



Mündliche Anhörung

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

hier: Venetoclax (D-696)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. Oktober 2021
von 12:13 Uhr bis 13:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Wolfram

Frau Dr. Shuang Li

Frau Dr. Sternberg

Herr Dr. Klee

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Hülsmans

Frau Dr. Ederle

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

Frau Dr. Burzik

Frau Hösch

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

Frau Bazarganipour

Frau Glogger

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

Herr Prof. Dr. Bullinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Röllig

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

Frau Dr. Meyer

Frau Dr. Pfister

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SERVIER Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Klein

Frau Glaser

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

Herr Prof. Ludwig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Hecker

Herr Dr. Ziegler

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir kommen zur letzten Anhörung heute vor der Mittagspause zum Wirkstoff Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie. Es geht um die Nutzenbewertung des IQWiG vom 15. September 2021. Zunächst möchte ich Herrn Professor Hecken entschuldigen, der heute Morgen kurzfristig einen anderen Termin wahrnehmen musste. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender dieses Arzneimittelausschusses.

Zu dieser Nutzenbewertung haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer Stellung genommen: AbbVie Deutschland, Astellas Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, MSD Sharp, Novartis, SERVIER, die AkdÄ und die DGHO sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Da wir ein Wortprotokoll führen, müssen wir jetzt eine sehr lange Anwesenheitsliste feststellen: Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten anwesend sein: Frau Natalia Wolfram, Frau Dr. Shuang Li, Frau Dr. Sternberg und Herr Dr. Klee. Von der DGHO sollten Herr Professor Bullinger, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Röllig anwesend sein, von der AkdÄ Herr Professor Ludwig. Von GlaxoSmithKline GmbH sollten Frau Hülsmans und Frau Dr. Ederle da sein, von Astellas Frau Dr. Burzik und Frau Frau Hösch. – Ist Frau Dr. Burzik anwesend?

Frau Hösch (Astellas): Ja, sie ist per Telefon zugeschaltet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wunderbar. Danke schön. – Von Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Bazarganipour und Frau Glogger, von Novartis Frau Dr. Meyer und Frau Dr. Pfister, von SERVIER Frau Dr. Klein und Frau Glaser, von MSD Sharp & Dohme Frau Hecker und Herr Dr. Ziegler sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. – Habe ich jemanden nicht aufgerufen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann bitte ich den pharmazeutischen Unternehmer, sein Eingangsstatement zu halten. Wer macht das von AbbVie? – Frau Wolfram, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Wolfram (AbbVie): Herzlichen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wir freuen uns sehr auf die heutige Anhörung. Mein Name ist Natalia Wolfram, ich leite den Bereich Health Technology Assessment für Onkologie bei der Firma AbbVie und bin heute mit meinen Kolleginnen und Kollegen hier, die sich kurz selbst vorstellen, wenn Sie es erlauben, Herr Vorsitzender. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Klee (AbbVie): Mein Name ist Florian Klee. Ich arbeite im Bereich Market Access bei AbbVie und bin heute für Versorgungsfragen und Fragen rund um Modul 3 hier. Ich gebe gern an meine Kollegin, Frau Sternberg, weiter.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Schönen guten Tag. Ich bin Statistikerin bei AbbVie. Ich leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin hier für alle statistisch-methodischen Fragen. Damit gebe ich weiter an meine medizinische Kollegin.

Frau Dr. Shuang Li (AbbVie): Auch guten Tag von meiner Seite. Ich arbeite in der medizinischen Abteilung und bin heute für alle medizinischen Fragen zuständig. Damit gebe ich gern zurück an meine Kollegin, Frau Wolfram.

Frau Wolfram (AbbVie): Heute sind wir hier, um über Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, kurz AML, zu sprechen und auch darüber, was Venetoclax in der Therapie dieser

schwerkranken Patienten bedeutet. Aus unserer Sicht ist es sehr wichtig, in der heutigen Diskussion nicht zu vergessen, über welche Indikation wir sprechen und welche Konsequenz die Diagnose für die Betroffenen hat. Bei einer AML haben wir es mit einer sehr aggressiven Erkrankung zu tun, die leider sehr schnell tödlich verläuft. Bei Patienten mit AML ohne intensive Chemotherapiemöglichkeit sprechen wir maßgeblich über ältere Menschen oder Menschen mit Komorbiditäten und reduziertem Gesundheitszustand, die deshalb eine intensive Chemotherapie leider nicht überstehen würden. Für diese Patienten bedeutet die Diagnosestellung den Wettlauf um Leben oder Tod.

Bisher gab es für diese Menschen nur sehr wenige limitierte Therapieoptionen mit unzufriedenstellenden klinischen Ergebnissen. Die Hälfte dieser Patienten überlebt nach der Diagnosestellung leider nur circa zehn Monate oder sogar weniger. Der therapeutische Bedarf für diese Patientengruppe ist deshalb sehr hoch. Die neuen effektiven Therapieoptionen müssen die Überlebenszeit dieser Menschen verlängern, die Krankheit möglichst langfristig stabilisieren und kontrollieren und dies beim Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer ausgewogenen Verträglichkeit.

Es ist uns gelungen, Venetoclax in einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie Viale-A bei insgesamt 433 Menschen sehr gut zu untersuchen und dabei bei diesen vulnerablen, sehr fragilen Menschen viele wertvolle Daten zu sammeln, nicht nur zum Gesamtüberleben und weiteren wichtigen klinischen Parametern, sondern auch und vor allem für die langfristige Transfusionsfreiheit und patientenberichtete Endpunkte, beispielsweise Fatigue oder gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Nutzenbewertung wurde der Überlebensvorteil der Kombinationstherapie mit Venetoclax mit HMA - hypomethylierenden Substanzen - als erheblich eingestuft. Das ist die höchstmögliche Kategorie, die es gibt. Wir freuen uns sehr über diese Einordnung des Ergebnisses für die Patienten. Gleichzeitig ist es aus unserer Sicht sehr wichtig und dringend erforderlich, neben der erheblichen Verlängerung der Überlebenszeit auch die Ergebnisse zum Transfusionsverhalten heranzuziehen. In allen Analysen, in allen Auswertungen, die wir mit dem Dossier und nun auch mit der Stellungnahme vorgelegt haben, zeigen sich für die Venetoclax-Kombinationstherapie erhebliche robuste Vorteile gegenüber der Monotherapie mit HMA Azacitidin.

Nun kommen wir zur Verträglichkeit: Die Verträglichkeit sehen wir in der Gesamtschau aller Ergebnisse als gut charakterisiert, ausgewogen und in der Praxis gut kontrollierbar. Es zeigen sich in einzelnen Ereignissen sowohl bekannte Nachteile als auch Vorteile der Therapie, und was ganz wichtig ist, in der Gesamtheit, vor allem bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie mit Venetoclax und der Monotherapie mit Azacitidin.

Was bedeuten diese Ergebnisse für die Betroffenen genau? Mit der Therapie aus Venetoclax mit HMA steht diesen sehr kranken, fragilen Menschen zum ersten Mal die Therapie zur Verfügung, die die Überlebenszeit dieser Patienten um mehr als 50 % verlängert hat und dies beim Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wir haben mit der Studie Viale-A die erste Studie trotz vieler Anstrengungen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, in der es überhaupt gelungen ist, so ein relevantes Ergebnis für die Patienten zu zeigen.

Nun kommen wir zum Thema Transfusionsfreiheit: In allen Analysen zeigt sich für die Transfusionsfreiheit ein erheblicher Vorteil für die Venetoclax-Kombinationstherapie. Aber was bedeutet das konkret? Die langfristige Transfusionsfreiheit bedeutet für diese Menschen, dass sie weniger an Symptomen der Erkrankung leiden. Diese sind für sie sehr belastend, zum Beispiel Fatigue oder Blutungsneigung. Das bedeutet auch, dass sie weniger unter Risiko für Folgekomplicationen stehen. Dabei ist es wichtig, nicht zu vergessen, dass diese Menschen nicht immer wieder ins Krankenhaus müssen, um die Transfusion zu erhalten. Sie gewinnen dadurch wertvolle Lebenszeit, die für die Menschen in dieser Phase sehr wichtig ist.

Mit Blick auf die Schwere und die Aggressivität dieser Erkrankung bedeuten all diese Ergebnisse und im Kontext die Ergebnisse weiterer Substanzen in diesem Indikationsgebiet einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten, die die Venetoclax-Kombinationstherapie erhalten. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit, und wir freuen uns alle sehr auf die heutige Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Wolfram, für diese Ausführungen. – Ich frage die Runde: Wer stellt Fragen? Wer macht den Aufschlag? – Frau Ludwig vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön.

Frau Dr. Ludwig: Guten Tag. Vielen Dank erst einmal für die Einführung. – Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Patienten mit niedrigem zytogenetischen Risiko wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Hier würde ich gern einmal nach den Gründen fragen, warum Sie diese Patienten mit niedrigem Risiko ausgeschlossen haben. Es waren nur Patienten mit intermediärem und hohem Risiko eingeschlossen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Li, bitte.

Frau Dr. Shuang Li (AbbVie): Die Patienten, die in die Viale-A-Studie eingeschlossen wurden, hatten entweder intermediäre oder ungünstige Zytogenetik. Die Subgruppe mit günstiger Zytogenetik ist bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr stark unterrepräsentiert. Gerade bei älteren Patienten ist der Anteil sehr gering. Wir wissen, dass Patienten mit einer intermediären und ungünstigen Zytogenetik eher eine schlechtere Prognose haben. Gleichzeitig haben sie eine geringere Chance auf Heilung. Dieser Einschluss erfolgte in Anlehnung an die Einschlusskriterien bei den Azacitidin- und Decitabin-Zulassungsstudien.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Pitura von der KBV.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Auch die Fachgesellschaft möchte ich um ihre Einschätzung zu diesem Thema bitten. Die AkdÄ kommentiert in ihrer Stellungnahme die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit in der Nutzenbewertung, die vom IQWiG unter anderem mit dem Fehlen objektiver Kriterien zur Gabe von Transfusionen, wie Laborparametern oder Symptomen begründet wurde. Sie schreiben, dass sich die Entscheidung, ob transfundiert wird oder nicht, nicht an einem oder mehreren objektiven Kriterien orientiert, sondern in der klinischen Praxis immer alle verfügbaren Befunde und damit auch subjektive Kriterien wie Luftnot herangezogen werden. Herr Professor Ludwig, können Sie einmal genauer erläutern, wovon die Entscheidung abhängt, ob ein Patient transfundiert wird? – Vielen Dank.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Das mache ich gern, weil ich in der Behandlung dieser Patienten auch einige Jahre Erfahrung habe. – Ich glaube, es wäre ein großer Fehler, den Hb-Wert so zu behandeln wie den Kreatininwert oder irgendeinen anderen laborchemischen Parameter, da wir uns bei der Frage der Transfusionsbedürftigkeit sehr an den Symptomen des Patienten, am Alter, an den Begleiterkrankungen etc. orientieren, und einzig und allein den Parameter Hb-Wert heranzuziehen, halte ich für nicht gerechtfertigt. Wir haben uns auch vor dem Hintergrund der Frage, wie man diesen Zusatznutzen bewertet, letztlich doch entschieden, weil infolge der längeren Transfusionsfreiheit und der deutlichen Reduktion von Symptomen bei diesen Patientinnen und Patienten ein eindeutiger Vorteil in der Lebensqualität entsteht und wir gleichzeitig mit diesem Wirkstoff schon längere Jahre Erfahrung bei der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie haben. Das heißt, dass wir die Dosierung sehr gut kontrollieren und regulieren können, sodass sich dieser Zusatznutzen aus Sicht der AkdÄ zwischen erheblich und beträchtlich befindet. Ich glaube, dass die Einschätzung des IQWiG in dieser Situation bezogen auf die Transfusionsfreiheit aus klinischer Sicht nicht korrekt ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Ludwig. – Frau Pitura hatte auch die DGHO angesprochen. Möchten Sie dazu Stellung nehmen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann kurz dazu Stellung nehmen. Wir denken auf jeden Fall, dass die Transfusionsfreiheit ein kritischer Punkt ist. Ich darf kurz daran erinnern, dass beim Luspatercept – Niedrigrisiko MDS – die Transfusionsfreiheit einer der kritischsten Morbiditätsendpunkte war. Insofern haben wir schon Erfahrung mit dem Endpunkt. Damals war das ein ziemlich dramatischer Unterschied zugunsten von Luspatercept. Deshalb glaube ich, dass es wichtig ist, diesen Parameter hier zu berücksichtigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Pitura, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Frau Ludwig von der GKV, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe zwei Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Einmal geht es um die Patienten mit dem niedrigen zytogenetischen Risiko, ob die in der Praxis genauso behandelt werden wie die anderen Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko. Die zweite Frage wäre, ob Sie die Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin bei Patienten mit TP53-Mutation beurteilen können. Es gibt eine neue Studie für die Kombination von Venetoclax mit Decitabin, die für die Patienten mit TP53-Mutation eher schlecht aussieht. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das sind zwei Fragen. Wer macht das? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich mache das nicht, aber danke für die Aufforderung. Ich wollte nur den schüchternen Kollegen nennen, der für die Leitlinie zuständig ist, Professor Röllig. Er hat in der Leitlinie dazu Stellung genommen, welche Patienten wir behandeln sollen, und für die molekularen Aberrationen ist Herr Bullinger einer der Weltexperten. Er möchte sich bestimmt zum Thema TP53 äußern. – Entschuldigung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Röllig hat sich schon geäußert und ist auch jetzt dran. Herr Professor Röllig, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Vielen Dank. – Das bezieht sich auf die Frage der Behandlung unterschiedlicher Risikogruppen. Es ist so, dass wir unsere Behandlungsindikation bei Diagnostikstellung von dem Zustand und der Therapiefähigkeit bezüglich einer intensiven Therapie, von den biologischen Gegebenheiten des Patienten abhängig machen, das heißt, ob wir eine intensive Therapie für den Patienten für zu risikoreich halten und ob wir demzufolge eher auf eine dosisreduzierte Therapie übergehen. Das bezieht sich im Großen und Ganzen auf alle zytogenetischen Risikogruppen. Das heißt, als Antwort auf Ihre Frage würden wir in diesem Falle auch Patienten mit einem günstigen zytogenetischen Risiko, die sich nicht für eine intensive Therapie eignen, mit einer solchen HMA- plus Venetoclax-Kombination behandeln.

Vielleicht darf ich noch kurz ergänzen: Der Studie liegt eine chromosomale Veränderung, sogenannte zytogenetische Klassifikation zugrunde, die mittlerweile überarbeitet wurde, und wir zählen eine Reihe von Patienten, die bestimmte Mutationen wie zum Beispiel die NPM1-Mutation haben, mittlerweile zu den günstigen Risikogruppen. Diese Patienten wurden in die Studie Viale-A eingeschlossen, und wir haben gesehen, dass die NPM1-Mutierten, also eher günstig klinisch verlaufenden Patienten von der Venetoclax-Azacitidin-Kombination besonders profitieren. Auch unter diesem Aspekt würden wir Günstig-Risikopatienten sowohl intermediär als auch Ungünstig-Risikopatienten mit dieser Kombination behandeln.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Bullinger, möchten Sie ergänzen? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Ich kann dem zustimmen, was Herr Röllig gesagt hat. Real-World-Daten aus den USA, wo das schon breit eingesetzt wird, zeigen, dass die Patienten mit prognostisch günstigen Risikofaktoren von der Therapie einen extremen Benefit haben.

Zur Frage TP53-Mutierte: Die Höchstisiko-AML-Kohorte spricht leider auf die Kombination schlechter an als die günstigeren Risikogruppen, aber sie spricht auf die Kombination von Azacitidin mit Venetoclax immer noch besser an als auf die Standardtherapien. Das heißt, TP53-mutierte Patienten laufen zwar schlechter mit Azacitidin-Venetoclax als die anderen AML-Patienten, die das bekommen, aber sie laufen immer noch signifikant besser als die TP53-Mutierten, die den aktuellen Standard bekommen, sprich: Azacitidin allein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bullinger. – Frau Müller hat sich als nächstes gemeldet. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank; nur wenn das Thema jetzt abgeschlossen ist, würde ich eine andere Frage stellen. – Ich wollte eine Frage zu den Nebenwirkungen stellen. Frau Ludwig hat es eben kurz angesprochen. Wir haben hier eine Add-on-Situation, Add-on zu Azacitidin, und wie wir aus anderen Indikationen wissen, Venetoclax sind keine Smarties. Normalerweise würde man in einer Add-on-Situation mit einer hochwirksamen Substanz einen deutlichen Unterschied bei den Nebenwirkungen erwarten oder zumindest einen Nachteil, mit dem der OS-Vorteil möglicherweise erkaufte würde. Das ist hier, was die Gesamtraten der schweren UE, schwerwiegenden UE und Abbruch wegen UE betrifft, nicht der Fall. Könnten Sie etwas dazu sagen, ob hier möglicherweise Morbiditätsvorteile einfließen? Wir erfassen UE unabhängig von der Relatedness. – Das ist die eine Frage.

Wenn Sie vielleicht noch etwas zu dem Nebenwirkungsprofil im Detail sagen können? Hier haben sich beispielsweise bei Kontusionen Vorteile gezeigt, allerdings nur bei UE, nicht schweren und bei schweren UE, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – etwas verwirrend, für den Endpunkt Neutropenie dagegen ein Nachteil. Könnten Sie dazu ein wenig aus der Praxis berichten, wie Ihre Erfahrungen sind?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das waren mehrere Fragen. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich werde die erste Frage übernehmen. Die erste Antwort ist: because we can. Ich glaube, der Hauptpunkt, warum es am Anfang weniger Nebenwirkungen gab, ist, weil es keinen Arzt oder keine Ärztin gab, die diese Patienten behandelt haben, die nicht Venetoclax bei der CLL eingesetzt haben, das große Problem des Tumorzerfalls initial des Cytokine release syndroms mit der jetzt langsam eskalierenden Dosierung, glaube ich, gut im Griff ist. Die Probleme, die wir vor einigen Jahren in der breiten Anwendung gesehen haben, sehen wir deshalb nicht, weil diese Therapie nur in Zentren durchgeführt wird, das sind die AML-Patienten, und dass es Erfahrung mit Venetoclax gibt. Ich glaube, die Kollegen werden mir zustimmen. – Christoph, Ihr plant eine weitere Studie mit Venetoclax. Ich weiß nicht, ob Du das noch kommentieren möchtest.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Röllig hat sich zu Wort gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Ich darf vielleicht ergänzen, was Bernhard Wörmann angeschnitten hat. Es ist zum einen so, dass die ärztlichen Kollegen eine gewisse Erfahrung im Umgang mit Venetoclax gewonnen haben, was zum Beispiel das Tumorlyse-Risiko anbelangt. Ein weiterer entscheidender Punkt als Begründung des Phänomens, das Sie angeschnitten haben, dass eine Add-on-Therapie trotzdem nicht über eine Toxizität zu einem Aufbrauchen eines möglichen Überlebensvorteils führt, ist, dass wir aufgrund der Wirksamkeit der Therapie ein relativ zügiges Ansprechen eines großen Teils der Patienten haben. Mit „Ansprechen“ meinen wir die Wiederherstellung einer relativ normalen Hämatopoese, die das Hauptproblem der Komplikation und der Sterblichkeit bei der AML ist. Das heißt, dadurch, dass Patienten mit weniger wirksamen Therapien in geringerer Zahl eine komplette Remission erhalten und das länger dauert – wir sprechen den Vergleich zu hypomethylierenden Substanzen an –, sind diese Patienten zu einem höheren Teil für infektionsbedingte Komplikationen oder Blutungen gefährdet. Aufgrund der Tatsache, dass die Kombination relativ schnell wirkt und einem großen Teil der Patienten bereits nach einem Zyklus zu einer hämatologischen Regeneration

verhilft, ist das Risiko der Sterblichkeit relativ ausgeprägt reduziert, und das erklärt aus unserer Sicht dieses Phänomen hier.

Ansonsten, um vielleicht noch auf einen anderen Aspekt Ihrer Frage zu antworten: Aus unserer Sicht ist es so, dass der von Ihnen geschilderte Vorteil bei eingriffsbedingten etc. unerwünschten Wirkungen wahrscheinlich eher einer der kleinen Zahlen ist, so würde ich es einschätzen, und die hauptsächlich führende Nebenwirkung, die wir in der klinischen Praxis beobachten, die Zytopenie, also die Hämatotoxizität ist, die aber wiederum dadurch ausgeglichen wird, dass ein relativ hoher Teil von Patienten bereits nach wenigen Zyklen oder nach kurzer Zeit der Therapie eine Remission erreicht. Das ist im Übrigen auch der Grund dafür, dass sich die Transfusionsabhängigkeit zugunsten der Venetoclax-Kombination in der Therapie verändert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Röllig. – Frau Müller hat eine Nachfrage dazu. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Erst einmal vielen Dank für Ihre Ausführungen. Das hat mir in meinem Verständnis schon sehr weitergeholfen. Ich habe eine letzte Nachfrage zu dem Punkt, den Sie ganz zum Schluss angesprochen haben, Herr Professor Röllig, zu der Neutropenie. Wir haben diesen Nachteil bei der Neutropenie, wir haben aber eine Time-to-event-Analyse. Das heißt, wenn wir eine Time-to-event-Analyse machen, sehen wir den Nachteil, weil die früher erst initial, wenn ich Sie richtig verstanden habe, eine Neutropenie haben, und dann – aber bitte, korrigieren Sie mich – kommt ein Ansprechen der Hämatopoese, was im längeren Verlauf zum Beispiel dazu führt, dass weniger Infektionen und andere Komplikationen auftreten. Habe ich Sie so richtig verstanden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Röllig.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Das trifft absolut zu. Um es mit anderen Worten zu sagen, ist der Prozentsatz von Patienten, der eine schwere Neutropenie entwickelt, durch den von Ihnen vorhin beschriebenen Add-on-Effekt mit der Venetoclax-Kombination höher, aber gleichzeitig der Anteil von Patienten, die eine komplette Remission, die nach ein bis zwei Zyklen einer Therapie eine Wiederherstellung ihrer Hämatopoese haben, sehr viel höher. Das wiederum bedingt den Vorteil beim Überleben, weil diese Patienten weniger zytopeniebedingte Komplikationen haben bei einem deutlich höheren Anteil. Es sind ungefähr 67 % versus circa 25 % von Patienten, die auf die Therapie mit Venetoclax-Azacitidin ansprechen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Röllig. – Jetzt ist Frau Nink vom IQWiG an der Reihe, und es folgt ihr Frau Holtkamp von der Patientenvertretung. Bitte schön, Frau Nink.

Frau Nink: Ich würde gern noch zu zwei Punkten kommen. Der eine ist das Thema Transfusionsfreiheit, über das wir schon verschiedentlich diskutiert haben, um klarzustellen, wie wir uns nicht verstanden wissen wollen, glaube ich. Es geht nicht darum, dass Transfusionsfreiheit kein relevanter Endpunkt ist, sondern es geht darum, dass vergleichbare Kriterien für eine Transfusion in der Studie fehlen. Da geht es auch nicht um starre Kriterien an Laborwerten, sondern insbesondere um Kriterien, die beispielsweise die Symptomatik berücksichtigen. Wir würden sehr gern etwas darüber wissen, wie es den Patientinnen und Patienten in der Studie geht.

Das fehlt in der Studie. Das haben wir beschrieben, und es wird ausschließlich auf die jeweiligen Leitlinien verwiesen. Wir würden schon denken, dass wir adäquate Kriterien brauchen, die Symptomatik und gegebenenfalls Laborparameter berücksichtigen, die dann für individuelle Patienten für die Entscheidung herangezogen werden. Nichts anderes macht man letztlich, wenn man Leitlinien für eine Transfusion heranzieht. Wir haben in den Stellungnahmen dazu keine neuen Informationen erhalten, ob es Kriterien gab oder ob es vielleicht Informationen für die Gründe zur Transfusion gab. Das macht es uns schwierig, die Validität dieses Endpunktes einzuschätzen. Das ist die Frage an den pU, ob es dazu weitere Informationen gibt.

Das andere, was damit verbunden ist, ist Folgendes: Frau Wolfram hat in ihrem Eingangsstatement gesagt, es geht auch um den Erhalt der Lebensqualität, und in der Studie wären viele wertvolle Daten hierzu gesammelt worden. Man muss sagen, das wäre sehr interessant gewesen. Hier sind verschiedene Instrumente zur Messung der patientenberichteten Symptomatik und der Lebensqualität zum Einsatz gekommen, aber wir haben leider bereits zum ersten Erhebungszeitpunkt so schlechte Rücklaufquoten gehabt, dass diese Daten im Rahmen dieser Bewertung nicht verwertet werden konnten. Deshalb die Frage an den pU, ob es Gründe dafür gibt, dass diese Rücklaufquoten in der Studie so schlecht waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Nink. – Dazu hat sich Frau Wolfram vom pU gemeldet. Bitte schön.

Frau Wolfram (AbbVie): Frau Nink, ich möchte auf Ihre erste Frage bezogen auf die Transfusionskriterien eingehen. Wie wir bereits im Dossier und jetzt mit der Stellungnahme beschrieben haben, war in unserer Studie eine individuelle Gabe nach den Kriterien vorgesehen, die wir heute sehr umfänglich von den Klinikern gehört haben. Das ist ein Vorgehen, das auch der Praxis entspricht. Deshalb konnte man im Rahmen der Studie die Kriterien nicht festschreiben, weil es im Kontext der AML aus praktischer Sicht leider keinen Sinn macht. Dieses Thema wurde, soweit ich mich entsinne, auch in der letzten Anhörung zu diesem Anwendungsgebiet diskutiert und durch die Kliniker bestätigt, dass dieses Vorgehen völlig angemessen und nachvollziehbar ist.

Ich möchte dazu noch einen weiteren Punkt erläutern, um die letzten Unsicherheiten auszuräumen. Wir haben es hier mit einer randomisierten und doppelblinden Studie zu tun. Deshalb ist nicht davon auszugehen, dass sich Interessen im Laufe der Studie ändern können, respektive die Kriterien unterschiedlich waren. Wir sehen auch keinerlei Subgruppenmodifikationen bezogen auf unterschiedliche Faktoren. Insofern macht es uns sicher und robust, dass das Ergebnis dieses langfristigen Transfusionsfreiheitsvorteils von Venetoclax sehr überzeugend und erheblich ist.

Zu der zweiten Frage, bezogen auf die Lebensqualitätsdaten, würde ich gern an meine Kollegin, Frau Dr. Sternberg, übergeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Sternberg, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Vielen Dank. – Zu den Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen, einmal, wie wir sie erhoben haben: Sie wurden jeden zweiten Zyklus erhoben, und zwar bis zur finalen Visite, das heißt, solange die Patienten eine aktive Therapie bekommen haben. Die Rücklaufquoten sind gemessen an den überlebenden Patienten in der Tat niedrig. Das haben wir gesehen. Wir haben aber auch gesehen, dass die Rücklaufquoten gemessen anhand der Patienten, die unter aktiver Therapie standen, relativ hoch waren. Die Mehrzahl der Patienten hat diese Fragebögen ausgefüllt.

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal eine Lanze für die Lebensqualitätsdaten brechen. Wir haben hier eine der sehr wenigen Studien in dieser Indikation, die überhaupt Lebensqualitätsdaten erheben. Das liegt vermutlich an dieser Indikation. Wir haben Patienten, die in einer extrem schwierigen Lebenssituation sind. Insofern sind die Daten, die wir gesammelt haben, extrem wichtig für uns. Ja, wir erreichen die methodischen Vorgaben für die Rücklaufquoten nicht, und deshalb ziehen wir aus methodischen Gründen die Lebensqualitätsdaten auch nicht zur Zusatznutzenableitung heran. Aber gerade im Kontext der erheblichen Lebenszeitverlängerung spricht das für sich. Wir haben auf der einen Seite die Lebenszeitverlängerung und auf der anderen Seite, und zumindest kann man dieses Indiz aus den Lebensqualitätsdaten herausziehen, dass die Lebensqualität dadurch nicht negativ beeinflusst wird. Ich glaube, das ist etwas sehr Starkes, sehr Wichtiges, was wir hier noch einmal betonen wollen, auch wenn wir aus methodischen Gründen wegen der Rücklaufquoten die Lebensqualitätsdaten nicht heranziehen.

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

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte kurz etwas zu dem sagen, was Frau Nink gesagt hat. Im Prinzip stimmt die AkdÄ dem vollkommen zu. Wir haben das auch in unserer Stellungnahme klar formuliert. Wir hätten uns verwertbare Daten zur Symptomatik, Gesundheitszustand, vor allem zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewünscht. Was der pharmazeutische Unternehmer eben gesagt hat, kann mich nicht ganz überzeugen. Wir haben immerhin ein Durchschnittsalter, das bei weit über 70 Jahren lag, und da sind Faktoren der Lebensqualität ein besonderer Faktor, weil viele dieser Leute Begleiterkrankungen haben. Es wäre sehr interessant gewesen, hier den Vergleich der Kombinationstherapie versus nur Azacitidin zu sehen. Auch aus der klinischen Erfahrung kann ich das nicht unterstreichen, im Gegenteil. Man kann gerade bei diesen Patienten, die zum Teil längere Zeit stationär sind, durchaus entsprechende Daten generieren.

Was ich am Anfang gesagt habe, war, dass wir den Punkt der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen durch die Transfusionsfreiheit in diesem Kollektiv sehr hoch einschätzen und deshalb glauben, dass man hier nicht so sehr nach irgendwelchen Parametern oder Grenzwerten schauen sollte, sondern insgesamt berücksichtigt, dass diese Leute weniger Transfusionsbedarf hatten und letztlich nach einem gewissen Zeitraum weniger Infektionen. Auch da stimmte die Aussage nicht ganz, die vorhin zu den Infektionen kam. Es gibt durchaus Infektionen in beiden Gruppen. Das sieht man auch in der Publikation im New England Journal of Medicine. Es wäre bei diesem Patientenkollektiv sehr verwunderlich, dass dort im Rahmen der Behandlung keine Infektionen auftreten. Aber letztlich kann man das Venetoclax durch unsere Erfahrung aus der CLL-Behandlung sehr gut steuern. Es ist bei dieser Substanz auch erstaunlich, wie schnell die Zytopenie im Bereich der Granulopoese reversibel ist und die Patienten dadurch nicht besonders gefährdet sind.

Ich wollte nur klar sagen: Natürlich hätte man Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Indikation sehr gern gesehen, auch angesichts des Kollektivs, das untersucht wurde. Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers überzeugen mich in diesem Punkt nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Prof. Ludwig. – Ich wollte Herrn Professor Bullinger fragen, der sich zu Wort gemeldet hat, ob das zu diesem Punkt war; denn ansonsten hätte sich Frau Müller noch einmal unmittelbar zu diesem Punkt gemeldet.

Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO): Nein, das war vorher noch zu Herrn Rölligs Ausführungen, aber ich hätte nur unterstützen wollen, was Herr Röllig gesagt hat. Ich kann auch dem zustimmen, was Herr Ludwig gesagt hat, dass wir das Venetoclax in der Klinik sehr gut managen können und dadurch das Risiko minimieren, dass die Patienten durch die Neutropenien, die durch Venetoclax entstehen können, einen Schaden nehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bullinger. – Dann Frau Müller direkt dazu, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte bei einem Punkt noch etwas präzisieren oder bei Ihnen nachfragen, Professor Ludwig. Ihre Stellungnahme liegt nicht allen vor, deshalb spreche ich das noch einmal an. Bei der Transfusionsfreiheit war der eine methodische Kritikpunkt des IQWiG die Frage, ob Kriterien dargelegt werden, anhand derer transfundiert wurde. Dazu wurde ausführlich ausgeführt.

Der zweite Kritikpunkt war die Beobachtungsdauer, die im Interventionsarm mit 8,7 Monaten deutlich länger war als im Komparatorarm mit 4,9 Monaten. Dazu hatten Sie sich, Professor Ludwig, in der Stellungnahme der AkdÄ auch geäußert, nämlich dazu, ob man da eine relevante Verzerrung erwarten würde bezüglich der Frage, ob man im Komparatorarm, aufgrund der relativ niedrigen Rate von complete remissions, überhaupt noch eine Transfusionsfreiheit erwarten würde. Könnten Sie dazu vielleicht noch einmal ausführen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich kann zu diesem Unterschied selber nichts sagen. Das müsste der pharmazeutische Unternehmer erklären, warum die Beobachtungsdauer so unterschiedlich war. Wir haben letztlich eindeutige Ergebnisse, was die Transfusionsfreiheit angeht. Das ist darauf zurückzuführen, dass man mit Venetoclax plus Azacitidin schneller eine deutliche Verringerung der pathologischen Zellpopulation im Knochenmark erreicht und dadurch sowohl Thrombozytenkonzentrate als auch Erythrozytenkonzentrate weniger häufig erforderlich waren als im Vergleichsarm mit Azacitidin. Diese unterschiedliche Beobachtungsdauer, Frau Müller, muss ich ganz ehrlich sagen, kann ich nicht erklären, weil ich mir diese Daten nicht im Detail angeschaut habe. Vom pharmazeutischen Unternehmer oder von denen, die sich die Daten etwas genauer angeschaut haben, müsste es ohne Weiteres eine Erklärung geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Ludwig. – Dazu hat sich Frau Dr. Sternberg vom pU schon gemeldet. Frau Dr. Sternberg, bitte.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Die unterschiedliche Beobachtungsdauer liegt daran, dass auch die Transfusionsfreiheit an die aktive Therapie gekoppelt ist. Das heißt, wir sehen hier unterschiedliche Behandlungsdauern zwischen den Therapiearmen. Das ist eindeutig darauf zurückzuführen, dass Venetoclax so eine hochpotente Therapie ist; denn die Unterschiede entstehen einerseits dadurch, dass die Patienten im Azacitidin-Arm wesentlich früher sterben und im Venetoclax-Arm entsprechend länger leben und länger beobachtet werden. Es hängt aber auch mit der kompletten Remission, die schon erwähnt wurde, zusammen, dass viel mehr Patienten unter Venetoclax in eine komplette Remission gehen, auch schon viel früher in eine Remission gehen und diese länger andauert. Das bedingt diese unterschiedlichen Behandlungszeiten. Diese unterschiedlichen Behandlungszeiten sind eindeutig auf die hochpotente Therapie zurückzuführen.

Noch einmal zur Transfusionsunabhängigkeit: Wir haben in der Stellungnahme adressiert, dass die unterschiedlichen Beobachtungszeiten durch Ereigniszeitanalysen adressiert werden. Wir sehen hier konsistent mit dem, was wir schon im Dossier gezeigt haben – – Wenn wir die relativen Risiken bei der Transfusionsfreiheit oder die Ereigniszeitanalysen anschauen, sehen wir eindeutig einen erheblichen Zusatznutzen in der Transfusionsfreiheit, unabhängig davon, welche der gefühlte Hunderten Analysen wir an der Stelle betrachten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Sternberg. – Frau Nink, ist Ihre Frage direkt dazu? Sonst ist Frau Holtkamp an der Reihe.

Frau Nink: Ja, das wäre direkt dazu.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann dürfen Sie das. Bitte schön.

Frau Nink: Danke. – Ich wollte das mit den Beobachtungsdauern – – Frau Sternberg hat erläutert, wie das zustande kommt. Der Endpunkt ist nicht über die Behandlung hinaus weiter beobachtet worden. Die beste Lösung in der Studie wäre gewesen, man hätte das einfach weiter beobachtet. Dann wären wir nicht in diese Lage gekommen, dass wir sehr unterschiedliche Beobachtungszeiten haben, sodass es nicht möglich ist, die Raten in dieser Situation miteinander zu vergleichen. Das ist das Problem. Das schlägt hier sehr deutlich zu, auch in einer Situation, wenn man sich vorstellt, man möchte gern einen Endpunkt wie andauernde Transfusionsfreiheit anschauen, beispielsweise 24 Wochen, und ich habe im Vergleichsarm die Patienten nur vier bis fünf Monate unter Beobachtung, dann wird es für diese sehr schwierig sein, diese 24 Wochen Transfusionsfreiheit überhaupt zu erreichen. Deshalb ist die Ereigniszeitanalyse eine bessere methodische Lösung als die Raten, aber wir haben nach wie vor dieses Problem bestehen, dass wir in der Studie die unterschiedlichen Beobachtungszeiten haben.

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

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Vielleicht darf ich als jemand, der auch klinische Studien macht, den Einwand von Frau Nink als sehr valide und wichtig kommentieren, auf der anderen Seite

aber sagen, dass wir arzneimittelrechtlich Patienten, die ein Rezidiv haben oder die auf eine Therapie nicht mehr ansprechen, gern einen Wechsel ihrer Therapie ermöglichen würden, gegebenenfalls auch mit neuen Substanzen im Rahmen klinischer Studien. Das ist manchmal regulatorisch schwierig, wenn man Ereignisse oder Endpunkte im Rahmen einer vorherigen Studie noch erheben möchte, weil sich die Studien eigentlich arzneimittelrechtlich nicht überlappen dürfen. Ich könnte mir vorstellen, dass das ein Grund dafür gewesen ist und dass diese Ereigniszeitanalyse vielleicht ein guter Ausweg aus dieser Misere in dem Falle ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Röllig. – Jetzt ist aber Frau Holtkamp von der Patientenvertretung dran. Bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage an die Fachgesellschaft und die Experten zu dem Nebenwirkungsprofil. Sie haben das Vorhofflimmern als Nebenwirkung betont.

(Zuruf: Es ist extrem leise, es ist fast nicht verständlich.)

Frau Dr. Holtkamp: Hören Sie mich jetzt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sehr gut, Frau Holtkamp. Ausgezeichnet.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage zu dem Nebenwirkungsprofil. Von der Fachgesellschaft haben Sie auf die Bedeutung des Vorhofflimmerns hingewiesen. Es geht hier um ältere Patienten, bei denen das relevant sein dürfte. Ziehen Sie daraus klinische Konsequenzen, was die Therapieentscheidung angeht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann hat sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns die Daten aus dem New England Journal Paper auch angeschaut. Im Dossier sah es, glaube ich, etwas anders aus. Das Vorhofflimmern ist ein relevantes Thema, allerdings ist das unter der klinischen Beurteilung aller Experten, die wir bei uns eingeschlossen hatten, bisher nicht als wirklich kritischer Punkt aufgefallen. Man muss vielleicht sagen, dass die Rate im Vergleichsarm sehr niedrig ist. Deshalb haben wir das höflicherweise mit „möglicherweise“ formuliert. Wir nehmen diese Nebenwirkung natürlich sehr ernst, aber zurzeit sehe ich daraus keine Konsequenzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Li wollte sich dazu auch äußern. Bitte schön.

Frau Dr. Shuang Li (AbbVie): Auch bei dieser Nebenwirkung sehen wir keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In unserem Dossier wollen wir noch einmal betonen, dass der Unterschied in den beiden Armen nicht statistisch signifikant ist. Außerdem gab es nur zwei Fälle, in denen eindeutig eine Kausalität zur Venetoclax-Therapie gebildet werden konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Li. – Frau Ludwig hat sich zu Wort gemeldet.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte eine weitere Frage an die klinischen Stellungnehmer zur Dosierung von Azacitidin. In der vorliegenden Studie wurde das in dem 7/0/0-Schema entsprechend der Fachinformation durchgeführt. Aber es sind auch andere Dosierungen von Azacitidin bekannt, zum Beispiel im 5/2/2- oder 5/0/0-Schema. Wie sieht das in der klinischen Praxis aus? Welches ist hier die vorrangige Dosierung? Was setzen Sie ein?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Herr Professor Röllig, bitte.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Ich kann das gern beantworten. Verschiedene Dosierungsschemata, die Sie genannt haben, kommen im Alltag zum Einsatz. Dabei würde ich sagen, dass das 7/0/0- und das 5/2/2-Schema diejenigen sind, die am häufigsten zum Einsatz kommen. 7/0/0 bedeutet, dass die Patienten hintereinander sieben Tage – und deshalb auch am Wochenende – Azacitidin erhalten müssen. Das ist für ambulante Patienten schwierig logistisch zu

realisieren. Deshalb wird dort häufig 5/2/2 eingesetzt, das heißt, über das Wochenende Pause und am Montag und Dienstag noch einmal, während das Siebenerschema – also hintereinander weg – häufig für Patienten eingesetzt wird, die stationär sind, weil es dort von der Versorgung her kein Problem ist, die Patienten mit dem Azacitidin, das nach der Herstellung nur relativ kurz haltbar ist, zu versorgen. Das 5/0/0-Schema kommt im Allgemeinen nicht primär zum Einsatz, sondern nur dann, wenn man bei den Patienten ausgeprägte hämatologische Toxizitäten sieht und sich gezwungen sieht, die Dosierung der eingesetzten Medikamente zu verringern. Insofern die Antwort auf Ihre Frage: 7/0/0 oder 5/2/2 ist das, was in der Praxis am häufigsten zum Einsatz kommt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Ludwig, damit ist Ihre Frage beantwortet. Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würden wir nach einer guten Dreiviertelstunde zum Ende der Befragung kommen, und ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit, diese Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Frau Wolfram, Sie haben das Wort.

Frau Wolfram (AbbVie): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte zum Schluss auf vier wichtige Punkte eingehen, die aus meiner Sicht für die Diskussion heute bedeutsam und wichtig waren. Der erste Punkt ist die Erkrankung an sich. Ich denke, wir haben sehr deutlich gehört, dass wir es mit einer sehr aggressiven Erkrankung zu tun haben. Für diese Patienten gibt es ohne intensive Chemotherapiemöglichkeiten nur sehr wenige therapeutische Optionen. Mit Venetoclax in Kombination mit HMA haben wir eine sehr effektive Substanz – auch das haben wir gehört –, die die Überlebenszeit dieser schwerkranken Menschen signifikant verlängert hat. Diese Verlängerung entspricht über 50 % gegenüber Azacitidin. Ich möchte noch einmal betonen, dass wir die erste Studie seit Jahrzehnten haben, in der es gelungen ist, mit unserer Kombinationstherapie diesen Therapiestandard so hoch zu setzen.

Der zweite Punkt, den ich hervorheben möchte, ist die Transfusionsfreiheit. Auch das haben wir heute sehr ausführlich diskutiert. Dieser Endpunkt ist sowohl für die Patienten als auch für die Kliniker sehr relevant wegen der Symptomfreiheit und der Entlastung, die für die Patienten entstehen kann, weil sie nicht so häufig ins Krankenhaus müssen und dadurch wertvolle Zeit gewinnen. Mit dem Dossier und der Stellungnahme – ich habe das während der Diskussion gezählt – haben wir, wenn ich mich nicht irre, 18 Analysen vorgelegt, unterschiedliche Methoden, sowohl getrennt nach Erythrozyten und Thrombozyten als auch gemeinsam, die alle statistisch signifikante, robuste Vorteile für Venetoclax zeigen. Insofern ist es aus unserer Sicht wichtig, auch diesen Endpunkt in die Gesamtbetrachtung der Evidenz einzuschließen und für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Der dritte Punkt ist das Thema Verträglichkeit. Auch das war heute ein Thema. Wir haben gehört, es gibt bekannte Nachteile, aber wir haben auch über Vorteile diskutiert und das Thema Gesamtraten erläutert. Wir sehen in den Gesamtraten für die schweren und schwerwiegenden Ereignisse jeweils keine Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie und der Monotherapie mit HMA Azacitidin.

Der vierte und letzte Punkt, auf den ich eingehen möchte, ist der Endpunkt Lebensqualität. Wir haben aus den methodischen Überlegungen keinen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Qualität abgeleitet. Nichtsdestotrotz sind wir der Überzeugung, dass diese wertvollen Daten in die Diskussion einfließen müssen und zur Entscheidung gehören. Es gibt auch andere Studien, es gab auch Studien, in denen keinerlei Daten erhoben wurden. Deshalb ist das sicherlich ein Zeichen der guten Qualität der Studien und der guten Evidenz zu Venetoclax.

Insgesamt haben wir es mit einer sehr schweren und hochaggressiven Erkrankung zu tun. Im Kontext dieser schweren Erkrankung und der Entscheidungen, die im Gemeinsamen Bundesausschuss zu anderen Substanzen getroffen wurden, sind wir der Überzeugung, dass die Evidenz, die wir mit Viale-A vorgelegt haben, für die Patientinnen und Patienten mit akuter

myeloischer Leukämie, die nicht für eine Chemotherapie infrage kommen, einen erheblichen Zusatznutzen bedeutet. Venetoclax etabliert sich bereits jetzt als Therapiestandard in der Versorgung dieser sehr schwer therapierbaren Patientengruppe. Insofern sind wir absolut von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen überzeugt.

Wir bedanken uns sehr bei Ihnen für die Diskussion und Ihre Fragen und wünschen Ihnen einen schönen Tag.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Wolfram, für diese Ausführungen. Sie dürfen sicher sein, dass all das, was hier diskutiert wurde, in die weiteren Beratungen einfließen wird. Ich möchte mich meinerseits bei allen Teilnehmern bedanken, insbesondere bei den Klinikern, dass Sie uns so ausführlich und fachkundig zur Seite gestanden haben. Das ist sehr wichtig für uns. Ich möchte auch nicht versäumen, mich dafür zu entschuldigen, dass wir uns um eine Viertelstunde verspätet haben, aber das ist bei diesen Anhörungen leider nicht immer vermeidbar. – Vielen Dank noch einmal. Ich wünsche Ihnen allen einen guten Tag. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 13:06 Uhr