

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Acalabrutinib (D-592, D-593, D-594)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. April 2021  
von 11:00 Uhr bis 12:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner  
Frau Dr. Ahrdorf  
Frau Merens  
Frau Fimm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Dr. Möhlenbrink  
Frau Dr. Glogger

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

Herr Dr. Klee  
Herr Mehlig

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

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

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer:**

Herr Dr. Fetscher  
Herr Dr. Spehn

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

Frau Dr. Simon  
Frau Dr. Riplinger

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

Frau Marquardt  
Herr Dr. Möller

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen erneut an einige, an manche erstmalig im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Anhörung nach § 35 a, Acalabrutinib in drei unterschiedlichen Verfahren; das sind die Verfahren D-592 bis D-594. Das ist einmal Acalabrutinib als Monotherapie der nicht vorbehandelten CLL, dann nach mindestens einer Vorbehandlung und dann als Kombinationstherapie der nicht vorbehandelten CLL. Zum ersten Verfahren, also zu Dossier D-592, hatten Stellung genommen AstraZeneca, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland, Celgene und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Zum zweiten Verfahren, also nach mindestens einer Vorbehandlung, hatten Stellung genommen AstraZeneca als pU, die DGHO, AbbVie, Celgene und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, und zum dritten, der Kombitherapie, hatten wir Stellungnahmen selbstverständlich wieder von AstraZeneca, von der DGHO, von AbbVie, von Celgene, von Roche, von Janssen-Cilag und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für diese Sammelanhörung, für diese drei Verfahren, wie üblich die Anwesenheit kontrollieren. Hier hat sich, glaube ich, nichts daran geändert, dass Frau Büchner für AstraZeneca da ist; ansonsten haben wir aber einen Wechsel, Frau Dr. Ahrdorf, Frau Merens und Frau Fimm, dann müssten für die DGHO da sein Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Wendtner – Herr Wendtner fehlt noch, da mache ich ein Fragezeichen dran – und Frau Professor Dr. Eichhorst, für die AkdÄ Herr Dr. Spehn und Herr Dr. Fetscher – er fehlt noch –, für Celgene Frau Dr. Möhlenbrink – sie ist eingeloggt, meldet sich aber nicht – und Frau Glogger, für AbbVie Herr Dr. Klee und Herr Mehlig, Frau Dr. Simon – mit Fragezeichen – und Frau Dr. Riplinger von Roche, Frau Dr. Marquard und Herr Dr. Möller von Janssen und Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Frau Büchner, Sie dürfen jetzt zu allen drei Dossiers umfassend Stellung nehmen, und Sie dürfen und sollten dabei auch darauf hinweisen, dass Sie noch sehr umfängliche Unterlagen wegen des Wechsels der zVT vorgelegt haben, wo wir uns hier – das sage ich zu Beginn der Anhörung – ernsthaft Gedanken darüber machen müssen, ob und in welcher Form das im weiteren Verlauf bewertet werden kann, ob man wieder nur so Appendizes macht, die dann aber nicht mehr Gegenstand einer Stellungnahme werden, oder ob man nicht irgendeine andere Möglichkeit findet, ohne zu einem Nachteil für das pharmazeutische Unternehmen zu kommen; denn Sie haben sich mit den Daten, die Sie vorgelegt haben, sehr viel Mühe gemacht. Wir haben nicht erwartet, dass man in so kurzer Zeit so viel aufbereiten kann.

(Heiterkeit)

Nein, das meine ich wirklich ernst. Das ist jetzt gar nicht zynisch. Das müssen wir in irgendeiner Form würdigen, weil sich möglicherweise aus dem, was nachgereicht worden ist, ein ganz anderes Urteil ergibt als es sich ergäbe, wenn man jetzt bewertet. Das nur, bevor ich Ihnen das Wort gebe, Frau Büchner. Wir sind hier doch sehr problembewusst und sehen, dass wir uns überlegen müssen, wie wir mit der Fülle der nachgereichten Evidenz umgehen müssen. – Frau Büchner, Sie haben zunächst das Wort zur Einführung. Bitte schön.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für diese einleitenden Worte. Es ist hier in der Tat eine besondere Situation. Vielleicht kurz vorab die Kolleginnen, mit denen ich für diese Anhörung da bin: Das sind einmal Frau Dr. Ahrdorf und Frau Fimm aus der Medizin und Frau Merens und ich selbst aus dem Bereich Gesundheitspolitik, Marktzugang und Erstattung.

Wir haben das Eingangsstatement zweigeteilt, und ich werde zuerst auf die Therapie der nichtvorbehandelten Patientinnen und Patienten in Mono und in Kombination mit Obinutuzumab und im Anschluss auf die Monotherapie der erwachsenen CLL-Patientinnen und -Patienten eingehen, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. Das ist auch der Bereich, in dem wir im Grunde genommen ein fast vollständiges Dossier nachgereicht haben, nachdem die zVT kurz vor der ursprünglichen Dossiersubmission geändert wurde.

Insgesamt kann Acalabrutinib sehr breit eingesetzt werden, also in allen Therapielinien, in der Firstline-, Secondline-, aber auch den späteren Linien und dies auch unabhängig von Hochrisikofaktoren und bei unterschiedlichen Komorbiditäten. Ich werde einmal etwas zur Erkrankung sagen, das CLL und den medizinischen Bedarf beschreiben, dann, wie gesagt, auf die Erstlinientherapie eingehen und hier insbesondere auf die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens und dann auf die vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Hier werde ich etwas detaillierter auf die eingereichten und nachgereichten Daten und auf die aus unserer Sicht notwendige Ableitung eines Zusatznutzens eingehen.

In der Leukämie befinden wir uns in einem sehr dynamischen Behandlungsumfeld. Gleichwohl besteht immer noch ein hoher medizinischer Bedarf an lang anhaltend wirksamen und gleichermaßen gut verträglichen Therapien. Die chronisch lymphatische Leukämie, über die wir jetzt sprechen, ist die häufigste Leukämieform. Es erkranken im Wesentlichen ältere Patientinnen und Patienten, das Durchschnittsalter liegt bei 73 Jahren, häufig auch komorbide Patienten. Es ist hier von einer indolenten Erkrankung zu sprechen, das heißt, eine langsam fortschreitende Erkrankung mit einer deutlich besseren Überlebensprognose als bei akuten Leukämieformen. Die Fünfjahresüberlebensrate der CLL liegt ungefähr bei 82 Prozent. Nichtsdestotrotz muss man anerkennen, dass es sich um eine maligne Tumorerkrankung handelt, die unbehandelt zum Tode führt und teilweise von schweren und sehr einschränkenden Symptomen begleitet wird. Hauptsächlich sind das Störungen bei der Blutbildung und des Immunsystems. Wir sehen eine deutlich erhöhte Infektneigung, aber auch eine erhöhte Blutungsneigung, Anämien, korrespondierend mit abfallender Leistungsfähigkeit. Wir sehen des Weiteren teilweise sehr schmerzhafte Lymphknotenschwellungen und Vergrößerung von Milz und Leber, was ist für die Patientinnen und Patienten sehr unangenehm sein kann, und wir sehen die sogenannte B-Symptomatik mit fieberähnlichen Temperaturen, Nachtschweiß, ungewolltem Gewichtsverlust, signifikanter Fatigue, was die Patienten im Alltag stark beeinträchtigen kann.

Die aktuellen Behandlungsformen, vor allem aber die Chemoimmuntherapien führen meist nicht zu einem lang anhaltenden Ansprechen und sind zudem häufig sehr toxisch und mit entsprechenden Nebenwirkungen verbunden. Neben infusionsbedingten Reaktionen – Neutropenien, Thrombozytopenien – sehen wir hier Anämien; auch verstärkte Infektionen. Was man sieht, ist, dass diese Nebenwirkungen häufig nicht mit Beendigung der Therapie aufhören, sondern die Patienten weit darüber hinaus belasten. So ist ein wichtiges Therapieziel in diesem Kontext, diese gravierenden Belastungen durch die Nebenwirkungen zu minimieren, bestenfalls sogar zu vermeiden. Hier stellt, wie ich im Folgenden darstellen möchte, Acalabrutinib eine sehr wichtige neue Therapieoption im CLL dar, die den therapeutischen Bedarf über eine deutlich bessere Verträglichkeit bei gleichzeitig guter Wirksamkeit adressiert.

Beginnen wir mit der Erstlinientherapie. Hier ist Acalabrutinib, wie gesagt, sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab zugelassen. Der G-BA hat hier jeweils drei Teilpopulationen definiert, nämlich einmal Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, zweite Fragestellung Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, und die dritte Fragestellung bezog sich auf Patientinnen und Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemotherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.

Wir haben hier Daten aus der ELEVATE-TN-Studie vorgelegt, und zwar ausschließlich für Fragestellung 2, also für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Wir leiten auch ausschließlich für die Fragestellung 2 einen Zusatznutzen ab.

Was wir hier insgesamt sehen, ist, dass die Ergebnisse sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie gleichgerichtet sind. Die Vorteile zeigen sich in den gleichen Endpunkten. Man sieht allerdings, dass die Wirksamkeitsvorteile in der Kombinationstherapie noch deutlicher ausfallen als in der Monotherapie. Das IQWiG leitet auch hier bei den verschiedenen Safety-Endpunkten einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen ab. In der Gesamtschau hingegen kommt das IQWiG zu dem Schluss, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu vergeben und begründet dies mit Unsicherheiten bezüglich der Daten zur Lebensqualität und Symptomatik. Die hier geforderten Daten haben wir allesamt mit der Stellungnahme nachgereicht, auch ein relativ umfangreiches Datenpaket. Hier zeigt sich für die Responderanalysen der B-Symptomatik, für die Skalen zur Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und hier hinsichtlich der Analysen zur mittleren Veränderung als auch zur Zeit bis zur Verbesserung respektive Verschlechterung kein Unterschied zwischen Acalabrutinib und der zVT. Basierend auf diesen nachgereichten Daten lässt sich nunmehr ein Zusatznutzen ableiten, basierend auf den Ergebnissen der anderen patientenrelevanten Endpunkte, und dieser lässt sich auch quantifizieren. Hier sehen wir, basierend auf den PFS- und TFST-Vorteilen, aber insbesondere im Hinblick auf das überlegene Sicherheitsprofil einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Teilpopulation 2, sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Obinutuzumab.

Kommen wir zu den vorbehandelten Patientinnen und Patienten: Hier lag für die Zulassung und für die Nutzenbewertung die ASCEND-Studie vor. In diese Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nach Vortherapien refraktär oder rezidiviert waren, wobei die Anzahl der Vortherapien in dieser Studie nicht beschränkt war. Die Patienten wurden für die für sie jeweils am besten geeignete Kontrolltherapie dadurch eingeschlossen, dass der Prüfarzt vor Randomisierung die Therapie festgelegt hat, und diese bestand entweder aus Chemotherapie, Bendamustin plus Rituximab oder aus Idelalisib plus Rituximab.

Hier möchte ich auf die jetzt nachgereichten Daten eingehen, die aus unserer Sicht hier bewertungsrelevant sind. Der G-BA hat nicht nur die zVT geändert, sondern auch die Anzahl der Subgruppen. Wir haben jetzt nicht mehr zwei Patientengruppen, sondern drei, aufgeteilt nach den Vorbehandlungen bzw. Chemo-Immuntherapie-Eignung. Wir haben hier erstens die Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung, Chemo-Immuntherapie-geeignet, dann haben wir die Gruppe eine Vorbehandlung Chemo-Immuntherapie-ungeeignet, und die dritte Gruppe ist mindestens zwei Vorbehandlungen. Wir haben für alle diese Gruppen Daten nachgereicht. Das würde ich jetzt gerne einmal durchgehen.

Bei der zweiten und dritten Gruppe leiten wir den Zusatznutzen direkt aus den nachgereichten Daten ab. Bei der ersten Gruppe tun wir das mittels der Übertragung der Ergebnisse einer anderen Teilpopulation, weil nach dem Datenschnitt die Gruppe viel zu klein ist, um signifikante Ergebnisse zu zeigen. Wir sehen hier im Wesentlichen numerische Vorteile für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Deshalb haben wir uns dem anders genähert. Wir haben uns die Teilpopulation der Patienten angeschaut, die zur Prärandomisierung für eine BR-Therapie geeignet waren. – Ach, das habe ich vergessen, zu sagen; das ist ganz wichtig. – Für diese Teilpopulation vergleichen wir uns gegen Bendamustin/Rituximab.

Diese Population Prärandomisierung BR haben wir uns angeschaut und Effektmodifikationen nach Anzahl Vorbehandlung betrachtet. Hier zeigen sich keine Belege für Effektmodifikationen bezüglich der Anzahl der Vortherapien, weshalb wir es als sachgemäß ansehen, hier eine Übertragung der Ergeb-

nisse auf diese Gruppe durchzuführen. Daraus leiten wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab, einmal aufgrund der Morbiditätspunkte PFS mit einem Hazard Ratio von 0,19, ein TTNT von 0,29 sowie auf den Sicherheitsendpunkten in Form der Reduktion von schweren Leukopenien. Hier haben wir ein Hazard Ratio von 0,04 und Therapieabbrüche aufgrund von UE mit einem Hazard Ratio von 0,0. Wie gesagt, um das noch einmal zu unterstreichen: Hier sehen wir einen Zusatznutzen gegenüber der zVT Bendamustin/Rituximab.

Für die Teilpopulation 2, also Chemo-Immuntherapie-ungeeignet, eine Vortherapie, vergleichen wir uns versus Idelalisib/Rituximab. Hier zeigt der Datenzuschnitt eine deutlich überlegene Effektivität. Mit einem PFS Hazard Ratio von 0,29, TTNT liegt hier die Hazard Ratio bei 0,28, also auch hier signifikant verlängert. Wir sehen auch hier eine deutlich bessere Verträglichkeiten bei den schweren und schwerwiegenden UE. Das Risiko ist bei beiden um über 70 Prozent reduziert. Das zeigt sich letztendlich auch in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE mit einem Hazard Ratio von 0,15. Aufgrund der Effektschätzer und des Ausmaßes der Vorteile leiten wir für diese Gruppe versus Idelalisib/Rituximab einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Damit komme ich zur dritten Teilpopulation, mindestens zwei Vortherapien, hier versus BR oder IR. Im Grunde genommen bestätigt sich das Bild, das wir auch in den anderen Subgruppen sehen. Wir haben weiter eine starke Effektivität mit einem Hazard Ratio von 0,32 sowohl für PFS als auch für TTNT, deutliche Vorteile auch bei schweren und schwerwiegenden UE. Hier sehen wir eine Risikoreduktion von circa 50 Prozent bei beiden, Risiko von Therapieabbrüchen wegen UE auch statistisch signifikant um 81 Prozent reduziert. Hier leiten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Gruppe ab.

In der Nutzenbewertung zu den vorbehandelten Patienten hatte das IQWiG in der auf den ursprünglichen Datenschnitt bezogenen Bewertung die Frage aufgeworfen, ob wir die Patienten in die Gruppen zur zVT richtig zugeordnet hätten. Das, glauben wir, ist nach wie vor eine wichtige Fragestellung, auch für den Zuschnitt, wie wir ihn hier sehen. Das IQWiG hatte Kriterien vorgeschlagen, anhand derer die Patienten in diese Gruppen zugeordnet werden sollten, wie zum Beispiel molekular-zytogenetische Eigenschaften der Erkrankung, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Behandlung. Eine patientenindividuelle Therapieentscheidung des Arztes berücksichtigt aber aus unserer Sicht weit mehr Faktoren als die hier vom IQWiG aufgeführten, wie zum Beispiel Begleitmedikation, kognitive Funktion, Einschätzung von Compliance usw., sodass aus unserer Sicht die Kategorien, die das IQWiG hier vorschlägt und die so bisher in anderen Verfahren noch keine Anwendung gefunden haben, nicht hinreichend sind, um daraus einen Therapiealgorithmus oder etwas in der Art festzulegen.

In der ASCEND-Studie war es so, dass die Patientinnen und Patienten vor der Randomisierung zu der individuell optimalen Therapie zugeordnet worden sind, und die Entscheidung darüber lag beim Prüfarzt. Es ist davon auszugehen, wenn die Optionen, die bekannt waren, innerhalb der Studie vom Arzt für den Patienten als nicht relevant bewertet worden wären, dann wäre der Patient nicht in die Studie eingeschlossen worden, weil gerade in diesem besonderen Kontext der Patient ganz normal innerhalb der Regelversorgung auch anderweitig hätte behandelt werden können. So sehen wir tatsächlich keine vermehrten Studienabbrüche direkt nach der Randomisierung, sodass aus unserer Sicht ganz klar davon auszugehen ist, dass die patientenindividuelle Situation eines jeden Studienteilnehmers durch den Prüfarzt vor dem Studieneinschluss eingehend bewertet und vollumfänglich in der Therapieentscheidung und damit auch in der Entscheidung zum Einschluss in die Studie berücksichtigt worden ist, sodass aus unserer Sicht hier hinreichend sichergestellt ist, dass die Patientinnen und Patienten der für sie optimalen Therapie, eben BR oder IR, zugeordnet worden sind.

Im Gesamtfazit lässt sich aus unserer Sicht festhalten: Wir haben hier einen BTKI der zweiten Generation. Das ist eine wichtige und wertvolle Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit CLL. Wir

sehen, basierend sowohl auf den Daten, die wir schon eingereicht haben, als auch auf den umfangreich nachgereichten Daten für Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung sowohl für Mono als auch Kombi in Fragestellung 2 einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die vorbehandelten Patienten für die Gruppe Chemo-Immuntherapie-geeignet mit einer Vorbehandlung einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, Chemo-Immuntherapie-ungeeignet, eine Vorbehandlung, einen erheblichen Zusatznutzen und mit mindestens zwei Vorbehandlungen einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Damit möchte ich gerne schließen und, Herr Professor Hecken, das Wort an Sie zurück übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Büchner, dass Sie ein wenig in die nachgereichten Daten eingeführt haben. Das macht deutlich, dass es da wesentliche, für die Bewertung relevante Nachlieferungen gegeben hat. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass seit 11:04 Uhr auch Frau Professor Eichhorst und Herr Dr. Fetscher zugeschaltet sind, das heißt, wir sind komplett. Alle Kliniker sind da und haben noch das gehört, was Frau Büchner gerade vorgetragen hat.

Ich eröffne die Fragerunde. Wer möchte beginnen oder bewerten oder irgendetwas ausführen? – Keiner? Das wäre schade. – Frau Müller, dann Frau Groß. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich versuche, auseinanderzuklämüsern, auf welche Therapielinie und auf welche Kombi ich mich beziehe. Ich habe erst mal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu dem, was Sie, Frau Dr. Büchner, gerade ausgeführt haben. Sie haben gesagt, es ging um die Frage der Kriterien einer Eignung für eine Chemoimmuntherapie oder nicht, Secondline. Ich spreche jetzt von der Secondline. Sie haben ausgeführt, dass der Prüfarzt diese Entscheidung gefällt hätte und dass die Kriterien sozusagen differenzierter wären als die genannten für die patientenindividuelle Therapie oder für die Zuweisung für die beiden Optionen. Dann haben Sie gesagt: Wenn die geeignete patientenindividuelle Therapie nicht in der Studie angeboten worden wäre, also BR oder IR, dann wäre der Patient nicht in die Studie eingeschlossen worden. Jetzt ist meine Frage: Das Anwendungsgebiet ist natürlich weiter. Im Anwendungsgebiet steht nicht, Patienten, die Bendamustin/Rituximab- oder Idelalisib/Rituximab- geeignet sind. Sehen Sie dann das gesamte Anwendungsgebiet auch vor dem Hintergrund der Versorgungspraxis durch die Studie abgedeckt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu? Zuerst vielleicht der pU und dann die Kliniker. – Frau Ahrdorf, bitte.

**Frau Dr. Ahrdorf (AstraZeneca):** Tatsächlich ist es so, wie Frau Büchner ausgeführt hat, dass der Arzt die Patienten nur dann in diese Studie eingeschlossen hat, wenn entweder Bendamustin/Rituximab oder Idelalisib/Rituximab für diese Patienten infrage kamen, sodass nur diese Patienten in die Studie gelangt sind und auch nur für diese Patienten die Ergebnisse vorliegen und sich die Vorteile zeigen. Andere Patienten, für die nach Arzt die bestmögliche patientenindividuelle Therapie eine andere war als die genannten, sind entweder im Rahmen von anderen Studien oder in der Regelversorgung behandelt worden und nicht in dieser Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Ahrdorf. – Möchte von den Klinikern, Frau Professorin Eichhorst, Professor Wendtner, Professor Wörmann, Herr Fetscher, Herr Spehn, dazu etwas ergänzen, oder nehmen wir das einfach so hin? – Frau Professorin Eichhorst, bitte.

**Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich kann gerne dazu ergänzen, dass es, als die Studie damals durchgeführt wurde, den allergrößten Teil der Patienten abgedeckt hat. Abgesehen davon käme nur noch Best Supportive Care bei den Patienten, vor allem denen mit

mehr als zwei Vortherapien, infrage oder eventuell sonst auch eine alleinige Therapie mit einem Antikörper. Intensivere Chemotherapien in der Rezidivsituation sind in der Situation nicht üblich, weil sie zu toxisch sind, insbesondere für das Knochenmark.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Eichhorst. – Sonst noch jemand zur Ergänzung? – Keiner mehr. – Frau Müller, okay?

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich habe noch eine Wortmeldung dazu. Das ist Herr Professor Wendtner. – Herr Professor Wendtner dazu, dann Frau Müller mit der Nachfrage. – Herr Professor Wendtner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sozusagen ergänzend und bestätigend, was Frau Professor Eichhorst gesagt hat: Der Vergleichsarm ist aus heutiger Sicht historisch. Das heißt, wir würden heute im Rezidiv Bendamustin ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, ich höre Sie nicht mehr, Herr Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Können Sie mich jetzt verstehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt geht es wieder.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Okay, sorry. – Das ist ein historischer Vergleichsarm. Bendamustin/Rituximab ist heute im Rezidiv kaum noch üblich und Idelalisib/Rituximab aufgrund seiner Nebenwirkungen auch wenig in der praktischen Anwendung umgesetzt. Dennoch: Zum damaligen Zeitpunkt waren das übliche Vergleichstherapien im Kontext der Studie. Von daher ist es historisch betrachtet valide gewesen, diese so zu führen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wendtner. – Frau Müller, Nachfrage, und dann Frau Groß.

**Frau Dr. Müller:** Das hat sich jetzt eigentlich erledigt, ich habe es schon mitgenommen. – Bei den Optionen, die in der zVT benannt sind, ist es zum damaligen Zeitpunkt eine Auswahl gewesen, die den Großteil des Anwendungsgebiets abgedeckt hat. Heutzutage wäre das nicht mehr der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Allseitiges Nicken protokollieren wir. – Dann Frau Groß, GKV-SV. Bitte schön, Frau Groß.

**Frau Groß:** Vielen Dank. – Ich habe Fragen, die den Themenkomplex der kardialen Nebenwirkungen betreffen, und zwar geht es um die Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ELEVATE-TN. Die Frage geht an die Kliniker. Wie sehen Sie die Tatsache, dass in der Studie Patienten mit symptomatischen kardialen Erkrankungen ausgeschlossen wurden? Wie sehen Sie die Relevanz der kardialen Nebenwirkungen in der betreffenden Patientengruppe? Hier geht es um Patienten über 65 Jahre. Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. – Ich sehe, dass sich Herr Professor Wendtner als Erstes meldet.



**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Danke, Herr Professor Hecken. – Es ist bestimmt eine gewisse Vorsicht gewesen, retrospektiv betrachtet, dass man damals Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ausgeschlossen hat, weil von anderen BTK-Inhibitoren zum Teil schon Daten verfügbar waren, dass es auch Arrhythmien, zum Teil schwere Arrhythmien gab. Ich nenne Ibrutinib als mögliche andere Therapieoption heutzutage ohnehin. Wir haben hier 6, 7 Prozent Arrhythmien, 3, 4 Prozent schwerer Form. Man würde das heute bestimmt anders sehen, weil man über all die Jahre auch einen gewissen Umgang mit kardialen Arrhythmien für diese Patienten erlernt hat. Zu der zweiten Teilfrage muss man sagen, dass es noch nicht öffentlich publizierte Daten im direkten Vergleich gibt, auch der BTK-Inhibitoren, was die Nebenwirkungen kardiale Störungen, Arrhythmien angeht. Es gibt jedoch bereits Pressemitteilungen, die darauf hindeuten könnten, dass das Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib diesbezüglich sogar günstiger ist als bei anderen derzeit auf dem Markt befindlichen BTK-Inhibitoren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Ergänzungen durch sonst jemanden? AkdÄ? – Bitte schön, Herr Spehn. – Ich höre Sie nicht, Herr Spehn. Sie müssen sich entmuten. – Herr Spehn, Sie sind immer noch stumm.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Die Einschränkung als Einschlusskriterium, dass die Patienten keine gravierende Herzerkrankung haben durften, das war definiert als Grad III bis IV, geht in Ordnung angesichts der vorherigen Erfahrungen mit Brutonkinaseinhibitoren. Davon ist es keine Auswahl, die wir nicht in Ordnung fänden. Die Häufigkeit schwerer Herzerkrankungen Grad III ist aber trotz des Ausschlusses höher als im Obinutuzumabarm, und schwere Herzerkrankungen haben einen Unterschied 11,7 Prozent im Acalabrutinibarm und 1,7 Prozent im Chlorambucil-/Obinutuzumabarm. Die kardiale Toxizität ist immer noch zu erkennen. Ob sie im Vergleich zum Ibrutinib deutlich geringer ist, bleibt abzuwarten. Von Herrn Wörmann wurde schon gesagt, dass die Studie im Januar als Pressemitteilung gebracht worden ist. Danach bestehe wohl weniger Vorhofflimmern, aber da weiß man nichts Genaues. Also, die kardiale Toxizität ist da, die Ausschlusskriterien dafür sind auch in Ordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Spehn. – Herr Wörmann, können Sie uns bestätigen, dass Sie das gesagt hätten, wenn Sie es gesagt hätten, was Herr Spehn jetzt gerade gesagt hat?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe die große Freude, dass Herr Wendtner Doktorand bei mir war. Selbstverständlich hat er recht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Dann haben wir das abgearbeitet. – Jetzt habe ich Frau Groß mit einer Nachfrage, oder ist das hinreichend beantwortet, Frau Groß?

**Frau Groß:** Ja, ich hätte noch eine Nachfrage zur gleichzeitigen Anwendung von Antikoagulanzen. Wenn Vorhofflimmern auftritt, ist eine gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen, sprich: Vitamin-K-Antagonisten oder DOAK möglich. In der Studie waren Vitamin-K-Antagonisten auch ausgeschlossen. Das wäre für das Management auf jeden Fall von Bedeutung.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Es ist so, dass wir aus der Klinik gesprochen bei BTK-Inhibitoren heutzutage keine Vitamin-K-Antagonisten verwenden, sondern DOAK, also direkte orale Antikoagulanzen. Diese Anwendung ist möglich. Dies hängt allerdings von der Graduierung des Vorhofflimmerns nach dem sogenannten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ab. Das heißt, bei niedriggradigem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score würde auch eine Thrombozytenaggregationshemmung mit

Aspirin ausreichend sein, ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-Score von 3 würden wir allerdings auf DOAK umstellen. Das ist prinzipiell möglich und betrifft die gesamte Substanzklasse der BTK-Inhibitoren. Das heißt, unter Vorhofflimmern ist auch die Anwendung von BTK-Inhibitoren inklusive Acalabrutinib möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Professor Wörmann; dann würde ich Frau Groß fragen, ob die Frage beantwortet ist. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die kurze Ergänzung ist nur dahin gehend, dass eine weitere Nebenwirkung der BTK-Inhibitoren die Blutungsneigung ist. Es geht nicht allein um Vorhofflimmern und kardiale Komplikationen, und wir sind inzwischen ein bisschen vom Regen in die Traufe, deshalb nehmen wir lieber Arzneimittel mit einer kurzen Halbwertszeit. Deshalb DOAK statt Vitamin-K Antagonisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. Danke schön. – Frau Groß, ist die Frage beantwortet?

**Frau Groß:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung, danach Frau Ludwig und Herr Jantschak. – Bitte schön, Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Herr Professor Wendtner, Sie sprachen an, dass wir hier im Grunde genommen einen historischen Vergleich aus den Zulassungsstudien vorliegen haben. Aus klinisch praktischer Sicht und auch aus Sicht der Patientenvertretung wäre vor allen ein Vergleich zu dem BTK-Inhibitor der ersten Generation, also Ibrutinib, interessant. Sie haben eine Studie erwähnt, die offensichtlich noch nicht veröffentlicht ist. Nach welchen Kriterien entscheiden Sie im Moment in der Praxis, ob Sie eher mit Ibrutinib oder Acalabrutinib behandeln? Wann wären diese Daten zu erwarten? Es geht nicht nur um einen Vergleich der Nebenwirkungen, sondern auch der Effektivität, also der Wirksamkeit. Bei den Nebenwirkungen ist meines Wissens der Bereich Kopfschmerzen eher ein Nachteil, zumindest habe ich das bisher den Veröffentlichungen so entnommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir beginnen mit Herrn Wendtner, dann vielleicht Frau Eichhorst und Herr Wörmann. – Bitte schön, Herr Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Es ist so, dass die Ergebnisse meines Wissens zum Sommer in voller Form veröffentlicht werden. Dazu kann der pU vielleicht später noch etwas ergänzend mitteilen. Zu Ihrer eigentlichen Frage, was das Nebenwirkungsprofil und damit auch die Selektion, konkret Ibrutinib oder Acalabrutinib in der Versorgung angeht: Es ist korrekt, dass wir zum Teil unterschiedliche Nebenwirkungsprofile haben, mehr Kopfschmerzen bei Acalabrutinib zum Beispiel. Wir haben auf der anderen Seite tendenziell eher weniger Vorhofflimmerereignisse unter Acalabrutinib. Das mag auch ein Argument sein, hier Acalabrutinib für Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern zu wählen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man hört nichts mehr, Herr Wendtner. – Herr Wendtner ist rausgeflogen. Dann würde ich einfach mal versuchen: Frau Eichhorst und Herrn Wörmann, hören Sie mich noch? Dann könnten Sie einspringen, und wenn Herr Wendtner wieder bei uns ist, kann er den Faden wieder aufnehmen. – Bitte schön, Frau Professorin Eichhorst.

**Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO):** Danke, Herr Professor Hecken. – Ich fahre da fort, wo Herr Wendtner aufgehört hat. Patienten, die in der Vorgeschichte ein Vorhofflimmern haben, sind aufgrund, wenn

man die Studien, die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der kardialen Begleiterkrankungen, die geringere berichtete Rate an Vorhofflimmern generell und auch schweres Vorhofflimmern berücksichtigt und eben diese Pressemitteilung zu der noch nicht veröffentlichten Studie anschaut, ist es so, dass das Vorhofflimmern in der Tat unter Acalabrutinib im direkten Vergleich niedriger ist. Von daher ist es in der Praxis jetzt schon so, dass bei Patienten mit einer Geschichte von Vorhofflimmern oder eventuell anderen Rhythmusereignissen das Acalabrutinib die Therapie der Wahl ist.

Vielleicht ergänzend, Frau Holtkamp, zu Ihrer Frage zu den Kopfschmerzen: Die sind nach meiner Erfahrung für die Patienten unangenehm, aber im Gegensatz zu Vorhofflimmern und anderen schwereren Rhythmusstörungen nicht lebensbedrohlich für die Patienten und können gut medikamentös behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Wörmann, ergänzend, vielleicht auch die AkdÄ, Herr Spehn oder Herr Fetscher. – Herr Wörmann; oder ist alles gesagt? Wir müssen es nicht dreimal wiederholen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich den zweiten Gedanken dazu nehmen, den Frau Holtkamp angedeutet hat. Es ist schon ein wenig so, dass die Anhörung auf einem etwas anderen Planeten stattfindet, als wir das zurzeit in der Realität haben. In der Versorgungsrealität entscheiden wir, ob der Patient für einen BTK-Inhibitor geeignet ist. Dann können wir zwischen Acalabrutinib und Ibrutinib entscheiden, und das sind die Kriterien, die Herr Wendtner und Frau Eichhorst eben genannt haben. Wir haben aber auch für uns in derselben Liga Venetoclax, was wir auch diskutiert haben, mit dem Vorteil, dass wir kürzer behandeln können. Was traditionell leider in den Anhörungen zu CLL nicht vorkommt: Wir schauen deutlich nach dem IGHV-Mutationsstatus. Das heißt, Patienten, die in der Standardchemotherapie eine sehr gute Prognose haben, haben weiterhin die Option, keine Langzeit- oder Dauertherapie zu bekommen, sondern eine begrenzte Chemoimmuntherapie. Ich wollte nur erwähnt haben, die Realität ist etwas anders, als das, was traditionell mit CLL bei Ihnen bewertet wird. Das hat allerdings auch damit zu tun, dass es so eine lange, chronisch verlaufende Erkrankung ist und die Entwicklung viel schneller war, als die Nutzenbewertung hinterherkommen kann. Konkret: Wir sehen ganz klar progressionsfreies Überleben als einen validen Endpunkt, auch wenn wir vielleicht zehn oder 15 Jahre warten müssten, bis es Überlebensdaten gibt. Das können wir zurzeit keinem Patienten zumuten. Deshalb sind unsere Kriterien etwas entfernt von denen, die Ihnen zugrunde liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Wendtner, Sie sind wieder da. Frau Professor Eichhorst hatte fortgeführt, wo Sie aufgehört hatten, bevor Sie rausgeflogen sind. Jetzt ist Herr Spehn, AkdÄ, dran; der hat sich noch gemeldet. Wenn Sie dann noch etwas ergänzen möchten, Herr Wendtner, weil Sie eben rausgeflogen sind, dann gerne. – Herr Sr. Spehn, bitte. – Dann würden wir in der Rednerliste weitergehen. Ich habe dann Frau Ludwig, Herrn Jantschak, Frau Müller. – Bitte schön, Herr Dr. Spehn. – Herr Spehn, Mikro! Wir machen es nun schon über ein Jahr. Wie lange muss Covid noch dauern, bis wir es können? – Jetzt geht's.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich wollte noch zusammenfassen, dass wir zur gleichen Bewertung wie das IQWiG kommen, aber auf anderem Weg. Das IQWiG hat einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen konstatiert und begründet das allein mit einer niedrigeren Nebenwirkung, einem besseren Nebenwirkungsprofil. Wir haben Zweifel an dem Nebenwirkungsprofil, dass es wirklich so viel niedriger ist, und sehen auf der anderen Seite das PFS mit 0,15 und 0,25, und gleichzeitig dazu separieren wir Überlebenskurven. Die sind unreif; das sind 7 oder 11 Prozent. Aber die Kurven separieren sowohl im Obinutuzumabarm als auch unter Acalabrutinib Mono, sodass wir die begründete Erwartung, Hoffnung haben, dass das über die Zeit in einen Überlebensvorteil mündet und haben daher

in unserer Stellungnahme allerdings auch eingebracht, dass eine Befristung auf zwei Jahre erfolgt, um dann den weiteren Verlauf zu klären. Wenn die Kurven separiert bleiben, dann wäre einmal kein Anhalt mehr da, sondern dann wäre das ein Hinweis. Außerdem könnte man dann den Zusatznutzen quantifizieren. Falls die Kurven unter den Folgetherapien doch zusammenlaufen sollten, müsste neu nachgedacht werden.

Die Toxizitätsbewertung teilen wir nicht. Es sind zwei große methodische Probleme. Das eine ist, dass es ein offenes Design ist, wodurch die Nebenwirkungsbewertung hochverzerrt ist. Das wird auch vom pU und vom IQWiG so gesehen. Das Zweite ist, dass – anders als bei der EMA – nicht kumulative Inzidenzen genommen werden, sondern die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses. Da hat eine Dauertherapie über Jahre, eigentlich bis zum Tod oder bis zur Progression, einen Vorteil gegenüber einer auf sechs Monate befristeten, anfangs noch intensiveren Chemotherapie. Je länger die Therapiedauer bei Ibrutinib, desto größer wird zwangsläufig die mediane Zeit bis zum Ereignis. Das ist ein methodisches Problem, das eine wirkliche Bewertung der Statistik nach unserer Meinung nicht nur behindert, sondern verhindert. Jetzt wird der pU sagen, ja, die Patienten haben unter Ibrutinib länger Risiko, und die anderen mit Chlorambucil sind nur sechs Monate dabei, und mit den kumulativen Inzidenzen werden dann die Nebenwirkungen oder andere Infekte oder was auch immer im therapiefreien Intervall nicht erfasst. Also, die kumulativen Inzidenzen sind auch eingeschränkter, aber sie sind nach unserer Meinung immer noch zuverlässiger zu beurteilen als die Zeit bis zum Ereignis. Die EMA nimmt auch nur die kumulativen Inzidenzen.

Die Statistik über die Ereigniszeitanalysen führt dazu, dass das IQWiG nur auf positive Effekte für Acalabrutinib erkennt und nicht für den Chlorambucilarm. Es ist aber so, dass sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, deutlich unterscheiden; die sind unter Acalabrutinib höher. Die kardialen Nebenwirkungen sind unter Acalabrutinib höher, Blutungen, auch Blutungen Grad III, sind häufiger, und Infekte sind häufiger. Was die UE, die schweren unerwünschten Ereignisse, im Chlorambucilarm nach oben treibt, ist vor allen Dingen die Hämatox, Neutropenie, Thrombozytopenie im Wesentlichen.) Denn die Neutropenie führt komplikativ gegebenenfalls zu Infekten. Die Thrombozytopenie führt gegebenenfalls zu Blutungen. Nur: Es gibt im Acalabrutinibarm mehr Infekte und auch mehr Blutungen. Das heißt, dass die Blutbildtoxizität nicht in die Komplikationen Infekt und Blutungen durchschlägt.

Dann kommt als Drittes ein Unterschied in der Abbruchrate; der ist 23 Prozent zu 16 Prozent; nicht riesig, aber durch die Ereigniszeitanalyse ist er signifikant. Die Abbrüche im Chlorambucilarm müssen früh kommen, und bei Acalabrutinib und Ibrutinib kommen die im Laufe der Jahre. Das ist dann sehr schwer verwertbar. Wenn man genau hinschaut, warum das abgebrochen wurde – wie gesagt, 23 Prozent zu 16 Prozent, das ist mehr als die Hälfte –, war das Hämatoxizität, vor allem Neutropenie. Das muss man differenzieren. Eine Neutropenie Grad III, das heißt 500 bis 1.000 Neutrophile. Da kann man überlegen, dass man dann doch die Dosis ein Stück zurücknimmt, aber mehr nicht. Die meisten Patienten haben damit keine Probleme. Die anderen Nebenwirkungen – Herznebenwirkungen Grad III, da ist der Patient im Krankenhaus, Blutung Grad III, da ist der Patient im Krankenhaus. Da muss unterschiedlich gewertet werden.

Insgesamt sehen wir daher die niedrigere Toxizität nicht als bewiesen. Wir haben wirklich Zweifel. Eine Lösung könnte sein, dass nicht nur im Chlorambucilarm bis vier Wochen nach der Behandlung, also im Median waren das sechseinhalb Monate, die Nebenwirkungen nachuntersucht wurden, sondern mindestens bis zur Progression. Was auch nicht in der Diskussion auftaucht, ist der Wert einer Zeit ohne Therapie und ohne Symptome, TWiST sagte man da. Dieser Begriff ist mittlerweile etwas unmodern geworden. Aber wir haben doch eine Reihe von Patienten, die ein Rezidiv bekommen nach 33 Monaten, die haben also 17 Monate Median ohne Therapie. Das halten viele Patienten für einen Wert. Die

Alternative wäre, so lange zu behandeln, bis die Progression da ist, dann weiterbehandeln und weiterbehandeln usw., letztlich bis zum Tode, das allerdings bei einer Erkrankung, die manchmal das Zehnjahresüberleben übersteigt. Den Wert des TWiST oder den Wert der therapiefreien Zeit würde man nur herausbekommen, wenn wirklich in der therapiefreien Zeit bis zur Progression eine Erhebung der Lebensqualitätsdaten und der Toxizität erfolgt. Das ist Sache des pharmazeutischen Unternehmers. Dass sie im Prinzip so lange nachbeobachten kann, hat sie bei der Suche nach sekundären Neoplasien gezeigt. Da war eigentlich zu erwarten, dass sie im Chlorambucil-Arm häufiger sind. Das war nicht der Fall. Aber da ist bis zum Studienende untersucht worden. Das hätte auch für die anderen Toxizitätsmarker geholfen. Diese Einschränkung, dass das nicht geschehen ist, brachte uns dazu, zu sagen, wir sehen nur einen Anhaltspunkt. Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar, und eine Befristung halten wir für sinnvoll, um zu sehen, was in zwei Jahren mit der Überlebenszeit ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Möchte das jemand von den anderen Klinikern oder der pU kommentieren, oder nehmen wir das zur Kenntnis? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank, Herr Spehn, dass Sie das so differenziert dargestellt haben. Ich glaube, es ist trotzdem wichtig, dass wir nach den Linien gehen. Zum Beispiel war bei der Sekundärzweitlinientherapie ein kritischer Punkt, dass es sehr viele Therapieabbrüche im Idelalisib/Rituximab-Arm gegeben hat; das waren in der Publikation 47 Prozent. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt, dass wir hier zwischen den beiden Erstlinienarmen und der Zweitlinientherapie sauber differenzieren, auch weil Acalabrutinib als Monotherapie etwas anderes ist als die Zweitlinientherapie. Ich glaube, Sie haben weitgehend auf die Zweitlinientherapie abgehoben.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir haben nur auf die Ersttherapie abgehoben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Alles klar.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Deshalb gilt das, was ich gesagt habe, nicht für die Zweitlinientherapie. Damit haben wir uns praktisch nicht befasst.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur für die Monotherapie.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Die Monotherapie, wobei die Kombinationstherapie praktisch gleich läuft; die Zahlen haben wir gesehen und da kommen wir zum gleichen Urteil.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ludwig bitte, dann Herr Jantschak, Frau Müller und Herr Kuhn.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar zum Stellenwert in der ersten Linie, ob man Acalabrutinib als Monotherapie oder eher als Kombinationstherapie einsetzt. Wenn man in der Studie auf die Gesamtüberlebensdaten schaut, konnte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Monotherapie und der Kombinationstherapie zeigen. Wann wird hier was eingesetzt?

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Jetzt hoffe ich, dass die technischen Schwierigkeiten überwunden sind. – Zur Frage Anti-CD20, also Obinutuzumab insbesondere plus Acalabrutinib versus Monotherapie Acalabrutinib: Es ist so, dass wir Patienten kennen, die eine sehr hohe Tumorlast haben, wo wir als Kliniker froh sind, wenn wir relativ zügig auch durch Zusatz eines Anti-CD20-Antikörpers eine schnelle Remission induzieren können. Das wäre bestimmt eine Indikation. Bei jüngeren Patienten wäre man eher geneigt, Obinutuzumab zu addieren, wissend, dass bei älteren Patienten auch Obinutuzumab durchaus Nebenwirkungen induzieren kann, zum Teil auch schwere Neutropenien. Da wäre man zurückhaltender. Jetzt im Rahmen der Covid Pandemie – das darf ich noch ergänzen – wären wir mit Anti-CD20-Antikörpern ohnehin sehr zurückhaltend, um Impfantworten nicht zu neutralisieren. Da gab es kürzlich eine Studie aus Israel, die gezeigt hat, dass der Einsatz eines Anti-CD20-Antikörpers bis zu zwölf Monate vorher keine Impfreaktion gegen einen der jetzt zugelassenen Corona-Impfstoffe ermöglicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Sonst noch jemand zur Ergänzung? – Bitte, Frau Professorin Eichhorst.

**Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO):** Danke, Herr Professor Hecken. – Vielleicht noch in Ergänzung zu dem, was Herr Wendtner gesagt hat: Wie vorhin schon von Herrn Wörmann erwähnt, ist die Entwicklung bei der CLL sehr dynamisch. Den p-Wert zum Gesamtüberleben muss man sich sicherlich in eins, zwei Jahren noch mal anschauen, dann sind hoffentlich alle CLL-Patienten erfolgreich geimpft, vielleicht mit einer dritten Impfung. Wenn wir da noch einen größeren statistisch signifikanten Vorteil sehen, ist das durchaus etwas, was sich schon im nächsten Jahr ändern kann, dass man hier den Antikörper vielleicht vermehrt einsetzen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Eichhorst. – Herr Wörmann, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist genau der Punkt. Wir haben in der Leitlinie für uns entschieden, ein Plus/Minus einzusetzen, das heißt Acalabrutinib oder überhaupt BTK-Inhibitoren Plus/Minus. Das heißt bei Ibrutinib wäre das Rituximab noch drin, um uns genau diesen Spielraum zu ermöglichen. Neben dem, was Clemens Wendtner gerade bezüglich der Impfreaktion gesagt hat, gibt es noch das Problem, dass es vielleicht sogar ein längeres Virusshading bei Patienten gibt, die Covid19 hatten, das heißt, dass die den Virus nicht loswerden. Das macht uns im Moment etwas vorsichtig, was Anti-CD20-Antikörper angeht. Frau Eichhorst hat nach meinem Gefühl, wenn ich es voraussehen müsste, trotzdem langfristig eher recht, dass vielleicht der Langzeiteffekt der Kombinationstherapie besser ist als in einer Monotherapie. Aber das ist ein wenig spekulativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich dazu noch Herrn Dr. Spehn, bitte.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Nur noch eine Ergänzung: Ich habe ganz kleine Daten bei wenigen Patienten gesehen, dass auch unter Ibrutinib die Impfantwort gegen Grippe und Pneumokokken stark behindert ist bis aufgehoben wird. Das wäre ein Appell an die pharmazeutischen Unternehmen, zu schauen, ob eine Impfantwort unter laufender Ibrutinibtherapie besteht. Leider habe ich bezüglich des Acalabrutinib dazu keine aktuellen Daten gefunden. Das ist auch wichtig. Es könnte das Timing einer Therapie beeinflussen, wenn man weiß, dass man noch etwas Zeit hat. Dann wäre es vielleicht gesünder, vier oder sechs Wochen zu warten, um den Impfeffekt zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig: Ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Ludwig:** Die Frage ist beantwortet, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Wendtner hatte sich noch einmal gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Nur ergänzend zu dem, was Herr Dr. Spehn ausführte: Es gibt erste Daten, dass auch unter Ibrutinib in circa 13 Prozent eine Impfantwort möglich ist. Wir gehen davon aus, dass es auch ein Substanzklasseneffekt ist, aber es gibt definitiv noch keine belastbaren Daten zu Acalabrutinib, aber da bin ich bei Herrn Spehn: Man muss vorsichtig sein, dass unter laufender BTK-Inhibitortherapie nicht bei allen, vielleicht sogar bei einem Großteil der Patienten, automatisch die Impfantwort kommt. Das müsste entsprechend kontrolliert und warnend darauf hingewiesen werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wendtner. – Ich hatte das jetzt nur übergangen, weil wir die kommende oder ausbleibende Impfantwort nicht zum Gegenstand der Nutzenbewertung machen werden. Das ist nice to have und gut zu wissen. Aber Frau Büchner hat mit ihrem Impfstoff schon genug Flöhe im Wohnzimmer, sodass wir das jetzt nicht noch verknüpfen müssen, wobei: Mir ist es gut bekommen, Frau Büchner, noch mal herzlichen Dank dafür, dass Sie meine Dosis handgeklöppelt haben. Das ist also alles wunderbar. – Jetzt gehen wir weiter mit Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön. – Herr Jantschak, was machen Sie? – Herr Jantschak!

**Frau Dr. Müller:** Herr Jantschak war eben schon mal rausgeflogen, er wird sich wieder einwählen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann sind Sie dran, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Ich hoffe, er kommt wieder rein. Ich habe mich schon gefragt, ob wir heute in Berlin irgendwelche Probleme haben, weil so viele zwischendurch Schwierigkeiten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben in Berlin nur Probleme, wobei das überhaupt nichts mit unserem Senat zu tun hat, sondern weil wir eine pulsierende Metropole sind, die per se problembehaftet ist. Also, Frau Müller, nutzen wir die problemfreie Zeit. Sie haben das Wort. Dann kommt Herr Jantschak.

**Frau Dr. Müller:** Genau. – Ich wollte noch einmal bezüglich des Stellenwertes von Acalabrutinib im Therapiealgorithmus fragen. Das geht an die Fachgesellschaften, AkdÄ. Die Frage, ob ein weiterer BTK-Inhibitor benötigt wird, haben Sie schon mit Hinweis auf die in Kürze zur Verfügung stehenden Daten zum etwas unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil beantwortet. Frau Holtkamp hatte nach der Wirksamkeit gefragt. Aber meine Hauptfrage ist eigentlich: Wo wird das eingesetzt? Eher in der Erstlinie, Zweitlinie, Drittlinie? Nach welchen Vortherapien oder differenzierter: Nach welchen Vortherapien wird es nicht eingesetzt oder würden Sie es nicht empfehlen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Wer möchte? Winken Sie einfach! – Herr Wörmann hat als Erster gewunken.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange einmal an, aber die beiden anderen können das mindestens genauso gut. Ich glaube, der kritische Punkt ist im Moment, dass es bei der CLL um eine chronische Krankheit geht. Das heißt, wir haben eine ganze Gruppe von Patienten, die am Anfang nicht eines der modernen Präparate hatten, sondern eine Chemotherapie bekommen haben. Dann reden wir über etwas anderes, weil wir dann in der Zweitlinientherapie entscheiden können, ob wir einen BTK-Inhibitor

oder Venetoclax nehmen. Ich glaube, im Moment ist der Standard nicht mehr, dass wir automatisch eine Erstlinienherapie mit einer Chemotherapie anfangen, mit Ausnahme der Patienten, die ich eben erwähnte, die mit der IGHV-Mutation, wo wir das dem Patienten primär durchaus mit Chemotherapie als Option anbieten. Unsere Entscheidung ist, glaube ich, eher BTK-Inhibitor oder Venetoclax Erstlinie und dann nach Nebenwirkungsspektrum zu entscheiden, Acalabrutinib oder Ibrutinib. Das wäre meine kurze Schnellzusammenfassung, aber Erstautor unserer Leitlinie ist Herr Wendtner. Frau Eichhorst hat den weltweiten Standard mitbeeinflusst, das heißt, sie kann das zumindest genauso gut beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön, Herr Wörmann. – Dann machen wir Ladys first, Frau Eichhorst, dann Herr Wendtner und dann AkdÄ, Herr Spehn oder Herr Fetscher. – bitte schön, Frau Eichhorst.

**Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe nicht viel hinzuzufügen. Man kann es eigentlich, denke ich, ganz kurz zusammenfassen. Wenn man von den kardialen Nebenwirkungen absieht, ist die Indikation ansonsten die identische wie bei Ibrutinib. Das einzige, wo es keinen Sinn macht, Acalabrutinib einzusetzen, ist, wenn Patienten refraktär auf Ibrutinib sind. Dann wissen wir schon, dass das Medikament in der Situation noch nicht wirkt. Da macht es medizinisch keinen Sinn; ansonsten kann man es genauso breit einsetzen.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Ich würde den Worten meiner Doktorandin – Sie sehen, es ist eine gewisse Familie hier versammelt – nicht widersprechen wollen. Ich sehe das genauso wie Frau Professor Eichhorst. Es ist – und das ergänzend zu Herrn Professor Wörmann – in der Tat so, dass wir heute bei Ersteinstellung von Patienten im Prinzip kaum noch die Chemoimmuntherapie wählen mit dieser kleinen Ausnahme, IGHV mutiert. Aber selbst da kann man trefflich darüber streiten, sodass im Prinzip dann nur noch die Entscheidung ist: Zeitlich limitierte Therapie Venetoclax/Obinutuzumab über zwölf Monate oder Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor, die vielleicht am Anfang ambulanter durchführbar ist. Im Rezidiv wird eigentlich nur noch gefragt: Wie war die Exposition in der Erstlinientherapie? Logischerweise switcht man bei BTK-Exposition auf den BCL2-Inhibitor Venetoclax plus Rituximab und entsprechend umgekehrt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist wirklich eine interessante Linie hier. Also Sie, Doktorand von Wörmann, Frau Eichhorst Doktorandin von Ihnen. – Drei Generationen. – Jetzt AkdÄ Ergänzung? – Herr Spehn sagt okay. – Frau Müller dazu, dann Herr Jantschak, der wieder da ist, und dann Herr Kuhn.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Das hat mir schon mal sehr weitergeholfen. – Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass in der Situation – – Wir haben hier eine Differenzierung in der Secondline nach CIT-Eignung oder nicht in der zVT, die Sie sozusagen im Prinzip bezweifeln. Das haben Sie schon häufiger zur CLL gesagt. Das IQWiG hat hier einen weiteren Kritikpunkt. Es sagt, dass die Umsetzung dieser Kriterien, die wir genannt haben, und in denen der IGHV-Mutationsstatus nicht explizit enthalten ist – implizit kann man ihn hineinlesen –, dass das im Dossier nicht nachvollziehbar dargelegt wurde. Das war ein Kritikpunkt für die Secondline. Da ist jetzt meine Frage: Ich habe Sie richtig verstanden, dass inzwischen aus Ihrer Sicht – ich meine die DGHO – der zentrale Punkt zwischen einer Eignung für eine Chemoimmuntherapie oder nicht der IGHV-Mutationsstatus das zentrale Kriterium ist. Ich habe von Ihnen, Herr Professor Wendtner, noch mitgenommen, dass man darüber auch noch streiten könnte. – Danke.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann nehmen wir Herrn Wörmann als erstes und danach Herrn Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zum einen kann einem Schlimmeres passieren, als zwei Generationen von Hämatologen im Chat zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist sogar genial.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz wichtig ist: Ich glaube, die Welt ist nicht so einfach, Frau Müller. Ich verstehe, was sie machen wollen, aber ich glaube nicht, dass es so gehen darf. Ich glaube, wir sind gerade bei der CLL bei einer Gruppe von Patienten, die heute wahrscheinlich eine normale Lebenserwartung hat, aber mit der CLL über Jahre und Jahrzehnte leben kann. Das heißt, das ist wirklich im allerbesten Sinne shared decision making. Da können wir nicht sagen: Es gibt einen Parameter, der wichtig ist. Ganz wichtig, dominierend und noch nicht erwähnt ist die Deletion 17, also die TP53-Mutation, weil die auf eine Chemotherapie schlecht anspricht. Bei den anderen hängt es, glaube ich, ganz wesentlich davon ab, wie wir mit Patienten umgehen, welches Alter der Patient hat, was die Komorbidität angeht. Dann ist so etwas wie der IGHV-Status ein weiteres Kriterium dessen, worüber wir Patienten informieren. Herr Wendtner hat es schon angedeutet: Viele Patienten ziehen heute ganz eindeutig eine Nichtchemotherapie vor, weil sie wie Bio/Öko/Grün aussieht, wenn man eine gezieltere Therapie anwendet als eine Chemotherapie. Es geht nicht allein nach unserem Algorithmus, sondern da gibt es inzwischen erfreulicherweise sehr viel Patienteninput.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Es ist so, dass die Chemoimmuntherapie in ihrer Bedeutung abnehmend ist. Einen Vorteil hat sie jedoch – das möchte ich herausstreichen: Sie stellt eine zeitlich limitierte Therapie dar. Das ist ein Vorteil gegenüber BTK-Inhibitoren, die kontinuierlich appliziert werden müssen. Allerdings, und das haben Sie richtig zusammengefasst, geht das nur bei einem mutierten IGHV-Status. Meine Andeutung vorhin bezog sich darauf, dass wir inzwischen schon Daten haben, dass selbst für IGHV-mutierte Patienten neue Therapien – in diesem Fall nicht BTK-Inhibitoren, sondern BCL2-Inhibition mit Venetoclax plus Obinutuzumab, auch einen Vorteil zeigen, was das progressionsfreie Überleben angeht. Es sind erste Daten, die noch nicht vollständig publiziert sind. Aber das mag sich in den nächsten Jahren diesbezüglich noch verstärken. Dann haben wir vielleicht noch eine andere Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wendtner. – Jetzt hat Frau Holtkamp eine Nachfrage zum Therapiealgorithmus, dann würde ich Frau Müller fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich hätte jetzt sogar zwei Nachfragen zu dem, was gesagt wurde, einmal zum Therapiealgorithmus. Da haben Sie betont, nach BTK Venetoclax und umgekehrt. Aber es ist doch so, dass es bei einer Unverträglichkeit möglich wäre, noch BTK. Oder spielt das in der Praxis keine Rolle? Die zweite Frage ist zu dem letzten Statement von Herrn Professor Wendtner. Meines Wissens ist es neben dieser rein zeitlich befristeten Therapie auch ein Aspekt, dass es bei FCR, natürlich nur bei den IGHV-mutierten, ein durchaus kuratives Potenzial hat, was ein schwergewichtiges Argument ist. Ist das noch so, oder habe ich das nicht richtig in Erinnerung?

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zur ersten Teilfrage: Ja, es gibt bei Nebenwirkungen den Switch von – ich konkretisiere – Ibrutinib auf Acalabrutinib oder auch umgekehrt Acalabrutinib auf Ibrutinib. Bisher wird relativ selten Gebrauch davon gemacht. Aber das wäre sozusagen eine Option, das ist korrekt. Zur zweiten Teilfrage: FCR bei IGHV-mutierten Patienten induziert nach 13-jähriger Beobachtung bei mehr als der Hälfte der Patienten ein progressionsfreies Überleben. Das sind schon sehr wichtige Daten, das ist korrekt. Nur: Es ist zum Schluss so, dass Sie heute – Herr Wörmann hat das angedeutet – relativ wenige Patienten überzeugen können, eine relativ toxische Chemoimmuntherapie wie FCR zu wählen, nicht zuletzt vor dem Hintergrund einer Studie, der ECOG-1912-Studie, die bereits einen Gesamtüberlebensvorteil, in diesem Fall zugunsten von Ibrutinib, im direkten Vergleich zu FCR aufgezeigt hat. Das ist eine Studie, die wir bei anderer Gelegenheit vor dem G-BA diskutiert hatten. Das macht natürlich die Argumentation gegenüber Patienten schwer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es etwas zu ergänzen? Frau Eichhorst oder Herr Wörmann? Okay? – Danke schön. – Frau Holtkamp, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, ist Ihre Ausgangsfrage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank, und die Info, dass in der Praxis aus ökologischen Gründen oder aus Gründen der Natürlichkeit teilweise BTK-Inhibitoren oder andere nicht in der Therapieoption vorgezogen werden, finde ich auch sehr interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist aber auch nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. – Ja, das habe ich auch zum ersten Mal gehört. – Herr Jantschak bitte und dann Herr Kuhn.

**Herr Dr. Jantschak:** Aufgrund technischer Störungen habe ich einen Teil der Anhörung nur in Zeitlupe wahrgenommen. Wurde die Frage Mono-/Kombitherapie, welche Patienten primär für das eine infrage kommen, schon diskutiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist durch.

**Herr Dr. Jantschak:** Ist die Studie ELEVATE-RR – das ist eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer – die Studie, auf die sich die Pressemitteilung bezieht, die angemerkt wurde, der Head-to-Head-Vergleich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU? – Ja, Sie müssten das nur noch mal bestätigen.

**Frau Dr. Ahrdorf (AstraZeneca):** Ja, das ist korrekt, die ELEVATE-RR ist der Head-to-Head-Vergleich Ibrutinib/Acalabrutinib.

**Herr Dr. Jantschak:** Weitere Unterschiede außer bezogen auf die kardiale Problematik haben sich in der ELEVATE-RR-Studie nicht ergeben, wie ich das der Pressemitteilung entnehme.

**Frau Dr. Ahrdorf (AstraZeneca):** Tatsächlich liegt zum jetzigen Zeitpunkt nur die Pressemitteilung vor, die anderen Daten sind noch nicht publiziert. Was man da sehen kann, ist zum einen, dass der primäre Endpunkt des Nichtüberlebens bezüglich PFS erreicht wurde, dass sich bei den wichtigen sekundären Endpunkten – Sie haben sie gerade angesprochen – eine Überlegenheit für das Vorflimmern über alle Grade hinweg zeigt, und tatsächlich sieht man auch einen Trend bezüglich OS. Andere sekundäre

Endpunkte, wie Richtertransformation und schwere Infektionen sind nicht signifikant. Das ist das, was in der Pressemitteilung veröffentlicht ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Ahrdorf. – Herr Jantschak, okay?

**Herr Dr. Jantschak:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann Herr Kuhn, GKV-SV.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich hätte noch zwei Fragen, insbesondere zu dem Vergleichsarm in der Secondliniestudie – es geht um die Studie ASCEND –, die überwiegend an die Fachgesellschaft und die AkdÄ gerichtet sind. Zum einen habe ich aus der Diskussion mitgenommen, man würde heute eine Chemoimmuntherapie wie Bendamustin/Rituximab nicht mehr bei Patienten einsetzen, die entweder diese Deletion 17p, TP53-Mutation oder einen unmutierten IGHV-Status in der Secondline haben. Ist das richtig, habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ich habe jetzt Herrn Professor Wendtner. Er hat die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Ich kann diese Aussage bestätigen. Eine Chemoimmuntherapie ist weder im Rezidiv noch in der Erstlinientherapie indiziert bei Vorliegen einer TP53-Aberration, also 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, und auch nicht bei einem unmutierten IGHV-Status und ergänzend – das gibt auch die Oncopedia-Leitlinie her – nicht bei komplexem Karyotyp. Das ist ein neuer Risikofaktor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen Herr Wörmann oder Frau Eichhorst? Nein? Beide nicken. – AkdÄ?

**Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO):** Entschuldigung, Herr Professor Hecken, darf ich doch noch ergänzen, weil ich glaube, Herr Kuhn, Ihre Frage war noch speziell auf die Rezidivtherapie gerichtet. Da muss man ergänzen, dass zusätzlich gilt, dass selbst bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status ohne TP53-Veränderung nach den Leitlinien eine Rezidivtherapie nur infrage kommt, wenn die Patienten ein sehr langes Ansprechen auf die Erstlinientherapie hatten. Also, die Gruppe ist in der Rezidivsituation noch mal eingeschränkt, sodass man in der Realität sagen muss, dass es kaum mehr Patienten gibt, die man heute ein zweites Mal mit einer Chemotherapie behandelt, eben weil es hier aus anderen Studien Daten gibt, dass das Überleben mit den zielgerichteten Substanzen auch im Rezidiv verlängert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung. – Herr Kuhn, ist die Frage beantwortet?

**Herr Kuhn:** Sie ist beantwortet, genau. Das betraf in dieser Studie 91,7 Prozent der Patienten im BR-Arm, die eine der beiden Aberrationen oder einen IGHV-Status, der unmutiert war, hatten, ein komplexer Karyotyp war da noch separat aufgeschlüsselt. Das könnte also dann auch noch doppelt zählen. Also, es könnten sogar noch mehr Patienten sein, die das waren.

Die zweite Frage betrifft Idelalisib/Rituximab. Da habe ich aus den Stellungnahmen und jetzt aus Ihren Äußerungen mitgenommen, dass das mittlerweile eigentlich keinen großen Stellenwert mehr hat. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Wie viele Patienten werden damit noch behandelt? Wie haben diese Erstlinientherapieergebnisse, die nie publiziert wurden, das verändert? Das wäre, glaube ich, noch ganz spannend, zu wissen.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Vielen Dank. – Es ist so, dass Idelalisib, also ein PI3K-Delta-Inhibitor, lediglich noch ab der dritten Linie nach Versagen von BTK-Inhibition und nach Versagen der BCL2-Inhibition zum Einsatz kommen könnte, aber aufgrund seines Nebenwirkungsprofils eher nur kurzfristig im Sinne eines Bridgings zum Einsatz kommt, wenn der Patient jung genug ist, um dann vielleicht einer allogenen Transplantation zugeführt zu werden; also, eine sehr eingeschränkte Indikationsstellung für Idelalisib plus Rituximab heutzutage.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur die Präzisierung: Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich vor allem um schwierige Infektionen, also opportunistische Infektionen, CMV, PJP, die eine hohe Morbidität, auch Mortalität haben, das ist die Zurückhaltung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sonstige Ergänzungen, Anmerkungen? – Ich sehe keinen von den Klinikern mehr. – Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank für die präzisen Antworten. Das war alles von meiner Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann schaue ich einmal in die Runde. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ich habe keine mehr. – Dann können wir an der Stelle die Frage-und-Antwort-Runde schließen. – Frau Büchner, Sie dürfen noch einmal die letzten 80 Minuten kurz zusammenfassen. – Sie haben das Wort, wenn Sie es möchten. Über das weitere Vorgehen, wie wir das verfahrenstechnisch operationalisieren, werden wir uns morgen unterhalten und gegebenenfalls mit dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Kontakt aufnehmen. Das sage ich an dieser Stelle einmal ungeschützt, weil es noch kein abgestimmtes Verfahrensvotum gibt. Aber da müssen wir schauen, wie wir weiterkommen. – Frau Büchner, bitte schön.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Das heißt, Sie würden mit uns noch einmal Kontakt aufnehmen, wenn das irgendwie angezeigt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. Also, die Alternativen – ich will es an der Stelle nur sagen – sind: Entweder, wir versuchen, aus dem, was Sie uns vorgelegt haben, etwas zusammenzufrickeln. Das ist relativ problematisch. Da kommt am Ende möglicherweise etwas heraus, was nicht mehr von den Fachgesellschaften so betrachtet worden ist. Eine andere Alternative wäre, man sagt, man versucht, das, was Sie nachgereicht haben, zusammenzufassen und noch einmal in irgendeiner Form in einem strukturierten Verfahren zu einem Stellungnahmeverfahren zu stellen, oder man unterbricht das Verfahren und sagt: Legen Sie alles noch einmal geordnet vor, und dann gehen wir noch mal in die Runde. Der entscheidende Punkt ist: Wenn ich die nachgereichten Daten summarisch – ich sage das wirklich ungeschützt; das ist nicht die Meinung des Unterausschusses, nur damit Sie sehen, in welcher Situation wir sind – einer Bewertung zuführe, kommt mit Sicherheit etwas anderes heraus als mit den Daten, die Sie eingereicht haben. Da ist die Frage: Macht man jetzt eine Bewertung mit einer kurzen Befristung? Sie machen dann mit dem, was Sie vorgelegt haben, noch mal ein neues Dossier. Das wäre möglicherweise negativ, weil es das Potenzial des Wirkstoffes nicht wiedergibt. Das sind im Prinzip jetzt nur neutral geschildert, damit die Bänke nicht sagen, Hecken hat wieder irgendetwas präjudiziert, die Optionen, die wir haben.

Wir haben hier einen besonderen Sachverhalt, weil wegen des Wechsels der zVT signifikante, elementare und wichtige Daten nachgereicht worden sind. Wir haben ein Problem, die adäquat zu beurteilen, auch das IQWiG hat ein Problem, die adäquat zu beurteilen, weil wir jetzt auf dieser Dossierwelle vom letzten Jahr schwimmen. Deshalb ist die Situation eine solche, bei der ich sage: Da müsste man eigentlich das, was nachgereicht worden ist, in irgendeiner Form sauber aufbereiten und das den Fachgesellschaften noch einmal zur Stellungnahme geben; denn wir sprechen jetzt wie die Blinden über die Farbe. Herr Wörmann mit seinem Schüler und der Schüler mit seiner Schülerin; die kennen das zwar im Zweifel, auch die AkdÄ kennt das. Aber ein Stellungnahmeverfahren sollte zunächst den Anspruch erheben, dass nicht nur zwei, drei Insider wissen, worüber geredet wird, weil sie heimlich irgendwelche Presseerklärungen gelesen haben, sondern dass wir damit Transparenz erzeugen. Das ist in diesem Verfahren das Atypische.

Das liegt nicht in der Sphäre des pharmazeutischen Unternehmers – das sage ich ausdrücklich –, sondern wir haben im Moment auch ein Problem. Wir haben im Prinzip drei neue Dossiers, die in der Dossierbewertung des IQWiG nicht abgebildet sind, und das muss in irgendeiner Form noch gewertet werden. Das, sage ich nur, damit Sie das in aller Ruhe mit nach Hause nehmen. Das werden wir morgen beraten, und dann werden wir schauen, dass wir zu einer einigermaßen verträglichen Lösung kommen. Ich sehe hier keinen Präzedenzfall, weil das überholende Kausalität ist, was wir so bislang noch nicht hatten, und das wird auch nicht so häufig vorkommen. – So, Frau Büchner, jetzt habe ich lange genug herumgeredet, jetzt sind Sie dran.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Uns ist auch sehr daran gelegen, dass die Evidenz entsprechend berücksichtigt wird. Gleichzeitig würden wir uns freuen, wenn das in diesem Verfahren hinreichend Berücksichtigung finden könnte und kein weiteres erfolgen müsste. Aber ich glaube, was das vor allem zeigt, ist, wie dynamisch dieses Therapieumfeld ist und was sich an dieser Anpassung der zVT widerspiegelt. Was wir eben gemacht haben und die Evidenz, die wir vorgelegt haben, ist gegenüber der definierten zVT, wo sich die Vorteile zeigen, die wir, glaube ich, auch hier vollumfänglich diskutiert und geschildert haben. Dann freuen wir uns, Herr Professor Hecken, in den kommenden Tagen von Ihnen zum weiteren Verfahren noch einmal eine Rückmeldung zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Büchner. – Ich hatte den Ton abgestellt, weil ich dachte, Sie würden uns jetzt noch mal alles vortragen, aber das wollten Sie dann doch nicht.

(Heiterkeit)

Herzlichen Dank. Wir sehen uns morgen schon wieder. Dann haben wir die Fortsetzung, was Olaparib angeht. Herzlichen Dank an alle, die uns in dieser Anhörung Rede und Antwort gestanden haben, die wir hiermit beenden können. Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich werten und uns über das weitere Verfahren unterhalten. An der Stelle unterbreche ich die Sitzung. Wir sind sechs Minuten früher als geplant. Deshalb haben Sie auch sechs Minuten länger Mittagspause. Wir treffen uns dann wieder im Unterausschuss Arzneimittel um 13:30 Uhr. Allen anderen wünsche ich einen schönen Tag, sicherlich auch bei sinnvoller Arbeit. Danke schön und dann bis heute Nachmittag oder bis morgen. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 12:24 Uhr