

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin (D-709)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. November 2021

von 15:58 Uhr bis 16:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH:**

Herr Ackermann

Herr Dr. Petschulies

Herr Dr. Müller-Löbnitz

Herr Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Reimer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung zu Brentuximab Vedotin, angewendet in Kombination mit CHP zur Behandlung des sALCL. Wir haben als Basis für die heutige Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Oktober 2021, weil wir wieder im Bereich einer Orphan-Zulassung diskutieren. Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung haben abgegeben zum einen Takeda GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Takeda sind zugeschaltet Herr Ackermann, Herr Dr. Petschulies, Herr Dr. Müller-Löbnitz und Herr Dr. Hahn, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann – Herr Professor Dr. Reimer ist noch nicht zugeschaltet – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Gesichtspunkte zum Wirkstoff in dem hier konkret zu diskutierenden Anwendungsgebiet und zur Dossierbewertung vom 1. Oktober zusammenzufassen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Ackermann, bitte schön.

**Herr Ackermann (Takeda):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Gremiums! Es freut uns sehr, heute zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin Stellung zu nehmen. Bevor ich beginne, möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir heute an der Anhörung teilnehmen, sowie unsere örtlichen Gegebenheiten. Wir befinden uns zu viert in einem Meetingraum der Firma Takeda in Berlin und sind über ein gemeinsames Mikro zugeschaltet. Aufgrund der aktuellen Lage und internen Richtlinien werden wir heute mit einem Mund-Nasen-Schutz teilnehmen. Im Sinne der besseren Verständlichkeit werden wir diesen beim Sprechen abnehmen. Direkt neben mir sitzt Herr Dr. Marco Petschulies. Er ist Apotheker und als HTA-Manager maßgeblich für die Erstellung des Dossiers verantwortlich. Mir gegenüber 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 Peter Ackermann. Ich leite die Abteilung Market Access der Onkologie bei Takeda in Deutschland.

Schon seit 2012 wurde Brentuximab Vedotin in der Behandlung des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms, kurz sALCL, angewendet und hat sich als Behandlungsstandard etabliert. Die Erfahrungen mit Brentuximab Vedotin in der Praxis bestätigen seither die hohe Wirksamkeit und die sichere Anwendung.

Heute geht es um die erneute Nutzenbewertung des Anwendungsgebiets nach Ablauf der Befristung. In Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung würden wir heute gerne auf drei Punkte näher eingehen. Punkt eins: die hochwertige Evidenz der ECHOLON-2-Studie und deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Punkt zwei: den beträchtlichen Zusatznutzen im ereignisfreien Überleben. Punkt drei: die zusätzlichen Analysen zum Gesamtüberleben, die einen Überlebensvorteil aufzeigen.

Punkt eins. Die Nutzenbewertung basiert auf der hochwertigen Evidenz der doppelblinden randomisierten, aktiv kontrollierten Doppeldummy-Parallelgruppenstudie ECHELON-2 mit Vergleich zur Kombinationschemotherapie CHOP. In der Erstbewertung zum vorliegenden Anwendungsgebiet bewertete der G-BA Brentuximab Vedotin im Vergleich zu CHOP. Er wies aber auf eine vermeintliche Unsicherheit der Studie hin, da das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation – Patienten unter 60 Jahren – nicht dem derzeit als allgemein anerkannten

Behandlungsstandard entspreche. Dies trifft aus Sicht von Takeda auf Basis der vorliegenden und auch der vom G-BA dazu vorgebrachten Evidenz nicht zu. Unserer Ansicht nach ist die Kombinationstherapie CHOP auf Grundlage der vorliegenden Evidenz ohne Einschränkung für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Auch der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen des Beratungsgesprächs sowohl CHOP als auch CHOEP als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Für einen Wirksamkeitsunterschied zwischen CHOP und CHOEP liegt keine valide Evidenz vor. In den Tragenden Gründen der Erstbewertung verwies der G-BA auf eine retrospektive Analyse, in der ein Vorteil von CHOEP gegenüber CHOP für einen Teil der Patienten hinsichtlich des Endpunkts EFS postuliert wurde. EFS wurde dabei aber unabhängig von der Bezeichnung vergleichbar mit dem Endpunkt PFS in der Studie ECHELON-2 operationalisiert, welcher vom G-BA als nicht patientenrelevant erachtet wird. Zudem bleiben unerwünschte Ereignisse durch den Zusatznutzen von Etoposid in der Bewertung der Unterschiede unberücksichtigt. In Deutschland ist CHOP ein maßgeblicher Behandlungsstandard. Es gibt keine vergleichende Evidenz zwischen CHOP und CHOEP, die einen patientenrelevanten Vorteil für CHOEP bestätigt. Eine Herabstufung der Aussagesicherheit der ECHELON-2-Studie ist somit nicht gerechtfertigt.

Punkt zwei, der beträchtliche Zusatznutzen beim Endpunkt EFS. Die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt der ECHELON-2-Studie zeigen, dass mit Brentuximab Vedotin plus CHP die Heilung des sALCL häufiger möglich ist. Der Vorteil im patientenrelevanten Endpunkt EFS, der im vorliegenden kurativen Therapieansatz das Scheitern des Heilungsversuchs bestmöglich abbildet, verfestigte sich im finalen Datenschnitt. Patienten können mit Brentuximab Vedotin ein um nahezu vier Jahre verlängertes ereignisfreies Überleben erreichen. Unter Berücksichtigung der nur selten auftretenden Spätrezidive in der Indikation und einer medianen Nachbeobachtungszeit von über vier Jahren ist dieses Ergebnis umso bemerkenswerter. Die Erhebung aller Endpunktkomponenten war, wie in der Stellungnahme dargelegt, valide und unterlag keiner Verzerrung durch Folgetherapien oder weitere Aspekte. Das Hazard Ratio beträgt 0,63 mit einem oberen Konfidenzintervall von 0,86 und begründet einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes.

Punkt drei, der Vorteil im Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen in der Gesamtbetrachtung einen überzeugenden Vorteil von Brentuximab Vedotin plus CHP. Der absolute Unterschied zwischen den Studienarmen bei der Anzahl der Todesfälle blieb seit dem letzten Datenschnitt gleich. Jeweils fünf zusätzliche Todesfälle wurden verzeichnet, und auch das Effektmaß zwischen den Armen blieb identisch. Im Dossier und in der Stellungnahme wurden weitere Analysen zum Gesamtüberleben präsentiert, um dem Umstand einer deutlich reduzierten Power durch geringere Ereigniszahlen in Subpopulationen und deren ungleiche Verteilung auf die Strata der bewertungsrelevanten sALCL-Teilpopulation und der damit einhergehenden reduzierten Aussagekraft zu begegnen.

Wir zeigen die Probleme der stratifizierten OS-Analyse auf und stellen eine Alternative mit höherer Aussagekraft vor. Zudem erörtern wir die vom IQWiG vorgeschlagene Anhebungsregel für das Signifikanzniveau an konkreten Beispielen. Die vorgelegten Analysen bestätigen den Vorteil im Gesamtüberleben und sollten in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.

In der Gesamtabwägung stehen damit der beträchtlichen Überlegenheit von Brentuximab Vedotin in der Wirksamkeit keine Nachteile in der Verträglichkeit und Lebensqualität gegenüber. CHOP stellt für die unbehandelten Patienten auf Basis der vorliegenden Evidenz einen klinischen Standard dar, der breite Anwendung in der Versorgung findet. Die Studie ECHELON-2 ist somit ohne Einschränkung geeignet, um einen Zusatznutzen für die bewertungsgegenständliche Population abzuleiten. Die Ergebnisse der ECHELON-2-Studie belegen klinisch relevante, statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wir freuen uns auf die folgende Diskussion und stehen für Ihre Fragen sehr gerne zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ackermann, für diese Einführung. – Ich frage noch einmal in die Runde: Herr Professor Reimer, sind Sie mittlerweile zugeschaltet? – Nein, keine Rückmeldung. Dann geht meine Frage an die Kliniker an Herrn Professor Wörmann. Wir haben gerade die Einführung von Herrn Ackermann gehört. Herr Professor Wörmann, wie beurteilen Sie die Nachhaltigkeit der mit der Kombination aus Brentuximab Vedotin und CHP erzielten Behandlungsergebnisse auch im Vergleich zum CHOP-Therapie-Regime? Ist es in der Tat so, dass CHOP die alternative Therapie darstellt? Herr Ackermann hatte darauf rekurriert, während wir in der Dossierbewertung noch Fragezeichen gesetzt hatten. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank. – Die Geschichte über CHOP vs. CHOEP ist in Deutschland gut 20 Jahre alt. Es gab die Idee, dass man das 1975 etablierte CHOP optimieren könnte. Es gab unendlich viele Diskussionen. Das Intensivste, was dann war, war die Kombination mit sieben Arzneimitteln. Letztlich ist in Deutschland in Studien insgesamt bei aggressivem Lymphom CHOP gegen CHOEP verglichen worden. Nicht in einer randomisierten, sondern in einer retrospektiven Analyse ist 2010 publiziert worden, dass die Therapie mit CHOEP im ereignisfreien Überleben dem CHOP deutlich überlegen war. Mangels großer randomisierter Studien, was in einem einzelnen Land fast nicht möglich gewesen wäre, hat sich daraufhin in Deutschland für die jüngeren Patienten CHOEP etabliert und für die älteren – wegen der Toxizität, die nicht zugemutet werden sollte – CHOP. Das war das, was wir bei der letzten Anhörung hier intensiv diskutiert hatten. Wir haben gesagt: Ja, CHOP ist ein Standard. Ich glaube, dieses Wording kann ich von dem aufgreifen, was in der Einführung gesagt wurde. Man kann aber nicht sagen, dass es der alleinige Standard in Deutschland ist. Der Punkt dabei ist: Da das ereignisfreie Überleben durch CHOEP besser war und bei jüngeren Patienten zumutbar ist, hat sich das etabliert. In dem, was wir als neuen Standard etabliert und in Onkopedia publiziert haben, haben wir ein „oder“ eingeführt. CHOP ist bei uns kein Standard mehr. Das ist entweder CHOEP oder CHP plus Brentuximab Vedotin. Da wirken die Ergebnisse etwa gleich. Das heißt trotzdem, wenn wir das von uns aus miteinander vergleichen würden, dann würden wir nach wie vor nicht sagen, dass es sich ausschließlich bei CHOP um eine mögliche Vergleichstherapie handelt. Wir müssen CHOEP zumindest im Versorgungskontext als solches berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann würde ich das so im Raum stehen lassen und fragen: Gibt es dazu Anmerkungen? – Herr Petschulies, bitte.

**Herr Dr. Petschulies (Takeda):** Vielen Dank. – Wir stellen gar nicht in Abrede, dass CHOEP einen Stellenwert in der Versorgung in Deutschland hat. Uns geht es vielmehr darum, aufzuzeigen, dass, basierend auf der vorliegenden Evidenz, die nicht sehr hochwertig ist, es keine Unterschiede zwischen CHOP und CHOEP gibt, die für eine Bevorzugung der einen oder anderen Therapie im Rahmen der Nutzenbewertung sprechen. Im Nutzenbewertungsdossier haben wir detailliert dazu ausgeführt, warum die Kritik des G-BA aus dem Erstverfahren zur Verwendung von CHOP als Komparator eben nicht sachgerecht ist. Vielleicht noch ein paar Punkte dazu. Wie von Herrn Wörmann gerade angesprochen wird in den Tragenden Gründen auf die Publikation von Schmidt et al. von 2010 verwiesen. Darin wird ein Vorteil von CHOEP gegenüber CHOP hinsichtlich des Endpunkts EFS konstatiert. Allerdings entspricht dies einer, wie es in der Studie verwendet wurde, wie Herr Ackermann schon ausgeführt hat, weitestgehenden Operationalisierung von PFS, wie wir sie in der ECHELON-2-Studie gewählt hatten. Dieser Endpunkt wurde vom G-BA als nicht patientenrelevant erachtet, trotz des beträchtlichen Vorteils, den wir für Brentuximab Vedotin gezeigt haben. Es gibt unserer Auffassung nach keine Unterschiede zwischen CHOP und CHOEP bei patientenrelevanten Endpunkten.

Außerdem blieben in der Publikation von Schmidt et al. die unerwünschten Ereignisse völlig unberücksichtigt. Die waren gar nicht Teil der Auswertung. Das ist insbesondere deswegen relevant, weil mit Etoposid eine beträchtliche Toxizität assoziiert ist, Myelosuppressionen, auch Sekundärneoplasien. Zuletzt wurden auch nur für Teile der untersuchten PTCL-Population die EFS-Vorteile gezeigt. Es ist auch nicht korrekt, zu sagen, dass CHOP für den größeren Teil der Studienpatienten nicht den evidenzbasierten Behandlungsstandard abbildet, ganz im Gegenteil. Nur 35 bzw. 32 Prozent der sALCL-Patienten in der ECHELON-2-Studie waren unter 60 Jahre alt und hatten keinen erhöhten LDH-Wert zur Baseline, und nur 30 bzw. 32 Prozent waren ALK-positiv. Das sind genau die beiden Teilpopulationen, für die es den EFS-Vorteil gab. Es ist also nicht die Mehrheit. An der ECHELON-2-Studie waren renommierte deutsche Zentren beteiligt, für die die Behandlung mit CHOP offensichtlich kein Hindernis darstellt.

Zusammenfassend gibt es also keine geeignete Grundlage für die Kritik am Studienkomparator. Die hochwertige Evidenz von Brentuximab gegenüber CHOP sollte unserer Meinung nach ohne Einschränkung berücksichtigt werden.

Abschließend hätte ich noch eine Ergänzung zur Onkopedia-Leitlinie, die Herr Wörmann zitiert hat. Ich möchte auf eine Fußnote hinweisen, die zu dem Diagramm der Erstlinientherapie enthalten ist, in der steht, dass für Patienten, für die eine autologe Stammzelltherapie geeignet ist, Brentuximab Vedotin plus CHP den Standard darstellt, auch wenn in dem Schaubild Brentuximab neben CHOEP steht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich empfinde es als eine große Ehre, dass die von mir selbst erarbeitete Graphik einschließlich der Fußnoten von Fremden zitiert wird, und freue mich, dass Sie das auswendig gelernt haben. Die Diskussion, die wir dabei haben, ist: Wir müssen sehr vorsichtig sein, dass nicht seitens der pharmazeutischen Industrie ein unterwertiger Arm genutzt wird, um eine neue Therapie positiv darzustellen. Dasselbe haben wir schon beim Hodgkin-Lymphom diskutiert, als die Vergleichstherapie nicht via BEACOPPeskaliert war. Das ist ein kritischer Punkt. Ja, ich sehe natürlich Ihren Punkt, dass die CHOEP-Standardtherapie für uns nicht auf einer randomisierten Studie beruht. Trotzdem ist bei dieser kleinen Gruppe von Patienten alles zu tun, damit die Patienten zum Beispiel in eine transplantable Situation hineinkommen. Da ist EFS ein valider Punkt, den wir hier öfters intensiv dargestellt haben. Ich verstehe, dass Sie sich für die CHOP-Therapie intensiv einsetzen müssen. Aber so, wie wir es jetzt formuliert haben, halten wir CHOEP oder CHP plus Brentuximab zurzeit nebeneinanderstehend als möglichen Standard. Es fehlt allerdings der Vergleich. Deswegen können wir nicht behaupten, dass Brentuximab Vedotin in dieser Kombination einen Vorteil gegenüber CHOEP hätte.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Eine ergänzende Frage dazu: Nach welchen Kriterien entscheiden Sie, welches der Regime zum Einsatz kommt?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es geht vor allem nach dem Alter. Bei den jüngeren Patienten, bei denen wir auch bei einer Neutropenie, Etoposid-induziert, mit weniger Nebenwirkungen rechnen würden als bei älteren, würden wir Etoposid eher einsetzen. Vielleicht sollte ich noch dazusagen – vorhin wurde darauf hingewiesen, dass Etoposid eine Sekundärmalignominduktionsrate hätte –: Ja, aber die ist auf keinen Fall höher als die durch Anthracycline, die hierbei als Standard gelten. Von daher ist es ganz schwer voneinander zu trennen, weil sie dieselbe Art von sekundärer Neoplasie machen.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Wie definieren Sie „jüngere Patienten“? Eher unter 60 oder eher unter 65?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die alte Statistik war: Jünger ist immer das Alter des Vortragenden plus 10 Jahre. Das passt inzwischen nicht mehr so gut. Wir gehen nach dem Allgemeinzustand vor – das wissen Sie besser als ich, Frau Holtkamp –, wir gehen auf keinen Fall nach dem kalendarischen Alter vor, sondern immer nach dem biologischen Alter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bei mir wäre dann CHOP angesagt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir würden uns bei Ihnen sehr viel Mühe geben. Wahrscheinlich würden wir es sehr individualisiert entscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, Ihre Frage ist beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Danke!)

Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Methodik an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten sowohl in Ihrer schriftlichen Stellungnahme als auch in Ihrem mündlichen Vortrag darauf hingewiesen, dass die ursprünglich geplante stratifizierte Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben hoch verzerrt – wie Sie in der schriftlichen Stellungnahme schreiben – und nur bedingt geeignet sei. Diesen Schluss haben Sie erst jetzt getroffen, soweit ich informiert bin. In der ursprünglichen Nutzenbewertung hatten Sie nur die stratifizierte Analyse dargestellt. Das Problem, das Sie jetzt darstellen, dass weniger Ereignisse eingetreten seien, hatte sich mit der neuen Analyse eher verbessert. Meine Frage ist, warum Sie erst jetzt die Probleme der stratifizierten Analyse erkannt haben oder in den Vordergrund stellen und jetzt zumindest zum Teil eine andere Analyse als Bestätigungsanalyse gewählt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. – Zur Antwort hat sich Herr Dr. Hahn gemeldet.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Das Grundproblem der Analyse ist nicht so sehr die Verzerrung in dem Sinne, sondern vor allem die geringe Power dieser Analyse. Sie wissen, dass die Studie grundsätzlich für den Endpunkt PFS geplant wurde, der hier eher so wie EFS operationalisiert war, und das für eine größere Studienpopulation als die, die letztendlich bewertungsrelevant ist, sodass die Power für das Gesamtüberleben von vornherein schon reduziert war. Grundsätzlich geht man in solchen Studien von einer Power von mindestens 80 Prozent aus. Das heißt, die Power war allein dadurch schon deutlich reduziert, dass die Studie nicht für den Endpunkt OS gepowert war. Zusätzlich hatten wir das Problem, dass wir eine Teilpopulation der Studienpopulation bewertet haben, dass aus diesem Grunde noch einmal eine Powerreduzierung eingetreten ist. Diese hat jedoch offensichtlich in der vorhergehenden Bewertung ausgereicht, um einen signifikanten Effekt zu zeigen.

Ich möchte darauf eingehen, was die Power als solche ist. Die Power ist die Wahrscheinlichkeit, einen vorhandenen Effekt in der Indikation durch die Stichprobe, die in der Studie betrachtet wird, nachweisen zu können. Die Power war im vorliegenden Fall bei der stratifizierten Analyse im aktuellen Datenschnitt weniger als 50 Prozent. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, einen vorliegenden Effekt durch die Analyse, durch die Studie zu detektieren, war geringer als letztlich ein Münzwurf. Aus diesem Grunde haben wir uns die adjustierte Analyse angeschaut, die eine Power von etwas über 50 Prozent aufwies und ausreichte, um einen Effekt nachzuweisen. Ich will darauf hinweisen, dass die adjustierte Analyse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent weiterarbeitet. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, einen Effekt fälschlicherweise zu detektieren, war nicht höher als in der stratifizierten Analyse auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hahn. – Sind Sie damit zufrieden, Herr Blindzellner?

**Herr Blindzellner:** Ich nehme mit: Es gibt jetzt mehr Ereignisse, also eine höhere Power in der aktuellen Analyse. Der wesentliche Unterschied zwischen dem alten Dossier und dem neuen Dossier ist, dass es jetzt in der ursprünglich geplanten Analyse nicht mehr signifikant war. Habe ich das richtig verstanden?

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

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Nicht ganz. Der relative Effekt ist leicht geringer geworden. Der relative Effekt ist in der stratifizierten Analyse von einem Hazard Ratio von 0,65 auf 0,66 gestiegen, wenn ich mich richtig daran erinnere. Auf jeden Fall ist es so, dass die adjustierte Analyse ein Hazard Ratio von 0,65 hat, die stratifizierte von 0,66. Im letzten Dossier war es 0,64; ich weiß es nicht mehr genau. Im Prinzip ist das Niveau des Hazard Ratio gleich geblieben. Wir waren damals schon am Level 50 Prozent Power. 50 Prozent Power heißt, dass Sie reale Effekte nur in jeder zweiten Studie entdecken. Das ist eine Sache, da muss man sich entscheiden, ob man hinnehmen möchte, dass man einen realen Effekt mit einer derart hohen Wahrscheinlichkeit übersehen möchte, oder nicht. Eine Ethikkommission würde eine Studie, die im primären Endpunkt mit 50 Prozent gepowert ist, nicht akzeptieren. Da ist das Minimum 80 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner?

(Herr Blindzellner: Passt!)

– Danke schön. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage zur Methodik, die sich auch auf das OS bezieht. Sie haben neben der adjustierten Cox-Regressions-Analyse, die Sie nachgereicht haben, sich mit der Anhebungsregel des IQWiG für die Übertragung eines Effekts von der Gesamtpopulation peripheres T-Zell-Lymphom auf die Teilpopulation ALCL auseinandergesetzt. Da ist anders als bei dem, was Sie eben diskutiert haben, tatsächlich erst jetzt mit dieser Bewertung die Bedingung erfüllt, dass in der Teilpopulation der Effekt nicht signifikant ist. Sonst könnte man den nicht anwenden. Das ist eine andere Situation als das, was Sie eben mit Herrn Blindzellner diskutiert haben. Hier würde ich um Folgendes bitten: ob Sie ausführen könnten, inwiefern die Voraussetzungen, die das IQWiG in seinem Paper auf Seite 16 ausführt, im Einzelfall gegeben sind, und zum anderen – das ist wichtig –, ob Sie geprüft haben, ob die Anwendungsregel auch für andere relevante Endpunkte anzuwenden wäre. Denn es gäbe ein Problem, wenn wir die nur für das OS anwenden würden, aber zum Beispiel bei der Safety nicht. Vielleicht würde sich mit Anwendung der Regel, wenn überhaupt die Voraussetzungen gegeben sind – dazu kann ich jetzt nichts sagen –, ein Nachteil zeigen, wenn man auf das Signifikanzniveau von 15 geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Ich sehe, die Frage wird von Herrn Hahn beantwortet. Herr Hahn, bitte.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Vielen Dank für die Nachfrage. – Das IQWiG definiert in seinem Whitepaper fünf Schritte für diesen Algorithmus. Es wird verlangt, dass in der Zielpopulation, die wir hier haben, ein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau von 0,05 nicht vorliegt. Hier hatten wir einen p-Wert von knapp über 0,05. Im nächsten Schritt, falls das so ist, falls der Effekt nicht signifikant ist, würde man in Schritt 2 wechseln und schauen, ob dieser Effekt, in diesem Fall der Endpunkt Gesamtüberleben, in der Studienpopulation statistisch signifikant ist. Nur dann, wenn das gilt, würde man zu Schritt 3 gehen und schauen, ob die Effekte in der Zielpopulation und in der Nichtzielpopulation dieselbe Effektrichtung aufweisen. Falls das richtig ist, würde man zunächst in Schritt 4 testen, ob es eine Interaktion zwischen Zielpopulation und Nichtzielpopulation gibt. Wenn diese nicht vorliegt, das heißt, wenn man keine Interaktion zwischen Zielpopulation und Nichtzielpopulation sieht, würde man in Schritt 5 überprüfen, ob der Effekt in der Zielpopulation, beispielsweise das Gesamtüberleben, signifikant ist mit erhöhtem Signifikanzniveau 0,15.

In unserem Fall ist es beim Gesamtüberleben so, dass wir Schritt 1 für den p-Wert 0,053 hatten; es war nicht signifikant. In der Studienpopulation lag eine Signifikanz vor, Schritt 2, 0,049. Im dritten Schritt müsste man schauen, ob die Effekte gleichgerichtet sind. Das sind sie. In unserer Zielpopulation lag das Hazard Ratio bei 0,66, in der Nichtzielpopulation bei 0,76. Ich möchte kurz anmerken, dass Sie sehen, dass der signifikante Effekt in der Studienpopulation durch die Zielpopulation getrieben ist. In Schritt 4 überprüft man seinen Interaktionseffekt. Er lag nicht vor, er lag deutlich über 0,05. Somit wiederholt man im fünften Schritt im Prinzip den Test virtuell. Das Signifikanzlevel ist nicht mehr 0,05, sondern 0,15. Dann ist klar: Der p-Wert von 0,053 deutet signifikant zum neuen Signifikanzlevel von 0,15.

Letzten Endes ist es so, dass die Anhebungsregel so argumentiert, dass man den Gesamteffekt, die Signifikanz in der Studienpopulation auf die Teilpopulation, die bewertungsrelevant ist, herunterbrechen kann, wenn es keine Interaktion zwischen Zielpopulation und Nichtzielpopulation gibt und die Effekte gleichgerichtet sind.

Wir haben – um zur zweiten Frage zu kommen – diese Anhebungsregel dahin gehend überprüft, ob sie für andere Endpunkte in der Studie anwendbar ist. Wir haben das in der Stellungnahme auch für die Subgruppe der Komplettremission zu EoT, zum Ende der Behandlung, präsentiert. Dort war im Prinzip der Algorithmus genauso durchführbar, wie gerade für das Gesamtüberleben skizziert, also Schritt 1 bis Schritt 5, der p-Wert ursprünglich von 0,12, im Schritt 5 ebenfalls signifikant auf Signifikanzlevel 0,15. Ich habe diese schrittweise Durchführung der Endpunktüberprüfung für alle Endpunkte der Tabelle 32 der Nutzenbewertung vorliegen. Ich bin gern bereit, sie nachzureichen.

Wir haben weiterhin, wie gesagt, alle Endpunkte der Tabelle 32 der Nutzenbewertung – das sind alle nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte – durchgeführt. Folgende Punkte: Entweder war es so, dass wir beispielsweise ein ereignisfreies Überleben gemäß Prüfpersonal hatten – dort war der p-Wert deutlich unter 0,05 –, das führt dazu, dass in Schritt 1 die Testprozedur abgebrochen wird, weil wir schon signifikant sind, die Power 50 ausreicht. Bei einem anderen Endpunkt, dem rezidivfreien Überleben, hat man einen p-Wert von 0,75. Das ist deutlich nicht signifikant. Würde man diese Schritte durchführen, würde man im Schritt 5, wenn man diesen Test noch einmal bewertet, spätestens zum Signifikanzniveau 0,15 scheitern, weil der p-Wert 0,75 höher ist als 0,15 und somit eine Nichtsignifikanz vorliegen würde.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben wir diese Überprüfung auch durchgeführt. Dort war es so, dass wir teilweise signifikante Effekte hatten, die in der Nutzenbewertung auch als signifikant aufgeführt sind, aber die Endpunkte, also Bewertung über Hedges' g, den Effektschätzer, nicht als klinisch relevant eingestuft wurde. Dies ist auch dann der Fall, wenn wir die Signifikanz im ersten Schritt knapp verfehlen. Dann ist es so, wenn wir das Hedges' g, korrespondierend zum erhöhten p-Wert von 0,15, also 0,85-Konfidenzintervall, bewerten würden, hätten wir gemäß Hedges' g keine klinische Relevanz, sodass selbst eine Signifikanz auf Basis der Anhebungsregel hier keine klinische Relevanz hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hahn. Mir wurde gerade signalisiert, dass man herzlich darum bittet, dass Sie die Auswertungen auf der Basis Tabelle 32 und die einzelnen Endpunkte mit der Anhebungsregel möglichst schnell einreichen. Das ist, glaube ich, wichtig. – Frau Müller, eine Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ganz kurz ein Wort zur Safety – ich habe das nicht gehört, vielleicht habe ich es auch überhört –, auch wenn Sie es nachreichen: Haben Sie es für die Safety auch geprüft? Denn das ist für uns das Relevanteste. CR ist nicht so relevant, rezidivfreies Überleben auch nicht.

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

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Für die Safety haben wir es auch geprüft, für alle Endpunkte, die in Tabelle 32 aufgeführt sind, das heißt Therapieabbruch aufgrund von UE. Hier war grenzwertige Signifikanz vorhanden, der p-Wert war 0,05 oder knapp über 0,05. Es wäre der Fall gewesen, dass wir hier die Anhebungsregel weiter prüfen müssten. Dann sind wir in den Schritt 2 gegangen. Dort war der p-Wert in der Studienpopulation aber 1. Das bedeutet, es gibt keine Signifikanz. Nach Algorithmus der Testprozedur stoppt man demzufolge, weil es eine notwendige Voraussetzung für die Anwendung der Anhebungsregel ist, dass der Endpunkt in der Studienpopulation signifikant ist.

**Frau Dr. Müller:** Danke, das wollte ich wissen. Aber Sie reichen es nach, damit die Fachleute sich das ansehen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann sehen wir es schwarz auf weiß. – Herr Lorenz von der FB Med zur Anhebungsregel.

**Herr Lorenz:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Anhebungsregel. Die haben Sie auch bei dem Endpunkt vollständige Remission bei Patienten mit B-Symptomatik angewendet. Sie haben ausführlich dargelegt, dass Sie all die Schritte angewendet haben. Aus der Stellungnahme ist bisher nicht klar geworden, ob auch die Effektrichtung in der Ziel- und Nichtzielpopulation bei diesem Endpunkt in dieselbe Richtung zeigt. Es wäre wichtig, wenn Sie etwas nachreichen, dass Sie auch das nachreichen, damit wir es prüfen können. Es war in der Stellungnahme nicht enthalten.

Die zweite Nachfrage. Bei der Anwendung der Anhebungsregel ist es so, dass es nur auf die Patienten mit B-Symptomatik abzielt. Das heißt, die Nichtzielpopulation ist definiert als Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, die kein sALCL haben. Dementsprechend wird die Studienpopulation generell als Patienten mit B-Symptomatik zur Baseline und PTCL, also die gesamte Studienpopulation, definiert. Aber alle Patienten ohne B-Symptomatik zur Baseline werden in dieser Analyse ignoriert. Jetzt meine Nachfrage, ob Sie die Rationale dafür darlegen können. Denn im Prinzip schließen Sie einen Großteil der Studienpopulation nicht ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hahn dazu.

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Komplettremission für Patienten mit B-Symptomen zur Baseline ist durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft worden. Wir hatten die Komplettremission für die gesamte Zielpopulation dargestellt. Aber da ist es so, dass für die Patienten ohne B-Symptome zur Baseline eine Komplettremission als nicht patientenrelevant eingestuft ist. Hier haben wir dem G-BA folgend die Einteilung vorgenommen, wie es der G-BA als patientenrelevant eingestuft hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hahn. – Herr Lorenz.

**Herr Lorenz:** Diese Argumentation kann ich nachvollziehen. Gibt es Ihrer Meinung nach irgendwelche Effektmodifikationen, die diese Population unterscheiden könnten?

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

**Herr Dr. Hahn (Takeda):** Es ist aus meiner Sicht theoretisch denkbar, dass es sie gibt. Es ist aber in dem Sinne irrelevant, weil es letzten Endes nur um die Patientenrelevanz des Effektes geht. Es kann sein, dass Patienten, die keine B-Symptome zur Baseline hatten, einen anderen Effekt haben als Patienten mit B-Symptomen zur Baseline. Aber im Falle einer Effektmodifikation würden Sie sagen, nur für die Patienten mit B-Symptomen zur Baseline ist das patientenrelevant, und ohne Effektmodifikation stimmt das ja auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hahn. – Herr Lorenz, sind Sie zufrieden?

(Herr Lorenz: Ja, vielen Dank, so weit zufrieden!)

– Danke schön. – Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Ich habe eine klinische Frage in diesem Kontext an Herrn Wörmann. Es geht jetzt auf der einen Seite um Patienten mit sALCL, die in der Zulassungspopulation sind, und auf der anderen Seite um die anderen PTCL-Entitäten. Das war einmal eine PTCL-NOS, also Not Otherwise Specified, das AITL, das ATLL und das EATL, die in die Studie eingeschlossen wurden. Meine Frage an Sie wäre, inwieweit es sich dabei um klinisch und prognostisch homogene Gruppen handelt. Oder sind die aus klinischer Sicht eher als heterogen zu betrachten? – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde die Gelegenheit nutzen, Herrn Reimer, der inzwischen da ist, einzubeziehen. Das ist sein Baby seit 20 Jahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Reimer, wir begrüßen Sie herzlich.

**Herr Prof. Dr. Reimer (DGHO):** Herzlichen Dank. – Ich entschuldige mich für die Verspätung. Klinik ist immer eine gute Ausrede. Ich bitte trotzdem um Nachsicht. – Die Frage, ob es sich bei den eben genannten Entitäten um einheitliche Entitäten handelt, kann man dahin gehend beantworten, dass sie zumindest prognostisch ohne wesentlichen Unterschied sind. Es ist eines der hier vermutlich schon angesprochenen Probleme bei dem peripheren T-Zell-Lymphom, dass wir einerseits eine große Gruppe an eigentlich pathologisch heterogenen Erkrankungen haben, prognostisch mit Ausnahme des ALK-positiven ALCL, aber eine sehr schlechte Prognose haben. Das unterscheidet sich bei AITL und PTCL-NOS und ALK-negativem ALCL zumindest so wenig voneinander, dass die generellen Therapiekriterien in der Erstlinientherapie nicht voneinander abweichen.

Patienten mit adultem T-Zell-Lymphom, mit T-Zell-Leukämie, die Sie eben nannten, bilden eine derartig rare Untergruppe, dass man die aus dem Gesamtkonstrukt eliminieren müsste, es sei denn, man würde darüber reden, dass man die CD-30-Therapie in der Erstlinie für generell alle Krankheiten, die irgendwie CD-30-positiv sind, öffnet, wie es offenbar die FDA gemacht hat. Zurück zur Frage: Die Prognose ist gleichermaßen schlecht, obwohl sie sich histopathologisch und auch teilweise von den klinischen Primärmanifestationen her unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Blindzellner, zufrieden?

(Herr Blindzellner: Danke!)

Frau Müller, eine Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Was Herr Blindzellner eben angesprochen hat und was Herr Reimer beantwortet hat, dass die prognostisch nicht wesentlich unterschiedlich wären oder sich nur geringfügig unterscheiden, das wird bei der IQWiG-Methodik im Rahmen des Interaktionstests für einen bestimmten Endpunkt datenbasiert untersucht. Das geht in die gleiche Richtung.

Ich habe eine Frage an die Kliniker zum Therapiealgorithmus. Da wurde in der Erstlinie Brentuximab Vedotin plus CHP empfohlen und in der Secondline Brentuximab-Vedotin-Monotherapie. Jetzt meine Frage – ich glaube, ich habe sie das letzte Mal schon gestellt, aber vielleicht beantwortet sich das jetzt anders –: Wie ist der Stellenwert von Brentuximab Vedotin in der Therapiekaskade? Sehen Sie den Stellenwert eher in der Erst- oder eher in der Zweitlinientherapie? Damit verbunden die Frage: Käme eventuell eine Retherapie infrage? Oder entfällt die Möglichkeit, Brentuximab Vedotin in der Zweitlinie zu geben, wenn man es bereits in der Erstlinie eingesetzt hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Reimer.

**Herr Prof. Dr. Reimer (DGHO):** Es ist der Historie geschuldet, dass wir das Brentuximab in der Monotherapie zugelassen haben, als über die Firstline-Therapie noch keine Rede war. Somit

haben wir kaum Daten darüber, ob eine Reexposition sinnvoll ist. Ich vermute, dass es kein besonders schlaues Vorgehen darstellt, insbesondere wenn man bedenkt, dass die Monotherapie deutlich wirkungsschwächer ist als die Kombinationstherapie. Das heißt, wenn ein Patient mit der Kombinationstherapie Antikörperkonjugat und Chemotherapie refraktär ist und im Rezidiv eine Monotherapie bekommt, ist das nicht besonders schlüssig. Ich könnte mir vorstellen, dass man die Leitlinie dahin gehend spezifiziert, dass man sagt, die Brentuximab-Monotherapie wäre für die Patienten geeignet, die in der Erstlinientherapie kein brentuximabbasiertes Kombinationsprotokoll bekommen haben oder die eine längere Zeit – „lang“ ist bei diesen Krankheiten natürlich relativ, in der Regel eher kurz – von der Primärtherapie profitiert haben. Dann könnte man sich sehr wohl vorstellen, dass eine nochmalige Therapie mit dem Brentuximab sinnvoll ist.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich nicht. Ich glaube, der Punkt ist schon adressiert worden. Der Punkt wurde wie vorhin diskutiert. Grundsätzlich macht eine Retherapie bei einigen Patienten Sinn. Aber es gibt auch Patienten, wo man mit CHOEP anfängt. Dann passt nach dem Algorithmus Brentuximab Vedotin in die Rezidivtherapie hinein. Insofern haben wir beides aufgeführt.

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

**Herr Dr. Petschulies (Takeda):** Ich wollte das nochmals unterstützen. In der ECHELON-2-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Wiederbehandlung mit Adcetris nicht systematisch untersucht. Es gibt eine Publikation, darauf basierend, mit relativ positiven Ergebnissen, knapp 50 Prozent Ansprechrate, aber basierend auf sehr geringen Fallzahlen. Wir denken nicht, dass wir hierzu schon eine valide Aussage treffen können. Da wären weitere Erhebungen notwendig. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Petschulies. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Wir hatten letztes Mal relativ intensiv über den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation diskutiert. Das ist an und für sich Standard in der Erstlinie. Ich hatte mitgenommen, nach dem neuen Schema ist es noch nicht klar. Jedenfalls gab es die Evidenz vor einem Jahr noch nicht hier. Gibt es neuere Daten, bzw. ist die Frage nicht mehr so relevant, weil das neue Schema tendenziell eher bei den biologisch schwächeren Patienten eingesetzt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte beginnen, Herr Reimer oder Herr Wörmann? – Herr Professor Reimer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Reimer (DGHO):** Die Situation hat sich nicht geändert. Das liegt in erster Linie daran, dass es bislang keine randomisierte Studie gibt, die die autologe Transplantation vs. einer Nichttransplantation vergleicht. Die einzige Studie, die randomisiert geprüft hat – es gab einen vernünftigen, aber auch vorzeitigen Abbruch –, war die von Deutschland ausgehende und mit den Franzosen gemeinsam durchgeführte Studie, die autolog vs. allogene gezeigt hat. Sie sollte eigentlich den autologen Arm als akzeptierten Standard sehen. Es hatte sich keine Verbesserung mit einer Fremdspondertransplantation in der ersten Linie gezeigt. Es wird überwiegend international akzeptiert, dass die Patienten, die auf eine wie auch immer geartete Firstline-Therapie, ob CHOP, mit oder ohne Brentuximab, oder CHOEP, gut ansprechen, eine konsolidierende Hochdosistherapie erhalten sollten, weil es in den prospektiven einarmigen Studien Daten gibt, die es aussichtsreich erscheinen lassen, dass für diese Patienten das Gesamtüberleben zunimmt. Die Krankheitskontrolle verbesserte sich. Ich glaube nicht, dass man die Daten der ECHELON-2-Studie dahin gehend sehen kann, dass sie für oder gegen eine autologe Transplantation sprechen. Vielmehr ist in der Studie völlig offengelassen worden, was damit passiert. Das weitere Konzept nach Ansprechen war im Zentrum offengehalten. Wenn ich mich richtig erinnere, war es sogar so, dass tendenziell die autolog transplantierten Patienten etwas besser gelaufen sind als die nicht transplantierten.

Aber da mag beides dabei sein. Letztlich bleibt es auch bei dieser Erstlinientherapie, insbesondere da sie nicht das CHOEP herausgefordert hat – ich habe gehört, dass das hier initial diskutiert wurde, von Herrn Wörmann angesprochen wurde –, auch nach den Ergebnissen der ECHELON-2-Studie dabei, dass man trotzdem die Patienten, sofern sie fit genug sind und ansprechen, einer autologen Stammzelltransplantation und vorhergehender Hochdosistherapie unterzieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Reimer. – Ergänzungen, Herr Wörmann? – Herr Wörmann signalisiert, dass nein. Weitere Fragen? – Ich sehe von den Bänken, dass nein. PatV? – Frau Holtkamp?

(Frau Dr. Holtkamp: Nein, danke, meine Fragen sind beantwortet!)

Frau Müller hat sich gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Eine letzte Frage an die Kliniker. In der Studie hat sich ein deutlicher EFS-Vorteil gezeigt, Event Free Survival, den wir auch in der letzten Bewertung akzeptiert hatten. Wie bewerten Sie da den Vorteil in diesem Endpunkt vor dem Hintergrund der bekannten kurativen Therapiesituation?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Keiner. Dann fangen wir mit Herrn Wörmann an.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei den Patienten mit kurativem Anspruch haben wir Event Free Survival, wie wir es zuletzt mit Ihnen bei der akuten Leukämie diskutiert haben, als relevanten Endpunkt, weil es ein patientenrelevanter umfassender Endpunkt ist. Da sind Rezidiv und Tod als Ereignis enthalten. Ich glaube, Event Free Survival ist bei diesen schlecht prognostischen, mit aggressiven Therapien behandelten Patienten ein valider Endpunkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Reimer.

**Herr Prof. Dr. Reimer (DGHO):** Ich kann das unterstützen, was Herr Wörmann sagt: dass das Event Free Survival erster primärer Endpunkt in der eben zitierten Studie autolog vs. allogene war, auch da war das Event Free Survival der auch international akzeptierte primäre Endpunkt. Trotzdem zwickt es einen Kliniker ein bisschen – das muss ich fairerweise sagen –, weil man eigentlich einen Überlebensvorteil haben möchte. Es wäre schön, den nicht aus dem Auge zu verlieren. Aber Event Free Survival ist ein akzeptabler Punkt, zumal das Überleben dort integriert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Reimer. – Frau Müller, Ihre Frage ist damit beantwortet?

(Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank!)

Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, die letzten 50 Minuten zusammenzufassen. Ich sehe, Herr Ackermann nimmt die medizinische Maske ab, um sich sprechbereit zu machen. Das möge er hiermit tun. Herr Ackermann, bitte.

**Herr Ackermann (Takeda):** Vielen Dank. – Ich fasse die bisherige Diskussion zusammen. Zuerst haben wir über die Frage des aktuellen Behandlungsstandards diskutiert. Wir haben gehört, dass sich Brentuximab Vedotin sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie als Behandlungsstandard etabliert hat und auch von den Leitlinien empfohlen wird. Takeda hat ausgeführt, warum aus unserer Sicht eine Herabstufung aufgrund der Wahl von CHOP als Studienkomparator nicht gerechtfertigt ist. Die Evidenzlage zu den konventionellen Chemotherapien CHOEP und CHOP lässt diese nicht zu. Beide Therapien sind für die Nutzenbewertung gleichermaßen geeignet und zweckmäßig. Die ECHELON-2-Studie ist aus Sicht von Takeda damit zur Ableitung eines Zusatznutzens für alle von der Studie umfassten Patienten uneingeschränkt geeignet.

Wir haben über den Gesamtüberlebensvorteil im finalen Datenschnitt gesprochen. Takeda hat versucht, die Probleme der geringen Ereigniszahlen aufzuzeigen und den Einfluss auf die Ergebnisse der Teilpopulation zu erörtern. Da die statistischen Planungen für die Gesamtpopulation erfolgten, ist eine Erhöhung der Power für die Auswertung der sALCL-Population statistisch notwendig. Die Anwendung der diskutierten und in der Stellungnahme auch präsentierten Anhebungsregel verdeutlicht diesen Vorteil. Aus Sicht von Takeda liegt ein relevanter Vorteil im Gesamtüberleben vor, der auch in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.

Durch die neue Kombinationstherapie von Brentuximab profitieren seit letztem Jahr unbehandelte sALCL-Patienten von einer zielgerichteten und wirksamen Therapieoption. Der finale Datenschnitt und die neuen Analysen zeigen weiterhin einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben, im ereignisfreien Überleben und auch im nachhaltigen Komplettansprechen. Dabei grenzt sich die Kombinationstherapie von bestehenden Therapieoptionen deutlich ab. Gegenüber konventionellen Chemotherapien bietet Brentuximab Vedotin eine konsistent überlegene Wirksamkeit, die nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und Sicherheit einhergeht, und verbessert darüber hinaus die Heilungschancen von Patienten mit sALCL deutlich.

Durch die heutige Diskussion und die zusätzlich gelieferten Daten hoffen wir alle vorgetragenen Kritikpunkte einschließlich der Anmerkungen zur Anhebungsregel adressiert und ausgeräumt zu haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Ackermann, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion in den letzten 50 Minuten beteiligt haben. Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Reimer und Herrn Professor Dr. Wörmann. Herr Wörmann hat uns den ganzen Tag begleitet. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich wägen und in unsere Entscheidung einbeziehen.

Damit schließe ich die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 16:55 Uhr