

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Zanubrutinib (D-1002)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. April 2024
von 10:00 Uhr bis 10:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Herr Stolskij
Frau Reinart
Herr Grubert
Frau Menacher

Angemeldeter Teilnehmender der **Uni-Klinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Hübel

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

Herr Prof. Dr. Dreyling
Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Hoster

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH:**

Frau Briswalter
Frau Dr. Rüb

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Pedrettij
Frau Dr. Yusufi

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

Herr Pütz
Frau Rossmeier

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

Frau Dr. Simon
Frau Höhne-Skouloudakis

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Merens
Frau von Hoff

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Frau Ungewiss
Frau Stiefel

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich darf Sie heute zu unserer Anhörung recht herzlich begrüßen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute Vormittag nicht anwesend. Er musste kurzfristig zu einem Termin ins Bundesgesundheitsministerium, sodass ich Sie herzlich aus Hamburg begrüße. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses.

Unsere jetzige Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Zanubrutinib. Dieser Wirkstoff wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben. Basis der heutigen Anhörung ist die Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. März 2024, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer BeiGene Germany GmbH, AbbVie Deutschland, AstraZeneca GmbH, Bristol-Myers Squibb, Ipsen Pharma, Regeneron GmbH, Roche Pharma AG, die DGHO und die GLA sowie Herr Professor Hübel und schließlich der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine sehr geehrten Damen und Herren, wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, die Präsenz festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany müssten anwesend sein Herr Stolskij, Frau Reinart, Herr Grubert und Frau Menacher, für die Uni-Klinik Köln Herr Professor Dr. Hübel, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Dreyling und Herr Professor Dr. Wörmann, für Regeneron Frau Briswalter und Frau Dr. Rüb, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Yusufi, für AbbVie Deutschland Herr Pütz und Frau Rossmeyer, für Roche Pharma Frau Dr. Simon und Frau Höhne-Skouloudakis, für AstraZeneca Frau Merens und Frau von Hoff, für Ipsen Pharma Frau Ungewiss und Frau Stiefel sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Zahn, wir sind zu dritt. Frau Professor Hoster ist auch dabei. Wir haben unseren Genderanteil deutlich angepasst, auch fachlich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Das habe ich auf meiner Liste leider nicht verzeichnet, aber das ist sehr gut. Das halten wir im Protokoll fest.

Frau Prof. Dr. Hoster (DGHO): Hallo, hier ist Frau Hoster. Ich bin für die GLA und die DGHO hier.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Seien Sie herzlich willkommen, Frau Hoster. – Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, Stellung zu nehmen. Wer macht das von Ihnen?

Herr Stolskij (BeiGene): Das mache ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Stolskij, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Stolskij (BeiGene): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn bitte ich meine Kolleginnen und Kollegen, sich kurz selbst vorzustellen.

Frau Reinart (BeiGene): Schönen guten Morgen. Mein Name ist Nina Reinart, und ich arbeite in der Abteilung Medical Affairs von BeiGene. Heute bin ich verantwortlich für die Fragen zu den medizinischen Inhalten und freue mich auf den Austausch.

Frau Menacher (BeiGene): Guten Morgen! Mein Name ist Tina Menacher. Ich bin Teil des Market Access Teams bei BeiGene und war verantwortlich für die Dossiererstellung.

Herr Grubert (BeiGene): Guten Morgen! Mein Name ist Alexander Grubert. Ich bin ebenfalls in der Abteilung Market Access und heute für Fragen zu den Therapiekosten hier.

Herr Stolskij (BeiGene): Vielen Dank ans Team. Wie schon gesagt, mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite bei BeiGene den Bereich Market Access. Wie von Ihnen bereits angekündigt, besprechen wir heute Zanubrutinib, unseren BTK-Inhibitor, mit dem wir bereits zum dritten Mal innerhalb von 24 Monaten hier sind. Darauf sind wir stolz, denn mit der zuletzt erfolgten Zulassung hat Zanubrutinib das breiteste Anwendungsgebiet unter den BTK-Inhibitoren. Nach Morbus Waldenström, dem Marginalzonen-Lymphom, und der chronisch-lymphatischen Leukämie wollen wir heute über Zanubrutinib bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, kurz FL, nach mindestens zwei Vortherapien sprechen.

Zanubrutinib ist der einzige BTK-Inhibitor, der in dieser Indikation eine Zulassung erhalten hat. Dementsprechend steht diesen Patientinnen und Patienten nun eine neue, zusätzliche Therapie zur Verfügung. Einige Sätze zur Krankheit und Therapie: Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen gilt das FL in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien nach wie vor als unheilbar und stellt für die Patientinnen und Patienten eine hohe Belastung dar. Das klinische Erscheinungsbild kann stark variieren. So treten bei einigen Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf wenige bis keine Beschwerden auf, wohingegen andere bereits zur ersten Diagnosestellung eine hohe Symptomlast aufweisen.

Was sind die Symptome bei fortgeschrittener Erkrankung? Bei etwa 70 Prozent der Patientinnen und Patienten kommt es zur Knochenmarkinfiltration der malignen B-Lymphozyten mit daraus resultierender Anämie, verstärkter Müdigkeit sowie reduzierter Leistungsfähigkeit. Bei etwa 20 Prozent der Patientinnen und Patienten werden typische B-Symptome in Form von unerklärlichem Fieber, unerklärlichem Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust beobachtet. Darüber hinaus kann das FL auch in ein aggressives Lymphom transformieren.

Wenn keine Heilung möglich ist, stellt sich die Frage, was in einer späteren Therapielinie das Ziel ist. Das FL ist durch ein langsames, aber dennoch stetig progredientes Wachstum gekennzeichnet. Eine optimierte Standardtherapie für das FL muss insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien und späten Therapielinien eine entsprechend hohe Ansprechrate und lang anhaltende Remissionsdauer erzielen, denn man möchte die Progression verhindern. Trotz der Verfügbarkeit neuer Substanzen in den letzten Jahren besteht nach wie vor ein hoher medizinischer Bedarf für Patientinnen und Patienten, die erneut behandlungsbedürftig werden. Insbesondere für ältere Betroffene mit einer Vielzahl an Komorbiditäten und nach multiplen Rezidiven fehlt es an gut verträglichen sowie wirksamen Therapieoptionen, die den Patienten nicht zusätzlich belasten.

Nun noch einige Worte zu unserer Studie und den Daten: Die vorgelegte Studie ROSEWOOD ist eine Phase-II-Studie, in der wir die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie untersucht haben. Es ist eine Phase-II-Studie, die die Überlegenheit gegenüber dem eigenen Kombinationspartner untersucht hat. Uns ist bewusst, dass die Studie methodisch kritisiert werden würde. Eine Phase-II-Studie hat nicht automatisch die Zulassung zum Ziel, sondern BeiGene wollte den unverfälschten Effekt von Zanubrutinib mit bzw. gegen Obinutuzumab bei FL sehen. Die Ergebnisse haben BeiGene, die Zulassungsbehörden und die Ärzte so sehr überzeugt, dass wir in der Folge die Zulassung bei FDA und EMA beantragt haben, um die Therapie so schnell wie möglich zur Verfügung stellen zu können.

Über welche Ergebnisse sprechen wir? In der ROSEWOOD-Studie wurden 217 Patientinnen und Patienten untersucht, die alle bereits mehr als zwei Vortherapien erhalten haben. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapien war drei Linien, die maximale Anzahl betrug elf. Elf vorangegangene Linien sind sicher nicht der Normalfall, aber es zeigt klar den Bedarf. Die Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechrate, Remission, progressionsfreies Überleben waren allesamt positiv, zumeist auch statistisch signifikant. Vor allem beim

progressionsfreien Überleben, was in dieser Therapiesituation von hoher Bedeutung ist, sehen wir einen sehr großen und vor allem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Zanubrutinib.

Die Wirksamkeit von Zanubrutinib überzeugt, aber auch bei der Sicherheit gibt es ein deutliches Bild zugunsten von Zanubrutinib. Die gute Verträglichkeit zeigt sich insbesondere darin, dass trotz eines direkten Vergleichs gegenüber einer Monotherapie des eigenen Kombinationspartners lediglich erwartbare Unterschiede auftraten und diese von geringem Ausmaß waren. Abschließend ist es daher angemessen, zu sagen, dass es zum einen nach wie vor einen hohen medizinischen Bedarf gibt und zum anderen nun mit Zanubrutinib eine neue, wirksame und sichere Option für Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach zwei vorangegangenen Therapien vorliegt. Damit komme ich zum Ende und freue mich auf die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Stolskij, für Ihre Ausführungen. Ich habe gleich eine Frage an die Kliniker. Herr Stolskij, Sie haben eben auf den großen Bedarf in dieser Erkrankung hingewiesen. Ich habe eine Frage an die Kliniker. Welchen Stellenwert hat Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im klinischen Versorgungsalltag derzeit im Vergleich zur CAR-T-Zelltherapie sowie weiteren verfügbaren Therapieoptionen, nachdem in den letzten Jahren Gott sei Dank in diesem schwierigen Feld einiges Neue auf den Markt gekommen ist? Wer kann dazu Stellung nehmen?

Weil ich nicht alle Teilnehmer auf meinem Bildschirm sehen kann, bitte ich darum, sich mit einem X im Chat zu Wort zu melden. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich gemeldet und dann Herr Professor Dreyling. Herr Professor Wörmann, bitte schön. – Ich kann Sie nicht verstehen, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ist es jetzt besser?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, jetzt ist es wunderbar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache nur die allgemeine Einführung. Wir haben schon häufiger mit Ihnen über Präparate für das follikuläre Lymphom diskutiert. Eine Besonderheit des follikulären Lymphoms ist, dass die klinischen Verläufe so unterschiedlich sind. Es gibt Patienten mit erst gutem Ansprechen, die über zehn Jahre und länger ansprechen und keine weitere Therapie brauchen. Dann gibt es Patienten, die relativ rasch aggressiv verlaufen. Manche kippen sogar in ein aggressives Lymphom. Aber auch so sehen wir Patienten, die sehr krankheitsbelastet sind. Insofern gibt es einen ungedeckten medizinischen Bedarf, obwohl die Gesamtgruppe der follikulären Lymphome weiterhin als sogenannte indolente Lymphome charakterisiert wird. Ich glaube, wenn ich unter uns abstimmen würde, hätten alle gesagt, BTK-Inhibitoren sind bei dieser Erkrankung wirksam, weil die verwandten Erkrankungen, andere indolente Lymphome, Marginalzonen-Lymphome, Waldenström ebenfalls ein gutes Ansprechen gezeigt haben. Ich glaube, das haben wir in der Stellungnahme deutlich gemacht.

Das Problem, das wir hier haben, ist speziell mit dem Design dieser Studie, das im Vergleich mit Obinutuzumab gemacht wird. Das ist eigentlich nicht das, was wir sonst regelhaft als Vergleichstherapie einsetzen würden. Wir setzen bei diesen Patienten weiterhin Immunchemotherapie als Kombination ein. Wir setzen Präparate wie Lenalidomid ein, und jetzt glücklicherweise auch für die aggressiv verlaufenden können wir CAR-T-Zellen einsetzen. Deshalb ist es spannend, die Ergebnisse zu sehen, aber im Vergleichsarm nicht genau da, wo wir im Moment beim follikulären Lymphom stehen. Das macht für uns eine Einordnung des Präparates alleine schwierig.

Heute haben wir den Vorteil, dass wir zwei besondere klinische Experten bei uns haben, Herrn Dreyling und Herrn Hübel, und Frau Professor Hoster, die Biometrikerin ist. Wenn ich darf, würde ich jetzt gern an die Kollegen weitergeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): So machen wir das, Herr Professor Wörmann, vielen Dank. Herr Professor Dreyling, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ja, ich greife den Ball direkt auf. Herr Wörmann hat zu Recht gesagt, in der Erstlinie erreichen wir bei der Mehrheit der Patienten wirklich lange Remissionen beim follikulären Lymphom. Im Rezidiv sieht es etwas anders aus. Das heißt, wenn die Patienten einmal rezidivieren, dann verkürzen sich die Zeiten noch deutlich. In der Drittlinie, da sind sich die meisten von uns einig, spielt die Chemotherapie keine große Rolle mehr. Warum? Geringere Wirksamkeit, höhere Toxizität. Sie haben die neuen immuntherapeutischen Ansätze angesprochen. Die sind aus meiner Sicht dann Standard, wenn man Langzeitremissionen erzielen will. Aber man muss ganz ehrlich sagen, CAR-T-Zellen gibt es nicht an jeder Milchkanne in Deutschland. Das heißt, das ist eigentlich nur für wirkliche Hochrisikopatienten, für aggressiv verlaufende follikuläre Lymphome. Da sehe ich den Raum.

Generell besteht zusätzlich ein Bedarf für die indolenteren follikulären Lymphome. Für ältere Patienten mit Komorbiditäten ist weiterhin die Rituximab-Monotherapie zugelassen. Die wird in anderen Ländern durchaus häufiger genutzt. Wir würden eher Richtung R-Quadrat denken, und in diesem Bereich sehe ich auch diese Kombination Zanubrutinib/Obinutuzumab als gut verträgliche Therapie, mit der man die Krankheit noch eine Zeit lang in Schach halten kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Dreyling. Frau Hoster und Herr Professor Hübel, wollen Sie ergänzen? – Herr Hübel, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hübel (Uni-Klinik Köln): Ich würde gerne ergänzen, was Herr Dreyling gesagt hat. Was die Vergleichstherapien oder die Therapiemöglichkeiten in der dritten Linie betrifft, wird in dem Gutachten auch noch das Bendamustin/Obinutuzumab genannt. Wie Herr Dreyling schon sagte, setzen wir Chemotherapie in der dritten Linie eigentlich nicht mehr ein. Die Kombination, die hier genannt wird, ist auch nur für Risikopatienten, nämlich Rituximab-refraktäre Patienten zugelassen. Das heißt, eigentlich ist es letztendlich keine Alternative zu dem Zanubrutinib.

Was die Kombination Lenalidomid/Rituximab betrifft, die schon mehrfach angesprochen wurde: Das ist sicherlich eine Kombination, die zunehmend angewandt wird. Sie wird aber zunehmend bereits in der Zweitlinie eingesetzt. Wenn nicht in der Zweitlinie, dann häufig in der Drittlinie, jedenfalls in der Regel vor dem Einsatz von Zanubrutinib/Obinutuzumab. Das heißt, es stellt sich selten die Frage, ob ich Lenalidomid/Rituximab oder Zanubrutinib einsetze.

Zu den neueren Präparaten, Tisa-Cel und Mosunetuzumab: Herr Dreyling hat schon gesagt, Tisa-Cel beschränkt sich auf größere Zentren. Was das Mosunetuzumab betrifft, den bispezifischen Antikörper, auch der ist mit Nebenwirkungen behaftet, wie zum Beispiel Zytokinfreisetzungssyndromen oder bestimmten neurologische Nebenwirkungen, die man kennen muss, mit denen man umgehen muss. Deshalb eignet sich zumindest aktuell dieser bispezifische Antikörper sicherlich nicht in der Breite der Anwendungen. Ich denke, dass gerade die Kombination Zanubrutinib und Obinutuzumab in der Breite sehr gut einsetzbar ist, sprich: in kleineren Krankenhäusern bei niedergelassenen Onkologen, wesentlich besser als zum Beispiel Tisa-Cel oder Mosunetuzumab.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hübel. Frau Hoster, wollen Sie noch ergänzen? Bitte?

Frau Prof. Dr. Hoster (DGHO): Ich kann von klinischer Seite nichts ergänzen, denn ich bin keine Ärztin, aber ich bin Methodikerin und beschäftige mich schon seit Langem mit klinischen Studien. Es ist leider tatsächlich so, dass dieser Vergleichsarm Obinutuzumab-Monotherapie hier das Problem darstellt. In der Liste der zugelassenen Vergleichstherapien ist zwar Rituximab-Monotherapie genannt gewesen, aber wie meine Kollegen dargestellt

haben, ist das eigentlich keine akzeptable Therapie für fitte Patienten im Rezidiv. Da hätte man vielleicht noch argumentieren können, dass Obinutuzumab-Monotherapie wahrscheinlich mindestens genauso gut ist wie Rituximab-Monotherapie, sodass ich aufgrund des Vergleichsarms Schwierigkeiten sehe, ohne dass zusätzliche Daten geliefert wurden. Man könnte sich vorstellen, eine Metaanalyse zu machen, in der man diese Daten mit anderen Daten vergleicht und dann adjustiert. Das ist hier nicht zur Verfügung gewesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Hoster. Gibt es weitere Fragen? – Frau Liberman vom IQWiG, bitte. Sie haben das Wort.

Frau Dr. Liberman: Guten Tag! Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Ihre Phase-III-Studie MAHOGANY, die Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab versus Lenalidomid plus Rituximab vergleicht und in der auch eine für die vorliegende Fragestellung potenziell relevante Teilpopulation enthalten ist, läuft aktuell. Meine Frage ist, wann Sie die Ergebnisse zu dieser Studie erwarten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Reinart, bitte schön.

Frau Reinart (BeiGene): Die laufende Studie MAHOGANY testet, wie Sie gesagt haben, Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der zweiten Therapielinie beim folliculären Lymphom. Aktuell rekrutiert diese Studie, und wir erwarten die ersten Daten gegen 2028.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Reinart. Damit ist die Frage, glaube ich, beantwortet, Frau Liberman. Okay. Dann Herr Annacker vom GKV-SV.

Herr Annacker: Schönen guten Morgen! Ich habe auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Studie MAHOGANY. Sie haben gerade ausgeführt, wann Sie die Ergebnisse erwarten. Uns würde interessieren, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten umfasst sind, die vom Anwendungsgebiet von Zanubrutinib umfasst sind, also ab der zweiten Therapielinie. Sie schließen schon ab der ersten ein. Das wäre die erste Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Machen Sie das wieder, Frau Reinart? – Dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

Frau Reinart (BeiGene): Wir können aktuell noch nicht absehen, wie viel Prozent der Patienten dann in das aktuelle Therapiegebiet hineinfallen werden. Es dürfen Patienten ab der zweiten Therapielinie in diese Studie eingeschlossen werden. Wie sich das am Ende aufdröselt, müssen wir leider abwarten. Dazu kann ich Ihnen heute keine genaue Aussage zu geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Reinart. – Herr Annacker.

Herr Annacker: Könnten Sie mir vielleicht noch sagen – das geht an den pharmazeutischen Unternehmer – aus welchem Grund diese Studie initiiert wurde, ob das Zulassungsaufgaben waren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Reinart.

Frau Reinart (BeiGene): Ja, dazu kann ich gern etwas sagen. Diese Studie war von der EMA nicht beauftragt. Wir haben von der FDA eine Auflage zum Mantelzell-Lymphom zu der Zulassung bekommen, die einen weiteren Arm in dieser MAHOGANY-Studie beinhaltet. Aber für das folliculäre Lymphom gab es keine Auflage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Reinart. Frau Menacher von BeiGene hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

Frau Menacher (BeiGene): Meine Kollegin hat schon alles dazu gesagt. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Annacker, sind damit Ihre Fragen beantwortet? Ja, vielen Dank. Dann ist Herr Jantschak von der KBV an der Reihe. Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Wir haben gehört, dass die Rituximab-Monotherapie, wenn, dann bei etwas fragileren Patienten eingesetzt wird und dann hauptsächlich in einer früheren Situation. Jetzt konkret die Frage: Hatte das Obinutuzumab als Monotherapie überhaupt einen Stellenwert? Hat man das angewendet, möglicherweise auch als Alternative zu Rituximab?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet darauf?

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Kann ich vielleicht etwas zu sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, Herr Professor Dreyling, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): In der Tat gab es initiale Studien, die auch die Monotherapie miteinander verglichen haben, 4 Gramm-Rituximab mit 4 Gramm-Obinutuzumab, eine internationale Studie, geleitet von dem Kanadier Laurie Sehn, und da ist so ein gespaltenes Bild herausgekommen. Teilweise waren zwischen Rituximab und Obinutuzumab keine Unterschiede nachweisbar, teilweise zumindest, was das PFS angeht. Beim Ansprechen gab es geringgradige Unterschiede. Das wird ein wenig durch die randomisierten Studien in Kombination mit Chemotherapie konterkariert. Beide Antikörper sind in Kombination mit dem noch aktuellen Standard Chemotherapie in der Erstlinie verglichen worden. Da zeigt sich, dass es bei den Niedrigrisikopatienten keinen Unterschied gibt, bei den Hochrisikopatienten eine Verbesserung des PFS.

Grundsätzlich sind beide Antikörper – zurückgehend zur Monotherapie – relativ gut verträglich. Wenn man den Ansatz dieser Antikörper als Monotherapie diskutiert, und bei Obinutuzumab gibt es keine Erfahrung, weil es in der Monotherapie nicht zugelassen ist, aber wenn man Rituximab diskutiert, dann steht genau wie von Ihnen angesprochen die Verträglichkeit mit im Vordergrund.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der vorletzte Satz von Herrn Dreyling hat das beantwortet. Wir haben formal keine Zulassung für Obinutuzumab in dieser Indikation. Das heißt, wenn wir da eine Kostenübernahme beantragen, müssen wir schon sehr gute Gründe haben. Da geht es eigentlich nur um die Gruppe der von Herrn Dreyling angesprochenen Patienten mit der ungünstigen Prognose, wo man mit Mühe einen Unterschied zeigen kann. Aber die meisten – das kann ich so sagen – in der Praxis scheuen das und werden dann Rituximab einsetzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung hat sich als Nächste gemeldet.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zum Nebenwirkungsprofil. Es war aufgefallen, dass es unter der Kombination doch recht viele Pneumonien gibt, gerade bei den älteren und komorbiden Patienten. Können Sie das bitte für uns einordnen? Wie gehen Sie damit um?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Prof. Wörmann, bezog sich Ihr Eintrag im Chat auf die letzte oder auf diese Frage von Frau Holtkamp?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auf die letzte. Ich suggeriere einmal, dass Herr Hübel und Herr Dreyling das beantworten möchten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich kann gerne etwas dazu sagen. In der Studie werden die Patienten sicherlich immer danach ausgewählt, wie die erwartete Verträglichkeit der Therapie ist. Sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombination ist die erwartete

Verträglichkeit gut, was sich in den Studiendaten bestätigt hat. Entsprechend wurden doch vulnerable ältere Patienten eingeschlossen. Umgekehrt ist es so, dass, wenn man das Obinutuzumab anschaut, dann hat das gegenüber Rituximab einen Tick stärkere immunsuppressive Nebenwirkungen. Das muss man ganz ehrlich sagen.

Zweitens gibt es bei den BTK-Inhibitoren generell einen gewissen Klasseneffekt, was atypische Pneumonien, Pneumonitis angeht. Das wissen wir inzwischen. Wenn man sich die Daten bei anderen Entitäten anschaut, kommt genau diese Toxizität auch bei den BTK-Inhibitoren heraus. Das ist aber sicherlich ein Quantensprung geringer als die klassische Chemotherapie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Dreyling. – Frau Holtkamp ist damit Ihre Frage beantwortet.

Frau Dr. Holtkamp: Ich glaube, Herr Hübel und Herr Wörmann hatten sich dazu auch gemeldet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Hübel.

Herr Prof. Dr. Hübel (Uni-Klinik Köln): Ich möchte nur zwei Sätze dazu sagen. Wir müssen uns klarmachen, dass das Zanubrutinib keine ganz neue Substanz ist, sondern dass sie gut bekannt ist. Sie ist schon zugelassen und wird intensiv eingesetzt, beispielsweise bei der chronischen ... (akustisch unverständlich). Das heißt, das Nebenwirkungsmanagement der Substanz, zumindest in der Monotherapie, ist gut bekannt. Das erleichtert den Umgang mit Nebenwirkungen. – Das nur noch als kleine Erklärung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der letzte Punkt in diesem Punkt ist: Wir sprechen hier nicht mehr über die kardialen Toxizitäten von BTKI. Das ist das, womit wir hier angefangen haben, wo wir bei den älteren Patienten mit Rhythmusstörungen ein großes Problem hatten, und das war durchaus limitierend. Wir haben auch hier ein Kollektiv von älteren Patienten. Ich wollte nur noch einmal betonen, diese nächste Generation von BTK-Inhibitoren hat es uns erst ermöglicht, auch bei diesen älteren Patienten die Therapie so einzusetzen, dass wir die kardialen Komplikationen nicht auch noch als Limitation berücksichtigen müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Holtkamp, sind damit Ihre Fragen beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann ist als Nächste Frau Liberman vom IQWiG wieder an der Reihe. Bitte schön, Frau Liberman.

Frau Dr. Liberman: Vielen Dank. Meine nächsten Fragen richten sich an die Kliniker. Ich habe zwei Fragen. In der Studie ROSEWOOD war das Vorliegen einer Therapieindikation nicht in den Einschlusskriterien enthalten. Daher meine Frage: Welche Relevanz sehen Sie bei den GELF-Kriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet, wo wir zwei vorherige Vortherapien hatten? Die zweite Frage dazu ist, wie Sie bezüglich der Therapieindikation die Studienpopulation der Studie ROSEWOOD bewerten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Dr. Liberman: Verzeihung, meine Frage war an die Kliniker gerichtet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann die Kliniker. Bitte schön, Herr Professor Dreyling, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Sie haben vollkommen Recht, Frau Liberman. Für uns in Deutschland oder auch in Europa wäre da eigentlich ganz klar die Notwendigkeit einer Therapieindikation obligat. Da sind die GELF-Kriterien, die Sie angesprochen haben, ein

Behelfsmittel. Unsere amerikanischen Kollegen sehen das ein wenig anders. Da wird teilweise im Rezidiv auch schon behandelt, allein aufgrund der Sicherung des Rezidivs. Aber da würde ich Sie voll unterstützen. Wir würden auch diese Kombination Obinutuzumab/Zanubrutinib nur bei den behandlungsbedürftigen Patienten ansetzen. Punkt.

Wenn Sie sagen, wie ist dann die Bewertung dieser Studienergebnisse? Da kann man sagen, es gibt auch weiche Kriterien, die zu den GELF-Kriterien gehören. Das ist eine ausgeprägte B-Symptomatik, die zugegebenermaßen bei den indolenten Lymphomen nicht typisch ist, auch nicht beim folliculären Lymphom. Wenn Sie mich umgekehrt fragen, wo ich diese Therapie verorten würde, dann wäre es tatsächlich auch bei den weniger aktiven folliculären Lymphomen, also nicht den hochaggressiven Fällen. Da würde ich eher die Rolle der Therapie sehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Dreyling. Wollen Sie, Herr Professor Hübel oder Herr Wörmann, das ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hübel (Uni-Klinik Köln): Nein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nein. Okay. Frau Liberman, dann sind Sie weiter dran.

Frau Dr. Liberman: Ich habe zwei Fragen gestellt. Meine erste Frage war, wie die Relevanz der GELF-Kriterien ist, und die zweite wie ...(akustisch unverständlich)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. Weitere Fragen? Keine mehr? – Das ist offensichtlich nicht der Fall, dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Zusammenfassung dieser halbstündigen Diskussion geben. Das machen Sie sicher wieder, Herr Stolskij. Sie haben das Wort.

Herr Stolskij (BeiGene): Meine Damen und Herren! Abschließend gehe ich noch einmal auf zwei Punkte ein, die heute diskutiert worden sind. Zum einen ist das Zanubrutinib beim FL wirksam und sicher. Gerade die Sicherheit wurde im Rahmen der heutigen Diskussion noch einmal betont, als dass die neuen BTK-Inhibitoren die Probleme mit den kardialen Nebenwirkungen gegenüber der alten Generation deutlich reduzieren konnten. Auch das ist sicher ein Grund dafür, dass unsere Daten sowohl die Zulassungsbehörden als auch die Ärzte überzeugt haben, die diese neue Therapie nun zur Verfügung haben und die hoffentlich vielen Patientinnen und Patienten helfen wird.

Zum anderen haben wir viel über Obinutuzumab gesprochen und gehört. Ja, Obinutuzumab ist im Vergleichsarm nicht entsprechend der Zulassung angewendet worden, sondern BeiGene wollte den unverfälschten Mehrwert von Zanubrutinib beim FL sehen. Wir haben heute auch gehört, Rituximab als Vorgängerwirkstoff des Obinutuzumab hat eine Zulassung als Monotherapie in der heute besprochenen Indikation. Insoweit macht der Vergleich klinisch schon Sinn. Daher und abschließend sind wir der festen Überzeugung, dass Zanubrutinib als einziger BTK-Inhibitor in dieser Indikation eine zusätzliche Option ist und einen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf decken kann. Vielen Dank für die gute Diskussion und noch einen schönen weiteren Vormittag.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Stolskij, für Ihre Ausführungen. Sie können sicher sein, dass all das, was hier gesagt wurde, in die weiteren Beratungen des Arzneimittelausschusses einfließen wird. Ich bedanke mich bei Ihnen allen, vor allem bei den Klinikern für ihre Auskünfte, und schließe diese Sitzung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Die Sitzung ist geschlossen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:35 Uhr