuschnitte. Der Zuschnitt, der hier vom pU vorgelegt wurde, ist sicherlich noch einmal rigider und strenger auf eine sehr fitte junge Patientenpopulation bezogen. Die Studie als solche erlaubte Patienten bis zum Alter von 70 Jahren

und bis zu einer Kreatininclearance hinunter zu 40. Beide Kriterien, wie Herr Professor Wörmann eben angemerkt hat, sind etwas liberaler, als wir sie in der deutschen CLL-Studiengruppe und in den *Onco-pedia*-Richtlinien oder Empfehlungen niederlegen. Wir empfehlen FCR in der Tat nur bis zum Alter von 65 Jahren und auch bei einer normalen, besser als 40 auf jeden Fall, glomerulären Filtrationsrate. Also, insgesamt, glaube ich, kann man sagen, dass die Studie als solche eine sehr passende Population gewählt hat und dass in den Zuschnitten noch einmal versucht wurde, rigider auf eine besonders geeignete Subpopulation einzugehen. Aus meiner Sicht gibt es wenig Bedenken, die hier eine Verzerrung nahelegen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stilgenbauer. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung, dann Herrn Kuhn, GKV. – Bitte schön, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe drei Fragen an die klinischen Experten, einmal zum Stellenwert von FCR, also grundsätzlich sowieso nur für die Jüngeren, aber angesichts dieser Daten: Welche Patienten würden Sie überhaupt noch mit FCR behandeln? In Ihrer Leitlinie ist das nach wie vor eine Option. Die zweite Frage ist: Es gibt eine Diskussion, wie sehr Rituximab als Kombination mit Ibrutinib überhaupt nötig ist. Wie schätzen Sie das in diesem Fall ein? Zu dieser Altersgrenze, 65 Jahre, interessiert mich, wie sehr das streng numerisch genommen wird, oder zählt bei der CLL nicht auch mehr das biologische Alter?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die erste Frage, FCR weiterhin als Standard: Ich glaube, der kritische Punkt ist hier, dass wir für eine Gruppe mit einer insgesamt guten Prognose eine Langzeittherapie diskutieren. Das haben wir letztens schon bei der Alternative Venetoclax diskutiert, die über ein Jahr gehen würde. Hier haben wir drei Optionen: Wir haben FCR intensiv, höher toxisch, mehr Nebenwirkungen, aber nach sechs Zyklen und mit einer langen Pause. Wir haben eine Dauertherapie mit Ibrutinib, oder wir haben eine zeitlich begrenzte Venetoclax-Therapie, und wir gehen genauso vor; das ist eine Patientenentscheidung. Wir haben die Option hier, wir müssen die Daten präsentieren. Es gibt durchaus Patienten, die die eine oder andere Entscheidung für sich fällen – trotz aller unserer Feinevidenzen. Natürlich gehört dazu – das war eben von der AkdÄ thematisiert worden –: Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren sind tendenziell eher nicht für die Dauertherapie mit Ibrutinib geeignet, auch wenn diese Gruppe bei unserem engeren Zuschnitt für die jüngeren Patienten nicht so groß ist. Trotzdem ist das relevant, was Vorhofflimmern und auch Blutungskomplikationen angeht. Das heißt, ja, wir haben jetzt drei Optionen. Und – das ist, glaube ich, der Punkt, den Frau Holtkamp gemacht hat –: Bei Ibrutinib ist die Datenlage nicht so streng, dass wir wirklich um jeden Preis den Antikörper dazu geben müssten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Frau Dr. Behring: Herr Wörmann, wir sind leider gerade ausgefallen. Ich muss Sie kurz bitten, zu pausieren.

(kurze Unterbrechung)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, jetzt geht es wieder. Entschuldigung. Wir haben heute Morgen die Technik noch gelobt und jetzt ist der Fluch zurückgekommen. Herr Wörmann, tut mir furchtbar leid. Wenn Sie noch mal ausführen könnten, wir hatten so die erste Minute Ihrer Ausführungen gehört und danach ging nichts mehr. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Einführungen, die ich am Anfang gemacht hatte: Es geht hier um Shared Decision Making bei drei hochwirksamen Alternativen für die Patienten. FCR über eine begrenzte Dauer, Ibrutinib Dauertherapie oder Venetoclax über ein Jahr, die Therapie begrenzt, und das ist wirklich Shared Decision Making, und in dieses Shared Decision Making geht die Lebensplanung der jüngeren Patienten ein, ihre eigene Präferenz, unter Berücksichtigung der jeweiligen Nebenwirkungen. Ich hatte ausgeführt, FCR ist vor allem durch die Frühtoxizität beeinflusst, Ibrutinib die Kontraindikation mit den kardiovaskulären Komplikationen, die bei den jüngeren Patienten seltener sind, aber durchaus relevant, die Nebenwirkungen in den verschiedenen Ausprägungen, was das Vorhofflimmern zum Beispiel angeht oder Blutungskomplikationen und Nebenwirkungen. Venetoclax mit der initial höheren Toxizität war auch schon thematisiert worden. Das heißt, die erste Antwort an Frau Holtkamp war: Ja, wir haben drei Optionen, wir besprechen das, und wofür sich der Patient entscheidet, hängt auch von diesen patientenindividuellen Entscheidungskriterien ab. Die Überlebensdaten sind da sehr hilfreich.

Die zweite kritische Frage war: Brauchen wir ein Anti-CD20-Antikörper? Wir haben in unseren Empfehlungen hinter jede dieser Empfehlungen in dieser Situation ein Plus/Minus gesetzt. Plus/Minus heißt: Die PFS-Daten sind besser, die Remissionsdaten sind etwas besser, aber die Overall-Survival-Daten für die Kombination in Richtung BTK-Inhibitor plus des Antikörpers sind bisher nicht besser. Deshalb sehen wir Vorteile, aber deshalb Plus/Minus, auch das ist eine jeweilige Risikoabschätzung.

Der letzte Punkt von Frau Holtkamp ist die Frage, warum wir jetzt für uns auf einmal schreiben: 65 Jahre ist die obere Altersgrenze, während wir sonst immer sagen, es geht um das biologische Alter. Der Grund dafür war, dass bei uns in der CLL-Studiengruppe – – Wenn ich „uns“ sage, ist Herr Stilgenbauer der bessere Ansprechpartner dafür – da haben wir 65 Jahre als obere Grenze gehabt, und da ging es nicht allein um das biologische Alter, sondern in den Studien waren wirklich nur die unter 65-Jährigen aufgenommen. Deshalb haben wir das für diese Therapie in die Leitlinien übernommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann habe ich noch Herrn Professor Ludwig, dann noch mal Nachfrage Frau Holtkamp, danach Herrn Kuhn und Herrn Verölygi. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde das gerne aufgreifen. Bevor ich die Frage beantworte, Herr Hecken, möchte darauf hinweisen, dass für uns – das kann in unserer Bewertung nachvollzogen werden – die Erklärungen zu dieser Teilpopulation nicht ausreichend sind, weder hinsichtlich des IGHV-Mutationsstatus – bei einem Teil der Studienpatienten fehlt noch hinsichtlich der Frage 3.4, also ein fortgeschrittenes Stadium, wo wir nicht verstehen, weshalb relativ viele Patienten mit fortgeschrittenem Stadium ausgeschlossen wurden.

Jetzt zu Ihrer Frage: Wir haben eine sehr dynamische Entwicklung. Shared Decision Making, da wird Herr Wörmann sicherlich zustimmen, ist eigentlich grundsätzlich in der Hämatologie/Onkologie ein Prinzip, um sich über Therapiealternativen mit Patienten zu einigen, und das setzt immer eine gründliche Information voraus. Ich glaube, diese dynamische Entwicklung hinsichtlich der verschiedenen Wirkstoffe, die wir jetzt neben Ibrutinib haben, ist sehr erfreulich und erleichtert uns die Therapie. Ich sehe es etwas anders als es die beiden Kollegen bezüglich FCR angesprochen haben.

Ich behandle grundsätzlich sehr wohl Patienten über 65 Jahre mit FCR, auch mit gutem Erfolg und langfristiger Wirksamkeit. Von daher bin ich mir nicht ganz sicher, ob man FCR definitiv nur den Jüngeren geben sollte. Herr Wörmann hat bei der letzten Anhörung, bei der ich auch dabei war, die kardiovaskuläre Toxizität noch etwas infrage gestellt; er hat sie heute bestätigt. Sie ist vorhanden und genauso wie die Hypertonie und die Blutungsereignisse sicherlich ein wichtiger Risikofaktor, den man

berücksichtigen muss, wenn man eine Dauertherapie mit Ibrutinib beginnt. Letztlich finde ich es auch problematisch, wenn wir die Ergebnisse dieser Studie diskutieren, dass wir relativ wenig über die Folgetherapien wissen bzw. die Folgetherapien möglicherweise nicht adäquat waren. Bei der CLL wissen wir alle, dass wir verschiedene Therapieregime haben, die wir konsekutiv einsetzen und dadurch bei vielen Patienten Überlebenszeiten zwischen zehn, 20 und mehr Jahren erreichen. Deshalb sind aus Sicht der AkdÄ diese Ergebnisse teilweise erklärungsbedürftig, und wir sehen im Augenblick nicht diesen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt noch Herr Professor Stilgenbauer, dann Nachfrage Frau Holtkamp. – Herr Stilgenbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO): Vielen Dank. – Herr Ludwig, ja, sicherlich, wir alle können auch – Sie sind erfahrener Hämatologe – ältere Patienten mit FCR behandeln. Wir alle kennen Einzelfälle ganz besonders positiver Ausprägung, aber ich glaube, auch Sie werden mir zustimmen, wir kennen leider auch die 50-Jährigen mit FCR behandelt, die nie wieder fit wurden oder gar unter bedrohlichen Komplikationen zu leiden hatten. Wie Herr Professor Wörmann gesagt hat, haben wir aus der deutschen CLL-Studiengruppe sehr schöne Evidenz aus einer prospektiven Studie, dass FCR im Vergleich zu Bendamustin/Rituximab, nur bezüglich Wirksamkeit den Patienten unter 65 Jahren wirklich etwas bringt und vor allem bei den über 65-Jährigen FCR im Vergleich zu Bendamustin/Rituximab mit ganz erheblicher Toxizität verbunden in den Studien gewesen und besonders zu beachten, denke ich, in dieser Studie wurden nur fitte Patienten eingeschlossen, also SIRS unter sechs und normale Kreatinin-clearance. Also, selbst bei einer Selektion von fitten Patienten haben wir Evidenz dafür aus einer prospektiven Studie, dass der Benefit über 65 von FCR nicht wirklich erwiesen ist, und deshalb haben wir es in den *Oncopedia*-Guidelines so festgehalten; unabhängig von Einzelerfahrungen, die wir alle gemacht haben mögen.

Aus meiner Sicht ist die ECOG-1912-Studie genau aus dem Aspekt so besonders, dass es letztlich die einzige Studie ist, die den wirksamsten Primärtherapiestandard, den wir hatten, nämlich FCR in einer relativ jungen und fitten Patientenpopulation, gegen eine der neuen Substanzen geprüft hat und diesen signifikanten primären Endpunktvorteil PFS, aber auch diesen Gesamtüberlebensvorteil gebracht hat. Also, aus unserer Sicht glaube ich, ist das eine ganz besonders bemerkenswerte Studie, die auch hinsichtlich der Robustheit der Ergebnisse aus meiner Sicht nicht anzuzweifeln ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stilgenbauer. – Nachfrage Frau Holtkamp, dann Herr Kuhn, Herr Vervölgyi. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Eine Nachfrage an Herrn Wörmann: Den IGHV-Mutationsstatus hatten Sie nicht als Kriterium für die Therapieentscheidung erwähnt. Ich vermute, weil es wahrscheinlich schon selbstverständlich geworden ist, dass man da FCR nicht macht. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte bei meiner ersten Einlassung schon erwähnt, dass das ein wichtiger Status ist. Ja, wir halten das für relevant, weil die Prognose für diese Patientengruppe mit dem günstigen IGHV-Status mit FCR noch sehr günstig ist. Insofern kann man es, glaube ich, offen mit den Patienten diskutieren, weil ihre Langzeitüberlebenschance nicht signifikant besser ist als bei Ibrutinib/Rituximab. Ich sehe alle Punkte. Auch in dieser Investigator initiated ist nicht bei allen Patienten

der Status gemacht worden. Das ist auch nur eine Subgruppenanalyse. Trotzdem halten wir das inzwischen durchgängig bei allen Studien bezüglich der guten Prognose bei den Patienten für so solide, dass wir diese Subgruppierung aufrechterhalten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und dann Herrn Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Kuhn, GKV-SV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich hätte auch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer, und zwar war ich etwas überrascht, als ich die Publikation gesehen habe und sah, dass das, was die Tiefenremission angeht, Ibrutinib/Rituximab zu schlechteren Ergebnissen geführt hat als FCR. Bei den kompletten Remissionen waren das 17 versus 30 Prozent, bei den MRD-negativen Raten waren das 8 versus 60 Prozent. Herr Wörmann hat schon gelächelt. Meine Frage an Sie ist: Wie erklären Sie sich das als Kliniker? Und spielt das für Ihre Entscheidung in der Klinik eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuhn. – Herr Wörmann, Sie haben gelächelt, dann sind Sie auch dran. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir behandeln keine Laborwerte, sondern Patienten; das heißt, selbst wenn es hier mal nicht so gut passt wie wir uns das vorstellen. Also, ein ganz kritischer Punkt, glaube ich, ist, dass es in Deutschland bezüglich der MRD-Messung sehr standardisiert ist. Gerade die Gruppe in Kiel ist da herausragend, aber wir haben MRD-Status nicht in die Leitlinien aufgenommen. Also interessant, aber zurzeit nicht prädiktiv, was wir tun, auch wenn es wirklich ein spannender Parameter ist. Gerade das Beispiel hier würde eher untermauern, warum wir uns bisher so zurückgehalten haben. Gut, dass wir uns nicht danach gerichtet haben.

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

Herr Kuhn: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Dann Herr Vervölgyi bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben jetzt lange über die Nebenwirkungen gesprochen. Ich habe noch eine Nachfrage zu den Blutungen. Wir haben uns in der Dossierbewertung dafür entschieden, einmal die schweren und auch alle Blutungen darzustellen. Sie haben sich in der Stellungnahme jetzt zu den schweren Blutungen geäußert. Wir hatten ursprünglich die herangezogen, die mit CTCAE Grad ≥ 3 standardisiert waren. Ich habe eine Rückfrage zu einer Operationalisierung für alle Blutungen. Sie haben Angaben zur SMQ-Blutung gemacht, die Laborwerte ausgeschlossen hat, hatten dazu im Dossier deskriptive Analysen dargelegt, allerdings keine Effektschätzung. Es traten in den beiden Studienarmen 66 versus 6 Ereignisse auf. Eine brauchbare Effektschätzung fehlt aber leider immer noch. Auch in der Stellungnahme haben Sie sich dazu nicht mehr weiter geäußert. Können Sie dazu bitte noch etwas sagen, und könnten Sie diese Daten nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Heymann, bitte.

Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag): Wir haben grundsätzlich alle Blutungsereignisse im Rahmen der Auswertung für die ECOG-Studie dargestellt. Die SMQ zu Blutungen ausgeschlossener Laborparameter haben wir nicht separat dargestellt, was grundsätzlich kein präspezifizierter Endpunkt gewesen ist

und auch kein definierter Endpunkt von besonderem Interesse. Weil wir aber wissen, dass die Blutungsereignisse ein wichtiger Bestandteil der unerwünschten Ereignisse sind, haben wir uns dazu entschieden, diese deskriptiv darzustellen. Wir haben keinen Effektschätzer dazu vorliegen. Grundsätzlich sind aber alle Blutungsereignisse über die SOC- und PT-Ebene dargestellt, sodass man für jedes Blutungsereignis die entsprechende Häufigkeit mit einem entsprechenden Effektschätzer in den Studienunterlagen sieht. Alle schweren Blutungen sind in dem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse zu schweren Blutungen enthalten. Das sind keine Informationen, die hier nicht präsentiert worden wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Heymann. – Herr Vervölgyi, sind Sie damit zufrieden?

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht ganz. Also, Sie haben die betrachtet. Bei der SMQ geht es immer darum, möglichst sensitiv oder spezifisch verschiedene Ereignisse zusammenzufassen; da hilft gegebenenfalls nicht, sich eine SOC oder einzelne PTs anzuschauen, einzelne PTs sowieso nicht, weil da gegebenenfalls die Rate im Vergleich zu einer SMQ deutlich unterschätzt wird. Auch wenn sie nicht präspezifiziert war, Sie haben die betrachtet und auch Daten dazu dargestellt, also muss es möglich sein, in dem Zusammenhang, in dem wir hier sind, unterschiedliche Beobachtungszeiten im Hazard Ratio und Kaplan-Meier-Kurven dazu vorzulegen. Deshalb noch mal die Rückfrage, ob Sie diese Daten nachreichen können.

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

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir müssen das anfragen, und dann würden wir uns in den nächsten Tagen bei Ihnen melden. Ist das in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bis Ende dieser Woche ist die maximale Lieferfrist. Okay. Danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der zurückliegenden 50, 52 Minuten mit der kurzen Unterbrechung zusammenzufassen oder den Fokus auf bestimmte Dinge zu richten. Wer macht das? Herr Dr. Sindern, Sie?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, sehr gerne. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich glaube, wir hatten, wenn ich das richtig sehe, vor allem zwei Themen, die anstanden. Das eine war das Thema Folgetherapie und dann das Thema des Zuschnitts. Zu der Folgetherapie ist hier besonders wichtig, festzuhalten, dass Ibrutinib quasi mit Beginn der Studie zur Verfügung stand, etwas später auch Venetoclax; die Chemoimmuntherapien sowieso. Das Protokoll sah auch keine Einschränkung der Folgetherapie vor. Aus den publizierten Daten ist bekannt, dass Ibrutinib und Venetoclax hier tatsächlich eingesetzt worden sind. Es gibt für uns daher keinen Grund für die Annahme, dass Patienten in der ECOG-Studie diesbezüglich anders behandelt wurden als es dem deutschen Versorgungsstandard entspricht.

Daher kann man davon ausgehen, dass der Überlebensvorteil, den die Studie gezeigt hat, so auch in der deutschen Versorgungsrealität zum Tragen kommt. Bereits in den einleitenden Worten habe ich gesagt, dass wir jetzt immerhin auf fast vier Jahre schauen, und es sind wenige Ereignisse, was natürlich auch mit der relativ jungen Population zu tun hat, das Hazard Ratio ist aber enorm: 0,06 und der

Effektunterschied ist so groß, dass aus unserer Sicht damit gezeigt ist, dass hier eine mindestens moderate Verlängerung der Überlebensdauer vorliegt.

Der Zuschnitt hat eine große Rolle gespielt. Für uns war wichtig, dass wir Patienten in unseren Zuschnitt hineinnehmen, die für FCR geeignet sind, also die relativ fitten und jungen. Das ist das, was wir einen konservativen Zuschnitt genannt haben. Wir hatten die Kriterien bereits in früheren Verfahren angewendet, und ich glaube, sie haben sich hier bewährt. Die Studie ist glücklicherweise sehr groß, sodass auch in unserem Zuschnitt viele Patienten sind. Die Ergebnisse sind konsistent zur Gesamtstudie. Ich denke, das zeigt, dass wir insgesamt eine robuste Datenlage haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, herzlichen Dank an die weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des pU, an die klinischen Sachverständigen, dafür, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir beenden damit diese Anhörung. Wir werden in unsere Bewertung einbeziehen, was heute diskutiert worden ist. Ich wünsche denjenigen, die bei der nächsten Anhörung nicht dabei sind – das wird keiner der jetzigen Teilnehmer sein, weil es da um Stimulantien geht, wir sind also in einem etwas anderen Bereich – einen schönen Resttag trotz Schnee und Eis. Für die Mitglieder des Unterausschusses: Wir machen um 14 Uhr mit der Anhörung zur Arzneimittel-Richtlinie Anlage III weiter. – Danke schön. Ich unterbreche an dieser Stelle die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 12:56 Uhr