

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Ibrutinib (D-911)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 5. Juni 2023

von 12:00 Uhr bis 13:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag)**:

Herr Dr. Sindern
Frau Nejad-Asgari
Herr Brand-Weiner
Frau Theisen

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene)**:

Frau Dr. Hülsmans
Frau Menacher

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie)**:

Frau Dr. Lehmann
Herr Dr. Klee

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Frau Dr. Bocuk
Frau Dr. Khageh Hosseini

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. Eichhorst
Herr Prof. Dr. Wendtner
Herr Prof. Dr. Schetelig

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Spehn
Herr Prof. Dr. Wiedemann

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind wieder an unserem Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Ibrutinib. Das neue Anwendungsgebiet ist die Behandlung nicht vorbehandelter CLL. Basis der heutigen Anhörung sind das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier und die Dossierbewertung des IQWiG vom 24. April dieses Jahres, zu der zum einen selbstverständlich der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH Stellung genommen hat; zum anderen haben Lilly, BeiGene Germany, AbbVie Deutschland, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller dazu Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Sindern, Frau Nejad-Asgari, Herr Brand-Weiner und Frau Theisen zugeschaltet. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann zugeschaltet; Frau Professor Dr. Eichhorst für die DGHO wird zunächst mit einem Fragezeichen versehen. Des Weiteren sind für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wendtner und Herr Professor Dr. Schetelig zugeschaltet. Für die AkdÄ sind uns Herr Professor Wiedemann und Herr Dr. Spehn zugeschaltet. Für BeiGene sind Frau Dr. Hülsmans und Frau Menacher zugeschaltet, für AbbVie ist es Frau Dr. Lehmann; bei Herrn Dr. Klee von AbbVie wird zunächst ein Fragezeichen vermerkt. Für Lilly sind Frau Dr. Bocuk und Frau Dr. Khageh Hosseini zugeschaltet, ebenso Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einführung. Wer macht das? – Herr Sindern, Sie?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie immer: bewährte Arbeitsteilung. – Bitte schön, Herr Dr. Sindern, 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 hier in diesem Stellungnahmeverfahren.

Ich stelle Ihnen zunächst meine Kolleginnen und den Kollegen vor: Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Herr Brand-Weiner und Frau Theisen. Verantwortlich für Ibrutinib in der Medizinabteilung ist Frau Nejad-Asgari. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die Zulassung für die Kombination Ibrutinib plus Venetoclax ist für Ibrutinib bereits die vierte in der Erstlinientherapie der CLL. Für diese Therapielinie liegen bereits Langzeitdaten zur kontinuierlichen Anwendung von Ibrutinib mit bis zu acht Jahren Nachbeobachtungszeit vor. Die neue Zulassung ist insofern etwas Besonderes, weil es die erste zeitlich begrenzte Therapie mit einem BTKI ist.

Die zeitliche Begrenzung der Therapie spielt eine wichtige Rolle: Zum einen ermöglicht sie Patientinnen und Patienten eine therapiefreie Zeit; zum anderen wird durch die zeitliche Begrenzung der Therapie das Risiko der Bildung von Resistenzmutationen verringert. Man weiß aus der Anwendung von Ibrutinib und Venetoclax als Einzelsubstanzen in der kontinuierlichen Gabe, dass sich diese Mutationen in der Regel erst nach einer Therapiedauer entwickeln, die länger ist als die der Behandlung mit der Kombination Ibrutinib plus Venetoclax. Aus diesem Sachverhalt ergibt sich eine starke Rationale für die Bedeutung, die eine zeitlich befristete Therapie gerade in der ersten Therapielinie haben kann. Damit ist die Hoffnung verbunden,

dass in der Rezidivtherapie zum Beispiel Ibrutinib oder andere BTKIs oder Venetoclax erneut eingesetzt werden können. Dafür, dass das möglich ist, liegen erste Daten vor.

In der neuen Leitlinie wird die zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib plus Venetoclax bereits als eine der empfohlenen Kombinationen der Erstlinientherapie für symptomatische Patientinnen und Patienten aufgeführt. Die Evidenz dafür resultiert vor allem aus der Studie GLOW. In den Leitlinien wird eine Unterscheidung bezüglich des genetischen Risikos vorgenommen. Dabei wird in Hochrisikopatienten einerseits und Patientinnen und Patienten mit einem geringen bis intermediären genetischen Risiko andererseits unterteilt. Das hohe Risiko ist insbesondere durch TP53- und del-17p-Mutationen charakterisiert, die bei Patientinnen und Patienten mit einem geringen bis intermediären genetischen Risiko nicht vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mit geringem oder intermediärem genetischem Risiko unterscheiden sich gemäß Leitlinie im IGHV-Mutationsstatus, wobei eine IGHV-Mutation mit einem geringen Risiko assoziiert ist.

Die Studie GLOW untersucht Patientinnen und Patienten mit einem geringen bis intermediären genetischen Risiko. Zu dieser Studie will ich zwei Punkte besonders hervorheben: Die Studie ist erstens eine besondere Studie, weil wir ein ausgesprochen altes und komorbides Patientenkollektiv untersucht haben; das mediane Alter beträgt 71 Jahre, die Altersspanne liegt zwischen 47 und 93 Jahren. Die Patientinnen und Patienten zeichnen sich zudem durch eine Vielzahl an Begleiterkrankungen aus, in der Mehrzahl internistische. Diese Population repräsentiert in besonderer Weise die klinische Praxis und entspricht der Realität der Versorgung.

Zweitens belegt die Studie einen Überlebensvorteil, und das erstmals für eine zielgerichtete, zeitlich begrenzte Therapie. Es gibt nur wenige Studien in der Erstlinientherapie, die einen Überlebensvorteil gegen eine Chemoimmuntherapie zeigen konnten. Zwei davon wurden mit Ibrutinib-Kombinationen durchgeführt. Die Studie GLOW zeigt erstmals für die zeitlich begrenzte Therapie einen Vorteil gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab.

Die neue Leitlinie für die Erstlinientherapie der CLL ist auf der Grundlage der Evidenz entstanden, die moderne Therapien im Vergleich zu Chemoimmuntherapien gezeigt haben. Der Vergleich mit Chemoimmuntherapien ist die Grundlage, auf der die Leitlinien in der aktuellen Form basieren, auch wenn die Chemoimmuntherapie nur noch in Teilen der Erstlinie als zVT eine Rolle spielt.

Für die Nutzenbewertung haben wir eine bewertungsrelevante Teilpopulation zugeschnitten. Das ist die Population mit mutiertem IGHV-Status, für die die Kombination aus Chlorambucil und Obinutuzumab als zVT genannt ist. Dabei unterscheiden sich die beiden Teilpopulationen im Wesentlichen nur durch den IGHV-Status. Der Überlebensvorteil bei einer Behandlung mit der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax zeigt sich in der Gesamtstudie und gleichermaßen in beiden Teilpopulationen. Das gilt bezogen auf den Punktschätzer und auf die Differenz des Anteils an verstorbenen Patienten. Das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben beträgt 0,49 und liegt in beiden Teilpopulationen jeweils deutlich unter 1. Die Differenz im Anteil verstorbener Patienten beträgt etwa 15 Prozent in der Gesamt- und in beiden Teilpopulationen.

Die Gesamtstudienpopulation der GLOW ist mit der bewertungsrelevanten Teilpopulation hinsichtlich der patienten- und krankheitsspezifischen Charakteristika medizinisch vergleichbar, und der Vorteil durch die Kombination aus Ibrutinib plus Venetoclax ist für alle Patienten mit geringem oder intermediärem genetischem Risiko gegeben. Die Gesamtpopulation erlaubt somit die Aussage über die bewertungsrelevante Teilpopulation. Daher kann aus unserer Sicht der beträchtliche Zusatznutzen für das Gesamtüberleben der bewertungsrelevanten Teilpopulation im Vergleich zur zVT ausgesprochen werden.

Der Überlebensvorteil aus der Studie GLOW für alte und komorbide Patientinnen und Patienten mit geringem bis intermediärem genetischem Risiko wird gestützt durch die Ergebnisse der anderen Zulassungsstudie, CAPTIVATE. Die Studie untersucht einerseits ein im Median

10 Jahre jüngeres Patientenkollektiv; andererseits wurden hier auch genetische Hochrisikopatienten mit del 17p und TP53 eingeschlossen. Dabei liegt die Überlebensrate nach einer medianen Beobachtungszeit von vier Jahren bei 98 Prozent in der Gesamtpopulation und 96 Prozent bei den Hochrisikopatienten.

In der Nutzenbewertung des IQWiG wird das Dossier auf der Grundlage des vierten Datenschnitts als inhaltlich unvollständig bezeichnet. Wir hoffen, dass wir mit der schriftlichen Stellungnahme diesen Vorwurf ausräumen konnten. Wir haben dort die Ergebnisse des präspezierten dritten Datenschnitts verglichen, um die Konsistenz mit dem vierten Datenschnitt zu belegen. Aus unserer Sicht sollte der vierte Datenschnitt herangezogen werden, da er mit dem längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum die reifsten, belastbarsten Daten zum Zeitpunkt der Dossiererstellung darstellt.

Der Überlebensvorteil, der sich im vierten Datenschnitt gezeigt hat, konnte mittlerweile durch den für die EMA durchgeführten fünften Datenschnitt mit 52 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit bestätigt werden. Die Hazard Ratios für das OS sind im vierten und fünften Datenschnitt mit 0,49 beziehungsweise 0,46 fast gleich, und mit der Reife der Daten werden Konfidenzintervalle enger. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Die Frage, die ich stellen wollte, war folgende: Wann wären die Analysen zum fünften Datenschnitt in Bezug auf die Nutzenbewertung relevanter Teilpopulationen verfügbar? Ich habe Sie jetzt so verstanden: Den fünften Datenschnitt haben Sie, und ihn haben Sie der EMA auch schon vorgelegt. Ist das richtig? – Frau Theisen.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Der fünfte Datenschnitt wird der EMA im August dieses Jahres vorgelegt. Er wurde im Februar durchgeführt. Wir haben jetzt die ersten Analysen einsehen können. Allerdings ist er noch nicht vollumfänglich ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; also August. Sie haben den dritten Datenschnitt deshalb nicht genommen, sondern den vierten, weil Sie die neuesten Daten vorlegen wollten. Sie haben deshalb nicht den prädefinierten dritten Datenschnitt eingereicht, sondern uns jetzt in den nachgereichten Unterlagen nochmals dargelegt, dass die Ergebnisse zwischen drittem und viertem Datenschnitt eben gleichgerichtet sind. Das sage ich auch deshalb, weil eine Frage war, wieso nicht der dritte, sondern der vierte Datenschnitt vorgelegt wurde: Sie wollten also die aktuelleren Daten vorlegen. – Herr Sindern?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Richtig, das ist korrekt. Wir haben in der Stellungnahme den dritten Datenschnitt gezeigt, um die Konsistenz darzustellen, und der vierte Datenschnitt ist der mit den reifsten Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Die Auswertung des Gesamtüberlebens im fünften Datenschnitt zeigt auch jetzt für diesen wichtigen Endpunkt, dass das ein stetiger und kontinuierlicher Verlauf ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brand-Weiner vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Brand-Weiner (Janssen-Cilag): Ich kann nur wiederholen, was Herr Sindern sagte: Der vierte Datenschnitt ist derjenige mit dem längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum und sollte deswegen herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann stelle ich jetzt fürs Protokoll noch fest, dass Herr Professor Eichhorst zugeschaltet ist, ebenso Frau Klee von der Firma AbbVie.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): *Frau Professor Eichhorst!*)

– Frau Professor Eichhorst; Entschuldigung.

(Herr Klee (AbbVie): Und *Herr Klee*, aber danke schön! Sorry für die IT-Probleme!)

– Okay. – Dann gebe ich jetzt das Wort an Herrn Vervölgyi vom IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich habe noch eine Rückfrage zu dem letzten Punkt, nämlich zu dem dritten und vierten Datenschnitt. Die Dossievorlagen sind Ihnen sicherlich bekannt. Sie sind einsehbar, und es ist auch nicht das erste Dossier, das Sie einreichen.

Ich frage mich dann schon, warum Sie, wenn Sie beabsichtigen, Daten über einen möglichst langen Zeitraum vorzulegen, dann gleichzeitig nur einen nicht präspezifizierten Datenschnitt vorlegen, der zufälligerweise auch der erste ist, bei dem das OS für die Gesamtpopulation signifikant ist, und warum Sie nicht zumindest zusätzlich noch den dritten Datenschnitt mit vorgelegt haben, um genau diese von Ihnen jetzt postulierte Konsistenz auch noch prüfen zu können. Das verstehe ich immer noch nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brand-Weiner.

Herr Brand-Weiner (Janssen-Cilag): Ich übergebe an Herrn Sindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Also, wir wollten einen maßgeblichen Datenschnitt einreichen; das war für uns der vierte. Ich hoffe, dadurch, dass wir in der schriftlichen Stellungnahme diese Konsistenz zeigen konnten und es auch jetzt für das Gesamtüberleben im fünften Datenschnitt zeigen konnten, können wir insbesondere zeigen, dass der signifikante Vorteil im vierten Datenschnitt kein Zufall war. Ich denke, das wird aus dem Verlauf dieser Zahlen sehr eindeutig. Es ist auch nicht das erste Dossier, bei dem wir einen vergleichbaren Datenschnitt wie jetzt den vierten eingereicht haben. Dadurch, dass wir den dritten gezeigt haben, wird deutlich, dass das nicht ergebnisgetrieben war, sondern dass es sich hierbei wirklich um die reifsten Daten handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen, bitte! Bänke, Patientenvertretung? – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Was war konkret die Rationale, hier in diesem Anwendungsgebiet gegen einen der schwächstmöglichen Komparatoren zu vergleichen? Warum hat man nicht Ibrutinib als Komparator gewählt? Dann wäre es vielleicht auch möglich gewesen, diesen zusätzlichen Benefit von Venetoclax zu quantifizieren; so ist das leider nicht möglich. Was war also konkret die Rationale, Chlorambucil/Obinutuzumab und nicht Ibrutinib zu wählen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Frau Nejad-Asgari für den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Nejad-Asgari (Janssen-Cilag): Vielen Dank für die Frage, warum Chlorambucil und Obinutuzumab als Komparator gewählt wurden. Die Chemoimmuntherapie ist seit Jahren in der Erstlinie der CLL etabliert. Als die Studie GLOW konzipiert wurde, um diese zwei Therapieschemata mit zeitlicher Begrenzung in dieser First-Line Therapy der CLL zu vergleichen, war der Beginn April 2018. Die Zulassung von Venetoclax mit Obinutuzumab kam erst im März 2020, also etwa zwei Jahre später. Aus unserer Sicht von Janssen ist die Studie GLOW eine für den deutschen Versorgungskontext sehr relevante und aussagekräftige Studie, die sich eben für die Ableitung des Zusatznutzens eignet. Denn historisch gesehen wurde Chlorambucil/Obinutuzumab als Komparator gewählt, weil es zu diesem Zeitpunkt eine empfohlene, zeitlich begrenzte Therapie sowohl in den USA als auch nach EU-Richtlinien für ältere, unfitte Patientinnen und Patienten eben mit diesem geringen bis intermediären genetischen Risiko war. Deswegen wurde dieser Komparator oder diese Kombination gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak noch einmal.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe es nicht im Kopf: Wann war die Zulassung für Ibrutinib in der First Line?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Die genaue Zahl habe ich jetzt auch nicht, aber das müsste 2015 gewesen sein. Ich denke aber nicht, dass Ibrutinib bereits zu diesem Zeitpunkt als Komparator für solch eine Studie in Frage gekommen wäre. Ich glaube auch nicht, dass man sagen könnte, dass Chlorambucil/Obinutuzumab der schwächstmögliche Komparator in der Studie gewesen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet? – Okay. Dann habe ich Frau Ludwig vom GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Frage bezüglich der Nebenwirkungen, und zwar sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer, der sie vielleicht beantworten kann, aber auch an die klinischen Stellungnehmer: In der Studie GLOW trat eine hohe Anzahl von Todesfällen aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen in der Gesamtpopulation auf, ebenso eine hohe Rate von Therapieabbrüchen, deutlich höher als bei Chlorambucil/Obinutuzumab.

Zuerst meine Frage dazu an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie erklären Sie sich das? – Anschließend meine Frage an die klinischen Stellungnehmer: Wie beurteilen Sie gerade vor diesem Hintergrund das Nebenwirkungspotenzial oder das Nebenwirkungsprofil der Kombination Ibrutinib/Venetoclax?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pharmazeutischen Unternehmer hat sich Herr Sindern gemeldet. Danach würde ich die Experten durchgehen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, Frau Ludwig, das waren zwei Teilfragen. Ich würde auf den ersten Teil eingehen und dann, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, an meine Kollegin abgeben.

Zunächst muss man die zeitlich unterschiedliche Dauer der Therapien bedenken. In den zeitadjustierten Analysen sehen Sie keinen Nachteil in den Raten. Da muss man die unterschiedliche Therapiedauer berücksichtigen. – Zu den Todesfällen selbst würde ich an meine Kollegin Nejad-Asgari übergeben.

Frau Nejad-Asgari (Janssen-Cilag): Um noch einmal auf Herrn Sinderns Aussage zurückzukommen: In der Studie sind für Ibrutinib/Venetoclax circa 14 Monate, genau 13,8 Monate, und für Chlorambucil/Obinutuzumab 6 Monate als Behandlungsdauer geplant. In dem von uns, also Janssen, eingereichten Dossier sind alle Details und Hintergründe der Patientinnen und Patienten mit diesen frühen oder auch allgemeinen Todesereignissen transparent auch für die Gesamtpopulation dargestellt.

Bei der Betrachtung der Todesfälle sollte man bitte beachten, dass es sich, wie schon erwähnt, um ein insgesamt sehr altes, komorbides Patientenkollektiv handelt. Unter anderem möchte ich erwähnen, dass es einen sehr hohen ECOG-Status bzw. CIRS-Score gab, die ja stellvertretend für unterschiedliche, diverse internistische Grunderkrankungen stehen. Zudem besteht in Bezug auf die frühen Todesfälle die Möglichkeit, dass es sich auch um einen statistischen Zufall der Studie handeln oder ihm geschuldet sein könnte. Trotzdem liegt, wenn man bedenkt, welch sehr altes, komorbides Patientenkollektiv es war, hier zum ersten Mal bei einer zeitlich begrenzten, befristeten Therapie ein signifikant nomineller p -Wert im OS zugunsten von Ibrutinib und Venetoclax vor. – Dies zum ersten Teil der Frage; ich gehe gerne auch auf den zweiten Teil ein.

Sie hatten die Therapieabbrüche insgesamt erwähnt. Wie Herr Sindern schon erwähnt hat, kommen in der zeitadjustierten Betrachtung eben diese zwei unterschiedlichen Behandlungsdauern vor, und trotzdem handelt es sich hier um eine konsistente Darstellung der Nebenwirkungen mit dem bekannten Sicherheitsprofil. – Ich hoffe, damit Ihre Fragen geklärt haben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Wortmeldungen von Herrn Professor Wörmann, von Herrn Professor Wendtner und von Herrn Dr. Spehn. Wenn Frau Professor

Eichhorst, Herr Professor Schetelig und Professor Wiedemann dann noch ergänzen möchten, dann bitte ich sie, auch die Hand zu heben. – Jetzt hat Herr Wörmann das Wort, anschließend Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache nur den kurzen Einstieg: Ganz grundsätzlich sind wir mit dem Konzept Venetoclax/Ibrutinib äußerst zufrieden. Frau Eichhorst kann das noch viel besser sagen, weil das auch in der dort laufenden Studie getestet wird. Die zeitlich begrenzte Therapie bei der CLL hat eine sehr hohe Attraktivität, und gerade auch im Bereich dieser Studie in Deutschland ist jetzt ein sehr differenziertes, initiales Management von Nebenwirkungen etabliert worden, um frühe Nebenwirkungen zu verhindern.

Die große Diskussion in dieser Studie bezieht sich darauf, ob in der Tat der Vergleichsarm der geeignete ist. Sicherlich gibt es Zweifel daran, ob das zum jetzigen Zeitpunkt noch geeignet ist, und deswegen ist es für uns im Moment so schwierig: Es gibt extrem hohe Sympathie für den Verum-Arm, für den Hauptarm, auch mit der begrenzten Therapie, aber eben Probleme, das direkt zu vergleichen.

Bezüglich der Todesfälle geht es, wenn ich es richtig gesehen habe, um zwei gegen sieben Todesfälle. Wir haben hier auch schon wiederholt diskutiert, dass es bei der Gruppe der BTK-Inhibitoren selbst bei Ibrutinib ein Problem bezüglich der kardialen Toxizität gibt, was auch zuletzt in den hiesigen Anhörungen dazu geführt hat, dass wir die der nächsten Generation zugehörigen BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Zanubrutinib mit großer Sympathie sehen. Ich glaube, wir würden trotzdem diese Anzahl von Todesfällen hier jetzt nicht überbewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Eichhorst, Sie waren jetzt von Herrn Wörmann unmittelbar angesprochen: Ergänzung?

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Ich wollte Herrn Wendtner jetzt nicht das Wort wegnehmen. Natürlich stimme ich dem, was Herr Wörmann gesagt hatte, vollkommen zu. Es gibt noch die CAPTIVATE-Studie; sie ist ja auch im Dossier genannt worden. Das ist eine Phase-II-Studie bei jungen, fitten Patienten, wo wir diese Ereignisse nicht sehen. Auch wenn ich der Firma zustimme, dass das potenziell Ereignisse sein können, die statistisch bedingt sind, sehen wir doch in anderen Auswertungen auch, wie Herr Wörmann schon erwähnt hat, immer diesen Trend der kardialen Toxizität, die offenbar bei den älteren, komorbiden Patienten auftritt. Im Gegensatz dazu sehen wir mit Venetoclax/Obinutuzumab solche Ereignisse zum Beispiel nicht. Aber ansonsten kann ich auch hier nur bestätigen: Sicherlich ist es aufgrund der unterschiedlichen Länge der Therapien für die Patienten schwierig, dies als Kriterium mit einzubeziehen, weil man hier natürlich mehr Therapieabbrüche hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Nur noch ergänzend: Wenn wir die Gesamtzahl der CTC Adverse Events Grad 3/4 in beiden Armen betrachten, sehen wir Quoten von 68,9 Prozent vs. 67,6 Prozent, also quasi identisch. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenien und Infektionen; da sind im Prinzip auch ähnliche Frequenzen in beiden Armen zu beobachten.

Jetzt wurde gerade der Fokus auf kardiale Nebenwirkungen diskutiert. Klar, die Zahlen sind sehr klein; allerdings, sage ich der Ausgewogenheit halber, handelt es sich um 7 vs. 2 Todesfälle, wie von Professor Wörmann bereits erwähnt. Deswegen gibt es hier auch einen Dear Doctor Letter, der noch einmal insgesamt auf das erhöhte kardiale Risiko hinweist. Wenn man dies in der Patientenaufklärung berücksichtigt, ist es, denke ich, trotzdem eine sichere Kombination, und gerade bei jüngeren Patienten unter CAPTIVATE – Frau Professor Eichhorst wies darauf hin – sah man ja gerade nicht diese kardiale Toxizität. Von daher ist Ibrutinib plus Venetoclax mit entsprechender Aufklärung in der Summe eine sichere Kombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn von der AkdÄ, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir hatten in der Arbeitsgruppe eigentlich keine Einwände gegen Chlorambucil und Obinutuzumab als Vergleichstherapie. Bis heute hat eine Chemoimmun-

therapie bei Patienten mit niedrigem Risiko keinen Überlebensvorteil gezeigt, und in den USA, in den NCCN-Guidelines und in den ESMO-Guidelines, werden eben Chlorambucil und Obinutuzumab geführt. Das ist in den deutschen Leitlinien jetzt in den Hintergrund geschoben worden.

Zum Thema Überlebensvorteile wurde vorhin gesagt, dass die Studie einen Überlebensvorteil belegt. Da haben wir eine andere Sicht: Zum einen besteht, wie auch schon schriftlich diskutiert worden ist, keine Signifikanz. Dafür wurde eine Anhebungsregel auf den Weg gebracht, mit der man dann die Konfidenzintervalle erweitert. Das ist aber nicht anwendbar, wenn sich die Gruppen in der Prognose und ein Stück weit auch in der Therapie so deutlich unterscheiden. Die IGHV-Mutierten haben eine deutlich bessere Prognose als die IGHV-Unmutierten. Von daher glauben wir, dass diese Anhebungsregel hier nicht korrekt angewandt worden ist.

Ein weiterer Punkt war uns noch wichtiger, um das Ergebnis eines angeblich verbesserten Gesamtüberlebens vielleicht in ein anderes Licht zu stellen: Wir haben uns die Folgetherapien angesehen. Darin steht auch, dass die Folgetherapien oder die Therapiesequenz mit verschiedenen Behandlungsgruppen bei der CLL dafür entscheidend sind, wie lange die Patienten leben. Die Folgetherapien, die wir angesehen haben, entsprechen nicht unserem Standard. Auf Seite 143 im Modul 4 wurde die Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie erhoben. Das waren im CBL-Arm, also im Kontrollarm, 2 von 24 Patienten und im IV-Arm keine. Bei 13 von 24 Kontrollarm-Patienten bestand jedoch ein Progress. 13 waren progredient in dieser Kontrollgruppe; nur zwei hatten bis zu diesem Zeitpunkt eine Folgetherapie erhalten. Natürlich dauert es immer ein paar Tage, vielleicht wenige Wochen; aber wir können nicht verstehen, warum da ausweislich dieser Aufstellung nur 15 Prozent eine Folgetherapie bekamen. Eine inadäquate Folgetherapie ist natürlich das, was in einem Kollektiv das Überleben verringert.

Dazu fällt auch auf, dass die Patienten zu einem erheblichen Teil in Ländern behandelt werden, in denen die Gesundheitssysteme eine teure Folgetherapie – sie müssten dann eine Venetoclax- oder Ibrutinib- oder Zanubrutinib- oder Acalabrutinib-Therapie bekommen – nicht bezahlen können. In der Publikation ist aufgeführt, dass 50 Prozent der Patienten aus osteuropäischen Staaten kamen, in denen das nicht gewährleistet ist: Allein 20 Prozent kamen aus Russland, 10 Prozent aus Polen, 10 Prozent aus Tschechien und 10 Prozent aus der Türkei. Das heißt, die Hälfte der Patienten kann nicht damit rechnen, dass in ihrem Gesundheitssystem diese Sequenztherapie, die bei uns Standard ist, angewandt wird.

Ein Letztes noch dazu: Das Gesamtüberleben im Kontrollarm ist in dieser Studie deutlich kürzer als in anderen randomisierten Studien, ELEVATE-TN und Acalabrutinib mit Obinutuzumab, sodass es möglich ist, dass das schlechtere Abschneiden eben auch durch die fehlende Folgetherapie bedingt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Spehn. Das war jetzt – –

[Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Sehr lang!]

– Nein, nein, gar nicht sehr lang, sondern das war jetzt die Gesamtstellungnahme. Wir waren ja jetzt bei den UEs und bei Safety-Punkten. Aber danke; darauf werden wir sicherlich noch einzugehen haben.

Herr Sindern hat sich ja auch noch gemeldet; er kann dazu vielleicht noch Stellung nehmen. Jetzt sind aber zunächst noch Herr Professor Schetelig und dann Herr Sindern dran; anschließend würde ich Frau Ludwig fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. Wenn das der Fall wäre, dann wären Frau Holtkamp und Herr Jantschak dran. Für den pharmazeutischen Unternehmer hat sich zu dem, was Sie jetzt gesagt haben, aber auch noch Herr Brand-Weiner gemeldet. Jetzt fangen wir aber mit Herrn Professor Schetelig an. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schetelig (DGHO): Ich will mir ganz kurz erlauben, noch einen Aspekt zu kommentieren: Ein Progress, sozusagen ein Rezidiv einer CLL, erzwingt nicht sofort einen Therapiebeginn. Wenn eine Latenz dazwischenliegt, dann ist das normal und spricht eher für die

Behandlungsqualität und das Augenmaß der Behandler. Diesen Kritikpunkt kann man sicherlich nicht so stehen lassen.

Die Kombination Ibrutinib plus Venetoclax stellt in meinen Augen eine Erweiterung des Therapiespektrums dar. Es ist eine orale Kombination; das mag manchen Patienten entgegenkommen und das Qualitätsempfinden dieser Patienten erhöhen, vielleicht auch die Lebensqualität erhöhen, weil weniger Zeit in Praxen verbracht werden muss. Es ist gleichzeitig eine Therapie, die sehr potent ist, aber eben auch eines gewissen Maßes an Überwachung bedarf.

In den Nebenwirkungsraten haben wir es mit Frequenzen von Nebenwirkungen zu tun, so wie wir es von anderen intensiven Therapiekombinationen kennen. Das darf man, glaube ich, nicht unterschätzen. Die Aufmerksamkeit dafür ist im Moment sehr groß, unter anderem wegen dieser Todesfälle in der Anfangsphase, sodass ich glaube, dass wir es bei dieser Kombination mit einem Sicherheits-Wirksamkeits-Profil zu tun haben, das erfordert, dass man geeignete Patienten dafür auswählt, wobei diese Kombination für geeignete Patienten aber einen erheblichen Gewinn darstellen kann.

Diesen Gewinn will ich noch einmal an folgendem Punkt deutlich machen: Sehr wahrscheinlich werden einzelne Patienten, die in einer zunächst unbefristeten Monotherapie mit einem BTK-Inhibitor behandelt werden, überbehandelt sein, Patienten, für die eine über 5, 8, 10 oder über noch mehr Jahre reichende Dauertherapie vielleicht dann doch in dieser Form nicht notwendig ist. Hier haben wir eben den Gewinn einer zeitlich befristeten Kombination, die es obendrein hoffentlich erlauben wird, dass wir Patienten im Rezidiv nochmals mit der gleichen Kombination oder anderen Kombinationen behandeln können.

Was uns tatsächlich noch fehlt, ist der Wirksamkeitsvergleich mit dem in Deutschland präferierten Standard für die zeitlich limitierte Therapie; das ist jetzt das Venetoclax in Verbindung mit Obinutuzumab. Diesen Vergleich haben wir noch nicht. Allerdings wird daran gearbeitet, und dies kann im Moment nicht als Grund dienen, das Behandlungsspektrum weiter einzuschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern und Herr Brand-Weiner vom pharmazeutischen Unternehmer haben sich gemeldet. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich kann das für uns zusammenfassen. Wir wollten etwas zu den Folgetherapien äußern, auf die Herr Spehn eingegangen ist. Wir hatten das in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt; das liegt der AkdÄ nicht vor.

In der Studie konnte im Progressfall mit Ibrutinib-Monotherapie behandelt werden, aber viele Patienten haben auch andere moderne Therapien bekommen: 41 Patienten im Kontrollarm – das ist die richtige Zahl – erhielten eine Folgetherapie, und der Großteil davon, über 80 Prozent, erhielt eine der Therapien, wie sie in den DGHO-Leitlinien empfohlen sind, also nach aktuellem Therapiestandard mit Acalabrutinib, mit Ibrutinib oder mit Venetoclax plus Rituximab. Die Folgetherapie war da auch nach dem Studienprotokoll bzw. dem aktuellem Therapiestandard angemessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Professor Wiedemann von der AkdÄ. – Herr Spehn, Sie haben auch die Hand noch oben oder wieder oben; das kann ich jetzt nicht einschätzen. – Aber zunächst hat Herr Professor Wiedemann das Wort.

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Wenn man aus einem so kleinen Datenpool etwas lernen will, dann fällt auf, dass von den 13 Kontrollarm-Patienten, die progredient gewesen sind, nur jeder siebte behandelt worden ist. Das ist ein Ungleichgewicht, für das bei einem so kleinen Patientenpool niemand etwas kann. Aber wenn man etwas daraus lernen will, dann muss man sagen, wie die Kriterien zum Einstieg in die Ersttherapie und wie die Kriterien zum Einstieg in die Folgetherapie waren.

Das ist leider nicht definiert, obwohl es eindeutige Kriterien dafür gibt, zum Beispiel von Hallek und Mitarbeitern, vorliegend in *Blood*, publiziert unter iwCLL. Das ist aus meiner Sicht ein

Mangel für diese Studie, und die Zahl der Patienten ist extrem klein. Hier ist es sehr schwierig, etwas zu sagen.

Die herausgezogene Patientenpopulation mit der Grundpopulation zu vergleichen, ist aus verschiedenen Gründen nicht richtig. Wir haben tatsächlich keinerlei Nachweise dafür, dass wir einen signifikanten Unterschied im Überleben haben; man kann so etwas nicht sagen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Patienten; zumindest ist es nicht nachgewiesen. Es ist eine palliative Behandlung, mit der wir hier Menschen behandeln, und das Ziel einer palliativen Behandlung ist die Verlängerung des Überlebens und die Linderung von Leiden.

Beides kann ich aus klinischer Sicht hier nicht erkennen. Aus diesem Grunde konnte die Arzneimittelkommission einen Zusatznutzen nicht erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, Ergänzung oder etwas anderes?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In dem Modul 4 ist angegeben, wann eine Folgetherapie erfolgen soll. Sie berufen sich eben auf diesen Workshop, den Professor Hallek veröffentlicht hat, und Sie schreiben selbst in den Anleitungen zum Vorgehen bei Progress, dass ein Kriterium genügt, sei es ein Allgemeinsymptom, sei es eine Zunahme der Milzgröße, der Lebergröße oder ein deutliches Hervortreten der Lymphknoten.

Das ist angeführt als Kriterium für die Einleitung einer Folgetherapie, und deswegen fragen wir uns, warum so wenige Folgetherapien registriert sind. Wir fragen uns auch, wie denn in Russland die Folgetherapie lief; Russland ist das Land mit den meisten rekrutierten Patienten, 20 Prozent. Ich frage deswegen, weil eben eine inadäquate Folgetherapie automatisch dazu führt, dass das Kollektiv dadurch das Risiko hat, dass das OS kürzer wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Theisen vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich wollte nur noch einmal klarstellen, dass wir in der Gesamtpopulation für 41 Patienten im vierten Datenschnitt bereits eine Folgetherapie sehen und dass, wie Sie eben schon ausgeführt haben, über 80 Prozent dieser Patienten eine adäquate leitlinien- und zulassungskonforme Folgetherapie erhalten. Zudem haben wir, wie eben schon angeklungen ist, objektive Kriterien genutzt, eben diese iwCLL-Kriterien, um zu erörtern, ob eine Folgetherapie initiiert werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Eichhorst.

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Ich wollte nur noch einmal auf die zwei Begriffe zurückkommen. Das Erste: Es ist offenbar immer noch nicht klar, warum man bei Progress nicht sofort behandelt, und daher meint man, dass es zu wenige Patienten seien. Im Rezidiv ist es in der Regel so, dass die Patienten erst einmal nur eine Lymphozytose oder leicht vergrößerte Lymphknoten haben. Dieser Zustand kann eventuell wirklich über Jahre andauern. Da kann ich mich nur Herrn Schetelig anschließen, der schon gesagt hatte, es sei eher ein Qualitätskriterium, wenn Zeit dazwischen ist und nicht sofort reflexartig bei den Patienten die nächste Therapie ausgepackt wird.

Das Zweite war zu Herrn Wiedemann, zum allgemeinen Begriff einer palliativen Therapie: Ja, das ist formal eine palliative Therapie; aber das kann man in dem Sinne nicht mit palliativen Therapien zum Beispiel bei metastasierten soliden Tumoren vergleichen. Vielmehr sehen wir, wenn wir uns die Studien bei der CLL in der Erstlinientherapie insgesamt ansehen, in mehreren Studien zumindest einen Trend in Bezug auf ein verbessertes Gesamtüberleben. Sie haben es hier sogar statistisch signifikant gezeigt, was eben verdeutlicht, dass es in dem Sinne nicht nur um eine Reduktion des Leidens geht, sondern schon um einen klugen Einsatz von Therapien, damit die Patienten mit dieser Erkrankung im besten Fall eine normale Lebenserwartung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, vor 25 Minuten hatten Sie Ihre Frage gestellt. Ist sie in den letzten 25 Minuten beantwortet worden?

Frau Dr. Ludwig: Ja, sie ist beantwortet worden; danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gehe ich weiter zu Frau Holtkamp, die sich vor 24 Minuten gemeldet hatte, um zu fragen. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: In der Tat hat Herr Schetelig meine Frage, ohne sie zu kennen, im Prinzip schon adressiert. Es ging mir um den Stellenwert dieser neuen Kombination in der Versorgung. Deswegen vielleicht nur ergänzend: Nach welchen Kriterien würden Sie denn nun entscheiden, welche Patienten Sie mit dieser neuen Kombination behandeln, gerade im Vergleich zu den anderen zugelassenen Optionen und angesichts der gewissen Toxizität, die es ja gibt, und auch unter dem Aspekt, dass man hier gleich BTKI und Bcl-2 in der First Line einsetzt und man vielleicht nicht direkt das ganze Pulver verschießen will?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir doch erneut bei Herrn Schetelig an und gehen dann die Runde durch.

Herr Prof. Dr. Schetelig (DGHO): Vielen Dank für die Frage. – Um es vielleicht einmal etwas provokant zu sagen: Diese Kombinationstherapie würde ich nicht bei über 90-Jährigen einsetzen; das waren tatsächlich einige Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Da ist meines Erachtens bei der Planung der Studie über das Ziel hinausgeschossen worden, weil für einen 90-Jährigen die Krankheitskontrolle, die erwartbar 5 bis 8 Jahre dauern kann, weit über das hinausreicht – so hat man das in der Studie dann auch beobachtet –, was angesichts von Begleiterkrankungen und dadurch entstehenden Risiken zu erwerben überhaupt sinnvoll ist. Um es jetzt etwas allgemeiner zu formulieren: Es ist eine potente Kombination, die meines Erachtens durchaus ihren Stellenwert für vielleicht etwas fittere, vielleicht sogar jüngere Patienten haben kann, auf jeden Fall für Patienten, die mit Blick auf ihr kardiovaskuläres Risikoprofil als Patienten mit einem niedrigen Komorbiditätsrisiko mit Blick auf das Herz-Kreislauf-System eingeschätzt werden müssen, sodass wir bei den ausgewählten Patienten möglichst wenig Risiken erwarten.

Was die Frage nach dem Pulver angeht, das durch den Einsatz zweier der drei wirksamsten Substanzen komplett verschossen werden könnte – den Antikörper setzen wir damit ja noch nicht ein –, so haben wir dies im Verlauf der letzten 20 Jahre immer wieder intensiv diskutiert. Es gibt jetzt schon weitere Medikamente, die für das Versagen nach Ibrutinib oder Venetoclax entwickelt werden, die attraktiv scheinen, sodass ich im Moment zuversichtlich bin, dass nicht nur ein erneuter Einsatz und auch erneute Wirksamkeit mit der gleichen Kombination in Zukunft für mit Ibrutinib/Venetoclax vorbehandelte Patienten möglich sein wird, sondern dass auch darüber hinaus weitere Medikamente ihren Weg in die Behandlung finden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann machen wir es jetzt mal geschlechtsausgewogen. – Frau Eichhorst. Ergänzung?

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Ich hatte aus Versehen die Hand noch oben; ich ziehe das zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Sonstige Wortmeldungen dazu, oder teilen die anderen das, was gerade gesagt wurde? – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich teile die Einschätzung von Herrn Professor Schetelig. Ergänzend vielleicht noch: Für Niedrigrisikopatienten ist natürlich Venetoclax/Obinutuzumab mit einer zeitlichen Limitation von circa 11 Monaten Behandlungsdauer auch eine sehr gute Wahl. Ich präferiere – so haben wir es auch in den Onkopedia-Leitlinien ein bisschen diskutiert – gerade für ein intermediäres Risiko Ibrutinib plus Venetoclax. CAPTIVATE hat uns gelehrt, dass das gerade für jüngere Patienten eine sehr sichere Kombination ist.

Hohes kardiales Risiko, Frau Holtkamp, ist aus unserer Sicht ein Ausschlusskriterium. Patienten mit sehr gravierenden Arrhythmien würde ich aufgrund der Ibrutinib-Komponente nicht mit

I+V behandeln; aber sonst ist es eine sehr kommode Kombination, die absolut auch im Out-patient Setting oral appliziert werden kann, also keine stationäre Aufnahme erfordert. Bei Venetoclax/Obinutuzumab ist dies zum einen wegen der Infusion zumindest tagesklinisch erforderlich, und zum anderen ist die Eindosierung von Venetoclax komplexer, wie wir auch in verschiedenen anderen Sitzungen immer wieder erörtert haben. Also, von daher gibt es durchaus Bereiche, wo I+V eine sehr gute Kombination darstellt, aus meiner Sicht auch mit einer für eine nichtpalliative Therapie hohen Lebensqualität. Da stimme ich Frau Professor Eichhorst zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn, Sie haben die Hand noch oben. Bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich habe noch nicht verstanden, wie wir jetzt dargestellt bekommen, in welcher Form die Folgetherapien durchgeführt worden sind. Es ist vielleicht ein bisschen perseverierend. Aber es ist durchaus ein entscheidender Punkt bei der Einschätzung der Überlebenskurven, ob die Folgetherapien korrekt gemacht wurden und mitteleuropäischem Standard entsprechen oder nicht, und dafür brauchen wir die Zahlen. Das, was wir im Modul 4 gehabt haben, sind zwei Folgetherapien im Chlorambucil-Arm und keine im Ibrutinib-Venetoclax-Arm. Da kann man sagen, dass das vielleicht zwei bis drei Wochen später dazukommt; aber dann würden wir diese Zahlen gerne einmal sehen, am besten noch nach Ländern aufgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe in der Tat noch eine Nachfrage: Ich habe jetzt herausgehört, dass es eine Kombination ist, die gerade auch für jüngere und fittere Patienten interessant ist. In der Studie GLOW waren aber eher die unfitten Patienten adressiert. Dafür spricht auch der gewählte Vergleichsarm, also Chlorambucil/Obinutuzumab; das wäre ja eher etwas für die Älteren, Unfitten. Deswegen noch einmal die Nachfrage.

Ich habe jetzt herausgehört, dass es unterschiedliche Einschätzungen gibt. Die DGHO sagt, eher nicht, und die AkdÄ sagt, eher doch, es ist eine adäquate Vergleichstherapie; oder vielleicht war es 2018 so, ist es jetzt aber nicht mehr. Welchen Stellenwert hat es denn tatsächlich? Gibt es doch noch Patienten, bei denen man es auch in Erwägung ziehen würde, oder macht man es in Deutschland tatsächlich gar nicht mehr? Kann man einen gewissen Prozentsatz definieren, wo es doch eine Rolle spielt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Frau Holtkamp, wir haben in der DGHO-Leitlinie die Chemoimmuntherapie zumindest aus den Übersichtstabellen herausgenommen, aber sie ist im Text versteckt. Dort haben wir noch Subgruppen definiert, bei denen wir auch eine Chemoimmuntherapie noch für sinnvoll erachten, als Einzelfallentscheidung. Das sind Patienten mit einem sogenannten mutierten IGHV-Status. Das kann zum Beispiel auch heutzutage noch ein Argument sein, Chlorambucil/Obinutuzumab zu wählen. Allerdings ist die Datenlage von Phase-III-Studien erdrückend, die eine Unterlegenheit für alle Subgruppen bezüglich Chlorambucil/Obinutuzumab darlegt. Von daher – das haben wir auch in unserem Statement formuliert – wäre heutzutage eine Vergleichstherapie Acalabrutinib mono oder plus Obinutuzumab, wäre es Venetoclax/Obinutuzumab, wäre es Ibrutinib-Monotherapie oder Zanubrutinib-Monotherapie. Das wären eigentlich die gängigen Standards in der Erstlinientherapie. Aber, wie gesagt, Chlorambucil/Obinutuzumab hat noch eine kleine Nische im Sinne einer Einzelfallentscheidung bei mutiertem IGHV-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn, Sie haben die Hand oben.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dazu wird der pharmazeutische Unternehmer nachher etwas sagen. Dann nehmen Sie bitte die Hand runter; ich kann das nämlich leider nicht. – Jetzt nochmal zurück: Frau Holtkamp, ist die Frage jetzt beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt habe ich Herrn Jantschak von der KBV und dann Frau Ludwig vom GKV-SV. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ein Teil meiner geplanten Frage ist jetzt auch schon durch die Stellungnehmer aufgegriffen worden, aber es sei noch einmal ganz konkret gefragt: Welchen Stellenwert hat Venetoclax plus Obinutuzumab, also die zweite zeitlich begrenzte Therapie, konkret in der Versorgung? Wir haben sie im Moment nicht als zVT bestimmt.

Anschließend noch folgende Frage: Es klang so durch, dass diese zeitlich begrenzten Therapien möglicherweise für die fitten, jüngeren Patienten einen Benefit darstellen. Allerdings haben sowohl die Studie zu Venetoclax/Obinutuzumab als auch die Studie, die wir jetzt vorliegen haben, ja gerade dieses alte, komorbide Kollektiv untersucht. Daher die Anschlussfrage: Sind diese Daten tatsächlich so einfach auf die jüngeren Patienten übertragbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich einige Wortmeldungen. Fangen wir mit Herrn Wendtner an.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank für Ihre Nachfrage, Herr Jantschak. – Venetoclax/Obinutuzumab ist eine Kombination, die auf der Basis der Studie CLL14 bei den älteren, komorbiden Patienten als sicher und effektiv getestet wurde, aber eben auf Basis der Studie CLL13 – Frau Prof. Eichhorst ist ja die Studienleiterin gewesen – auch für die fitteren Patienten überprüft wurde und auch dort ihren Stellenwert bewiesen hat. Also, Venetoclax/Obinutuzumab ist für alte und für junge Patienten sicher und effektiv. Das wäre die Schlussfolgerung.

Und I+V – das ist ja Ihre Anschlussfrage – ist auch für beide Kollektive sicher, also jung und alt. Den Übertrag auf die Jüngeren – das ist Ihre Nachfrage gewesen, Herr Jantschak – für I+V machen wir durch CAPTIVATE, eine Phase-II-Studie von M. Anderson; das haben wir auch in der DGHO-Stellungnahme so dargestellt. Hier wurden explizit auch jüngere, fittere Patienten betrachtet. Das heißt, wir sind nicht ohne Daten unterwegs, um auch I+V bei jungen Patienten zu empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schetelig.

Herr Prof. Schetelig (DGHO): Vielleicht noch einmal ganz kurz ergänzend: Ein 70-jähriger, sonst fitter Patient würde in meinen Augen ja fast in die Gruppe der fitten und jüngeren Patienten fallen. Das ist auch gleichzeitig das Problem der GLOW-Studie gewesen. Der Alters-Range war meines Erachtens sehr, sehr groß. Das wünschen wir uns eigentlich immer so; aber wir sehen hier, welche Probleme solche Studien mit sich bringen können.

Nur, um Missverständnisse zu vermeiden: Mein Statement war, dass wir Patienten CLL-seitig mit einem intermediären oder hohen Risiko für solch eine potente Kombination auswählen sollten, die aber kardiovaskulär ein niedriges Risiko aufweisen. – Da wollte ich noch einmal verhindern, dass da die Begrifflichkeiten des hohen und des niedrigen Risikos verwechselt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brand-Weiner.

Herr Brand-Weiner (Janssen-Cilag): Ich wollte noch etwas zu den Folgetherapien sagen, Bezug nehmend auf Herrn Dr. Spehns Kommentar bzw. Frage. In der Stellungnahme hatten wir eine Tabelle eingereicht, in der wirklich sämtliche Zahlen für diese Folgetherapien erklärt sind. Nur noch einmal, um es zu betonen: Die Patienten hatten laut Protokoll die Option auf eine Ibrutinib-Monotherapie in der GLOW-Studie, und außer dafür konnten sie sich auch für eine in ihrem Land verfügbare Behandlung entscheiden.

Sie hatten die verschiedenen Länder erwähnt; aber wenn wir auf die Tabelle schauen, die ich erwähnt habe, dann sehen wir, dass über 80 Prozent dieser Patienten im Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm eine Therapie erhalten haben, die nach DGHO-Leitlinie empfohlen ist, also Ibrutinib-Monotherapie, Acalabrutinib-Monotherapie oder Venetoclax plus Rituximab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Darstellung der nachgereichten Unterlagen. Das ist immer das Problem: Wenn das Zeug nachgereicht wird, können sich die Stellungnehmer damit nicht adäquat auseinandersetzen. – Jetzt zurück zu Herrn Jantschak: Ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Im Großen und Ganzen ja. In der CLL14-Studie – ich habe es noch einmal nachgeschlagen – waren auch jüngere Patienten mit eingeschlossen. Aber der CIRS war ja trotzdem im Median 8, also waren sie durchaus mit Komorbiditäten belastet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herr Professor Wendtner dazu.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ja, vielen Dank, Herr Jantschak. Das ist korrekt. CLL14 war die Studie mit den älteren, komorbiden Patienten. Wenn Sie in CLL13 hineinschauen – New England Journal of Medicine, kürzlich publiziert –, dann sehen Sie, dass der CIRS-Score eben deutlich niedriger ist, dass es sich hierbei um fitte Patienten handelt. Das heißt, die Anwendung von Ven/Obi ist jetzt auch bei fitten Patienten publiziert und nachlesbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, zufrieden?

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Beobachtungsdauern: Wenn man sich die Studie anschaut, dann sieht man, dass die Morbidität, die Lebensqualität und die Nebenwirkungen im Vergleich zum Gesamtüberleben verkürzt beobachtet wurden. Das ist natürlich immer ein bisschen schwierig im Hinblick auf eine Nutzen-Risiko-Abschätzung; es gibt auch Vergleichsstudien, also Studien im gleichen Anwendungsgebiet mit anderen Substanzen, die das anders gemacht haben. Deswegen wäre natürlich die Frage, was die Rationale dafür ist, dass Sie hier die patientenberichteten Endpunkte nur verkürzt beobachtet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Sindern, Sie schauen nach rechts und links, es hat sich noch keiner von Ihren Leuten gemeldet. Oder müssen wir jetzt gerade eine Rationale erfinden? – Nein, Herr Brand-Weiner hat eine.

Herr Brand-Weiner (Janssen-Cilag): Entschuldigung, ich habe das ein wenig zu spät abgeschickt. Bezüglich der patientenberichteten Endpunkte ist die GLOW-Studie natürlich eine globale Studie, und in der globalen Studienplanung war die Rationale, die PROs im Zusammenhang mit der Therapiedauer zu beobachten. Entsprechend wurden die PROs bis zur primären Analyse beobachtet, was im Median im Monat 26 war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, das nehmen wir zur Kenntnis?

Frau Dr. Ludwig: Ja, ich nehme es zur Kenntnis. Es ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, ich nehme es auch zur Kenntnis. Somit haben wir es schon gemeinsam zur Kenntnis genommen. – Dann gebe ich jetzt, weil ich keine weiteren Fragen mehr sehe, Herrn Sindern die Möglichkeit, die letzte Stunde mal ganz geschmeidig zusammenzufassen. – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ein wichtiges Thema heute war die Sicherheit der Kombination. Die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax ist eine sichere Kombination. Es wurde gesagt: Natürlich muss das kardiale Risikoprofil beachtet werden. Wir hatten vor einiger Zeit

den Rote-Hand-Brief, um hier das angepasste Therapiemanagement zu nutzen. Insgesamt ist die Therapie aber auch mit einer hohen Lebensqualität verbunden; das wurde gesagt.

Die wichtige Frage heute war: Besteht ein Überlebensvorteil dieser Kombination? Das zeigt die Gesamtstudie. Der signifikante Vorteil ist gegeben, und die Frage lautet: Ist es inhaltlich sachgerecht, aufgrund dieser Ergebnisse der Gesamtstudie den Zusatznutzen aus der bewertungsrelevanten Teilpopulation abzuleiten, und liegt der Vorteil auch in der relevanten Teilpopulation vor? Aus der Sicht von Janssen ist dies der Fall; denn die Patienten sind hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika und Krankheitsschwere vergleichbar, und in beiden Teilpopulationen sind die Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens auch vergleichbar. Daher ist es aus unserer Sicht möglich, den Zusatznutzen abzuleiten.

Ein wichtiges Thema war auch das Alter der Patienten. Wir haben gesehen: In der Studie GLOW haben wir besonders alte Patienten, in der Studie CAPTIVATE sind sie im Median um zehn Jahre jünger, und hier ist der Überlebensvorteil von 98 Prozent nach vier Jahren auch eine Zahl, die eine Aussage zum Nutzen erlaubt, auch ohne Komparator. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben, und vor allen Dingen herzlichen Dank an alle, die Fragen beantwortet haben, also an unsere klinischen Experten von den Fachgesellschaften und von der AkdÄ. Wir werden das, was heute hier diskutiert und besprochen worden ist, selbstverständlich zu bewerten haben.

Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:03 Uhr