

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Zanubrutinib (D-761)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 25. April 2022
von 11:00 Uhr bis 11:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Imhof
Herr Völkl
Herr Dr. Stross
Herr Lorenz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Onkologische Schwerpunktpraxis, Ku'Damm:**

Herr Dr. Schwaner (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Universitätsklinik Gießen, Hämatologie:**

Herr Prof. Dr. Rummel

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Buske

Angemeldeter Teilnehmender für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Schmidt
Frau Merens

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

Herr Vornholz
Frau Nejad-Asgari

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

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Zanubrutinib, ein Verfahren nach § 35a SGB V, Markteinführung von Zanubrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die dazugehörige Dossierbewertung des IQWiG vom 10. März dieses Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer BeiGene Germany GmbH Stellung genommen hat. Dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der German Lymphoma Alliance, weiterhin eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, eine von Herrn Dr. Schwaner, eine von Herrn Professor Rummel, eine von Janssen-Cilag, eine von AstraZeneca und eine vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit prüfen, weil wir Wortprotokoll führen und das entsprechend dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany GmbH sind zugeschaltet Frau Dr. Imhof, Herr Völkl, Herr Dr. Stross und Herr Lorenz – Herr Dr. Schwaner von der Onkologischen Schwerpunktpraxis am Ku'Damm ist nicht eingeloggt –, von der Uniklinik Gießen Herr Professor Dr. Rummel, von der DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Buske, von der GLA Herr Professor Dr. Dreyling, von der AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Spehn, von AstraZeneca Frau Schmidt und Frau Merens, von Janssen-Cilag Herr Vornholz und Frau Nejad-Asgari sowie vom vfa Herr Bussilliat. Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung zu adressieren. Wer macht das? – Herr Völkl.

Herr Völkl (BeiGene): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung ein paar Worte an Sie und den Unterausschuss richten zu dürfen. Zunächst möchte ich meinen für BeiGene in dieser Anhörung vertretenen Kollegen die Möglichkeit geben, sich selbst vorzustellen.

Frau Dr. Imhof (BeiGene): Mein Name ist Angelika Imhof. Ich bin Medical Director für Deutschland und Österreich. Ich freue mich auf den Austausch heute.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Guten Tag! Mein Name ist Leonhard Stross. Ich bin Director Customer Engagement für Deutschland und Österreich bei BeiGene und freue mich ebenso.

Herr Lorenz (BeiGene): Guten Tag! Mein Name ist Michael Lorenz. Ich bin Director Market Access für Deutschland und Österreich. Ich freue mich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Völkl (BeiGene): Mein Name ist Martin Völkl. Ich bin Geschäftsführer bei BeiGene Germany GmbH und verantwortlich für Deutschland und Österreich.

Wir sind mit BeiGene zum ersten Mal heute hier in einem Nutzenbewertungsverfahren, in einer Anhörung. Lassen Sie mich Ihnen daher ein paar Informationen zum Unternehmen BeiGene geben. BeiGene wurde 2010 gegründet und ist ein weltweit agierendes, wissenschaftlich orientiertes Biotechnologieunternehmen, das sich auf die Entwicklung und Vermarktung innovativer Arzneimittel konzentriert. Ziel ist es, hochwertige, innovative und wirkungsvolle Medikamente Patientinnen und Patienten weltweit zur Verfügung zu stellen, und dies zeitnah und kosteneffizient. BeiGene kann dabei auf ein vielfältiges Portfolio von mehr als 40 Wirkstoffen in der klinischen Entwicklung zurückgreifen. Zanubrutinib stellt entsprechend den ersten Vertreter dieses Portfolios dar. Mit der Markteinführung am 15. Dezember 2021 steht es Patientinnen und Patienten in Deutschland zur Verfügung.

In meinem Eingangsstatement komme ich auf drei Punkte zu sprechen. Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht in der Indikation Morbus Waldenström? Zweitens. Inwiefern kann Zanubrutinib diesen Bedarf decken? Drittens. Ist die pivotale Zulassungsstudie ASPEN geeignet, einen Zusatznutzen von Zanubrutinib abzuleiten?

Erstens. Welcher therapeutische Bedarf besteht in der Indikation Morbus Waldenström? Es handelt sich bei Morbus Waldenström um eine seltene, unheilbare Krebserkrankung des Blutes aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome mit indolentem Krankheitsverlauf. Morbus Waldenström macht etwa 1 bis 2 Prozent aller Fälle mit Non-Hodgkin-Lymphom aus. Häufige Symptome sind Schwäche, Appetitlosigkeit, Neuropathie und B-Symptome, also Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Weniger häufige Symptome sind vergrößerte Lymphknoten, geschwollener Bauch, auffällige Blutungen oder Herzprobleme. Aufgrund des indolenten Krankheitsverlaufs und des Fortschreitens der Erkrankung bedarf es Therapien, die zum einen die Erkrankung unter Kontrolle halten bzw. bei Fortschreiten der Erkrankung wieder unter Kontrolle bringen und zum anderen gleichzeitig die Lebensqualität aufrechterhalten. Dabei sollten Therapien ein Nebenwirkungsprofil aufweisen, welches Patienten und Patientinnen eine verträgliche und sichere Durchführung der Therapie in einer wirksamen Dosis ermöglicht.

Zweitens. Inwiefern kann Zanubrutinib diesen Bedarf decken? Zanubrutinib ist ein spezieller Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor, kurz BTKi, der nächsten Generation mit hoher Wirksamkeit bei Patienten und Patientinnen mit Morbus Waldenström. Die besonderen molekularen Merkmale, die hohe Bruton-Tyrosinkinase-Selektivität und das günstige pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil führen zu einem schnellen, tiefen und lang anhaltenden Ansprechen, verbunden mit einem besseren Sicherheitsprofil und einem einfacheren Therapiemanagement im Vergleich zu Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation. Das bessere Sicherheitsprofil von Zanubrutinib zeigt sich dabei insbesondere in geringeren Raten bei patientenrelevanten Endpunkten wie Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, Lungenentzündungen, Durchfall und Blutungen. Die Infektionsrate insgesamt ist vergleichbar. Bei Patientinnen und Patienten unter Zanubrutinib werden höhere Neutropenieraten berichtet, die im frühen Verlauf der Behandlung auftreten, aber nicht mit einer höheren Rate an Infektionen assoziiert sind.

Drittens. Ist die pivotale Zulassungsstudie ASPEN geeignet, einen Zusatznutzen von Zanubrutinib abzuleiten? Bei der ASPEN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multi-zentrische Phase-III-Zulassungsstudie. ASPEN vergleicht Zanubrutinib bei Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem oder refraktärem oder unvorbehandeltem Morbus Waldenström. Sie ist die erste randomisierte Phase-III-Studie, in der zwei Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren indikationsspezifisch verglichen werden. Sie ist die größte prospektive randomisierte Phase-III-Studie bei Morbus Waldenström. Der aktive Komparator Ibrutinib stellt hierbei einen Behandlungsstandard in Deutschland dar. Er kann im Rahmen einer Entscheidung für eine individuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes in allen in den Behandlungsleitlinien skizzierten Krankheitsstadien in der hier vorliegenden Indikation eingesetzt werden. Ferner ist Ibrutinib explizit für das Indikationsgebiet zugelassen und hat als einzige Therapieoption bei Morbus Waldenström eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Damit wird aus unserer Sicht die zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Wahl von Ibrutinib als Komparator adäquat umgesetzt. Demnach lässt sich aus der ASPEN-Studie entsprechend ein Zusatznutzen ableiten.

Zusammengefasst: Mit der ASPEN-Studie wird gezeigt, dass Zanubrutinib einen relevanten Fortschritt in der Therapie des Morbus Waldenström darstellt. Die Kombination aus effektiver Krankheitskontrolle und signifikanter Verbesserung von Handhabbarkeit und Verträglichkeit bietet aus unserer Sicht einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Mit diesen Worten möchte ich mein Eingangsstatement schließen und bedanke mich noch einmal bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Völkl, für diese Einführung. – Ich will sofort mit der ersten Frage, bezogen auf die zVT und die Eignung von Ibrutinib, an die Kliniker

beginnen. Sie hatten gesagt, Ibrutinib hat die entsprechende Zulassung. Eine Frage, die für uns im Bewertungsverfahren wichtig ist, ist, dass in der Studie Zanubrutinib ausschließlich gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie eingesetzt worden ist. Vor diesem Hintergrund frage ich die Kliniker: Wie beurteilen Sie die Eignung einer Ibrutinib-Monotherapie konkret für die in der Studie ASPEN eingeschlossenen Patientinnen und Patienten? Kann man sagen, dass das der Standard für die konkret hier eingeschlossene Gruppe wäre, wenn es diesen neuen Wirkstoff nicht gäbe, oder muss man das differenzierter betrachten?

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Vielleicht fange ich an mit der allgemeinen Auskunft. Herr Buske wird wahrscheinlich ins Spezielle gehen. Prinzipiell für das Rezidiv ist der BTK-Inhibitor in der Mehrzahl der Patienten aus meiner Sicht aktuell der Standard. Das heißt, das gilt speziell für Patienten, die relativ früh rezidivieren, innerhalb der ersten drei Jahre. So ist es in den internationalen Guidelines festgehalten, wo Herr Buske mitgeschrieben hat. Eine kleine Ergänzung: Je nach Genotyp kann man sich überlegen, ob man den BTK-Inhibitor plus Rituximab ansetzt. Wenn es darum geht: „Wäre es in dieser Studie sinnvoll gewesen, eine weitere Chemotherapie im Kontrollarm einzuschließen?“, würde ich sagen: Nein. Denn Bendamustin ist in Deutschland zu Recht Standard in der First Line. Wenn wir das mehrmals ansetzen, was wir theoretisch könnten, hat das kumulative Myelotoxizitäten. Das machen wir so gut wie nie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Buske, bitte.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Herzlichen Dank. – Ich kann mich dem nur anschließen. Wir haben beim Morbus Waldenström in der Rezidivsituation theoretisch verschiedene Therapieoptionen. Das ist sicherlich richtig. Das reflektieren die Therapierichtlinien der DGHO und auch der Europäischen Gesellschaft, der ESMO. Man kann aber auf jeden Fall festhalten, dass Ibrutinib in der Therapie des Morbus Waldenström im Rezidiv ein ganz wesentlicher Standard ist. Wenn Sie eine Studie konzipieren, können Sie nicht unendlich viele Vergleichstherapien gegen das neue Medikament testen. Insofern berücksichtigt die Studie in diesem prospektiv randomisierten Vergleich einen ganz wesentlichen Standard in der Rezidivtherapie. Man muss auch herausheben, dass der Komparator, also der Vergleichsarm, ein starker ist. Das heißt, diese Studie nutzt nicht die Möglichkeit, einen schwachen Komparator zu nehmen, sondern wählt einen Vergleichsarm, der stark ist und, wie Herr Dreyling gesagt hat, für uns einer der Standards in der Rezidivtherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Buske. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Prinzipiell kann ich mich dem anschließen, dass man, wenn man bei einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor einen Vergleich macht, diesen Vergleich mit Ibrutinib durchführt.

Ich würde noch kurz zwei andere Punkte ansprechen, auf die die beiden Kollegen nicht eingegangen sind. Der Morbus Waldenström ist eine extrem seltene Erkrankung. Die Therapieentscheidung richtet sich sehr nach den Symptomen des Morbus Waldenström. Man kann nicht eine generelle Empfehlung aussprechen und sagen, dass in jeder Situation ein neuartiger Bruton-Kinase-Inhibitor eingesetzt wird. Es ist das große Problem beim Morbus Waldenström, dass es keine vernünftigen randomisierten, kontrollierten Studien gibt, die uns eine evidenzbasierte Entscheidungsgrundlage geben. Vor diesem Hintergrund fanden wir die Vielzahl an Vergleichstherapien, die genannt waren, etwas problematisch. Denn natürlich ist die individuelle Situation entscheidend. Es gibt relativ wenig hämatologische Systemerkrankungen, bei denen man so personalisiert oder individualisiert vorgeht wie beim Morbus Waldenström. Wenn man einen fairen Vergleich sucht, der klinisch relevant ist, weil wir mit Ibrutinib erhebliche Erfahrungen haben, aber leider auch erhebliche Toxizitäten gesehen haben, wird man Ibrutinib als Vergleichsarm wählen, wohl wissend, dass man für viele Situationen bei einem Morbus-Waldenström-Patienten, selbst wenn er ein Rezidiv erleidet, möglicherweise gar nicht einen Bruton-Kinase-Inhibitor einsetzt.

Ich will damit nur verdeutlichen: Wir haben keine gute Evidenz aus den klinischen Studien, wie wir vorgehen. Es ist in den Stellungnahmen der American Society of Hematology immer deutlich geworden, dass man sehr individuell vorgehen muss. Wenn man sich entscheidet, man möchte einen Bruton-Kinase-Inhibitor einsetzen, weil man einen schnellen Response sehen will, dann finde ich den Vergleich Ibrutinib gegen Zanubrutinib absolut in Ordnung und auch aussagekräftig.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte ein bisschen an das anschließen, was wir in der vorherigen Anhörung diskutiert haben. Die Anhörungen sind didaktisch gut aufgebaut. Vorhin haben wir diskutiert, dass es beim RET-Fusions-positiven, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ein Zweitpräparat, ein schon zugelassenes Präparat gibt. Ich glaube, es ist konsequent, genau hier die Diskussion, die Herr Eberhardt vorhin geführt hat, aufzunehmen. Es ist für Kliniker relevant, bei hochwirksamen Präparaten mehr als eine Option zu haben, wenn, wie auch hier, das Nebenwirkungsspektrum anders ist. Wir haben früher schon diskutiert, dass BTK-Inhibitoren, zum Beispiel Ibrutinib, mit Vorhofflimmern und Blutungsneigung assoziiert ist. Wir haben zwischenzeitlich Acalabrutinib kennengelernt, bei dem die Rate dieser Komplikationen geringer ist. Jetzt sehen wir Zanubrutinib, bei dem ebenfalls die Rate dieser Komplikationen geringer, aber die Rate von Neutropenien etwas höher ist. Also grundsätzlich ist nicht das eine oder andere Präparat das bessere oder schlechtere, sondern die Kliniker haben die Möglichkeit, das passende auszusuchen. Ein Patient mit einem höheren Neutropenierisiko würde möglicherweise Zanubrutinib nicht bekommen. Eigentlich würde ich ein Lob anbringen, dass man sich getraut hat, genau diese Studie zu machen, und dies auch in einer Entität, die den Orphan-Drug-Status rechtfertigt. Das heißt, es ist möglich, solche randomisierten Studien in dieser Situation durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Rummel von der Uni Gießen, bitte.

Herr Prof. Dr. Rummel (Uni Gießen): Ich möchte grundsätzlich den Kollegen in allen Aspekten zustimmen. Im Rezidiv wird man in der Regel einen BTK-Inhibitor bei Morbus Waldenström nehmen. Ich fand es auch sehr eindrucksvoll, dass diese Studie gemacht werden konnte, eine randomisierte Studie im ersten Rezidiv. Ich hatte seinerzeit eine Frist-Line-Studie beim Morbus Waldenström gemacht und habe eine große Anzahl randomisiert. Wir haben damals herausgefunden, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie nicht günstig ist. Insofern habe ich damals erlebt, wie schwer es ist, bei einer solchen Krankheit eine richtig gute Studie randomisiert zu machen. Wir haben damals viele Jahre gebraucht. Insofern verdient es große Anerkennung, dass ein direkter Vergleich gegen Ibrutinib gemacht wurde. Das ist wirklich sinnvoll und entspricht genau dem, was man sich als Kliniker an Erkenntnis wünscht, die man braucht, um im Rezidiv zu entscheiden. Denn in den allermeisten Fällen wird man tatsächlich nicht eine Chemoimmuntherapie wiederholen, auch wenn das grundsätzlich machbar ist, insbesondere wenn die Remission vielleicht fünf, sieben oder zehn Jahre angehalten hat. Insofern ist, wie Herr Ludwig sagte, die Entscheidung im Rezidiv äußerst individuell. Aber in vielen Fällen wird man keine zweite Immunchemotherapie geben. Dann ist es wirklich gut, zu wissen, wie die BTK-Inhibitoren wirken, welche Toxizitäten sie haben und dass man für den einen oder anderen Patienten eine Auswahl hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rummel. – Gibt es noch Fragen zur zVT? – Nein. Dann frage ich den pharmazeutischen Unternehmer, wie Sie zu der Kritik des IQWiG wegen inhaltlicher Unvollständigkeit stehen. Sie haben mit Ihrer schriftlichen Stellungnahme eine ganze Reihe weiterer Auswertungen nachgereicht. Führt das möglicherweise dazu, dass wir hier tatsächlich eine Unvollständigkeit monieren müssen und gar nicht in die Nutzenbewertung einsteigen? Können Sie uns erläutern, warum die Studiendaten, die Sie jetzt noch nachgereicht haben, nicht bereits im Dossier entsprechend aufbereitet waren? Das ist wichtig für die Kliniker, weil sie das nicht kennen, was Sie nachgereicht haben. Inwieweit

gehen Sie davon aus, dass die neu eingereichten Auswertungen in Bezug auf die jeweilige Kritik des IQWiG den Anforderungen genügen? Es ist ständiger Kritikpunkt der Experten aus der Klinik, dass Dinge nachgereicht werden, dass darüber diskutiert wird, sie aber nicht wissen, was drinsteht. Waren die Auswertungen schon da, haben Sie sie vergessen? Oder was waren die Hinderungsgründe, möglicherweise objektiv begründbar, und was ist der wesentliche Inhalt dessen, was Sie uns jetzt noch vorgelegt haben? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (BeiGene): Vielen Dank für diese Frage. Wir haben mit dem Nutzendossier eine Vollständigkeitsprüfung durchlaufen. Da wurde die Vollständigkeit nicht moniert. Wir haben alles das, was das IQWiG an zusätzlichen Auswertungen haben wollte, nachgereicht. Ein Teil der Auswertungen lag wirklich nicht vor, größtenteils nicht vor und musste nachkalkuliert werden. Jetzt sind wir aber vollständig. Wesentlich zum Erkenntnisgewinn haben diese Auswertungen allerdings nicht beigetragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stross.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Ich wollte die Ausführungen meines Kollegen Herr Lorenz ergänzen. Sie haben die Wichtigkeit für die Kliniker angesprochen. Die Daten, die wir nachgereicht haben, haben, wie Herr Lorenz bereits sagte, bei den Punkten, die wir für den Zusatznutzen heranziehen, beim Verträglichkeitsprofil, Vorhofflimmern, Pneumonie, Blutungen etc., nichts geändert. Es ist insgesamt einer der Punkte, die wir aktuell sehen, dass, egal welche Studie man mit Zanubrutinib betrachtet, die Daten, die wir eingereicht haben, die verifiziert sind, die auch die EMA betrachtet hat, alles decken, was schon im ersten Teil des Dossiers vorlag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Klarstellung. – Eine Bemerkung, damit das ganz klar ist. Die Prüfung, die wir vornehmen, ist eine Prüfung auf formale Vollständigkeit. Dabei wird geschaut, ob die Module vorhanden sind etc. pp. Bei dieser Prüfung auf formale Vollständigkeit wird nicht die inhaltliche Vollständigkeit der einzelnen Subgruppenanalysen etc. pp. geprüft. Somit hat eine positiv abgeschlossene Prüfung auf formale Vollständigkeit nicht zur Folge, dass Sie damit nicht mehr wegen inhaltlicher Unvollständigkeit am Ende des Tages sanktioniert werden können. Man kann also nicht sagen: Wir haben ein Stempelchen bekommen, dass wir die entsprechenden Module vorgelegt haben, und damit ist das alles hübsch. – Das ist nicht der Fall. Vor diesem Hintergrund ist das noch eine relativ spannende Frage.

Ich hatte eben übersehen, dass sich Frau Holtkamp von der Patientenvertretung zur zVT gemeldet hat. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Kurz zurück zur zVT. Mir ist sehr deutlich geworden, dass Ibrutinib überwiegend einen Stellenwert hat. Es ging in Ihren Ausführungen um die Abgrenzung zur Chemotherapie. Meine Frage bezieht sich auf die Abgrenzung zur Kombination mit dem Antikörper Rituximab. Habe ich richtig interpretiert, dass die speziellen Genotypen, bei denen die Kombination sinnvoller wäre, einen so kleinen Anteil ausmachen, dass das an der grundsätzlichen Aussage nicht viel ändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Dreyling, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ich wollte ganz kurz direkt darauf antworten. Ja, Frau Holtkamp, das sehen Sie absolut richtig. Das heißt, wir würden beim Morbus Waldenström im Rezidiv durchaus einen Genotyp untersuchen. Das ist ähnlich wie der Fall, den Herr Wörmann vorhin angesprochen hat. Wenn eine CXCR4-Mutation vorliegt, würden wir uns für die Kombination mit Rituximab entscheiden. Das würde im vorliegenden Fall, denke ich, an dem aussagekräftigen Studiendesign nichts ändern. Ich hätte es unfair gefunden, wenn man Zanubrutinib als Monosubstanz versus die Kombination getestet hätte. Ich glaube, ein Vergleich zwischen zwei BTK-Inhibitoren ist ambitioniert und fair.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zu diesem Punkt. Wir hatten in der letzten Empfehlung explizit plus/minus Rituximab geschrieben, weil wir die Option ausdrücklich offengelassen haben. Gerade weil Patienten mit Rituximab intensiv vorbehandelt waren, haben wir die Wiederholung nicht als Standard angesehen.

Der Punkt, warum ich mich eigentlich gemeldet habe, war der Punkt der Unvollständigkeit der Daten. Wir haben öfter moniert, dass es uns nervt, wenn hier Daten präsentiert werden, die wir vorher nicht gesehen haben. Hier sind wir deswegen ein bisschen entspannter, weil die Daten als Full Paper schon vorliegen. Wir haben in der Stellungnahme die Darstellung der Nebenwirkungen aus dem Full Paper übernommen. Insofern stehen uns die Daten in diesem Fall zur Verfügung. Das ändert nichts daran, dass das kein gutes Vorgehen ist. Aber hier glauben wir nicht, dass dadurch eine Lücke entstanden ist.

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

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Zu den Genotypen ergänzend zu dem, was Herr Dreyling gesagt hat. Das mit den Genotypen ist ein bisschen akademische Sicht. Die Bestimmung der CXCR4-Mutation ist kein Standard, ist nicht harmonisiert und wird vielerorts nicht gemacht. Das ist ein Unterschied zur MYD88-Mutation. Deswegen ist und bleibt Ibrutinib als Monotherapie ohne Rituximab ein ganz klarer Standard in der Rezidivtherapie in der Real-World-Situation und nicht in der hochakademischen Konstellation unserer Universitätskliniken.

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

(Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke!)

Frau Ludwig zur zVT.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Rückfrage zu dem MYD88-Mutationsstatus. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist es so, dass beim MYD88-Wildtyp Ibrutinib als Monotherapie nicht so gut wirksam ist. Gilt das insgesamt für alle BTK-Inhibitoren? Hier haben wir die Patienten mit MYD88-Mutationsstatus. Wäre da auch die Kombination Ibrutinib mit Rituximab besser gewesen, oder ist es beim MYD88-Mutationsstatus egal, ob man das alleine oder in Kombination einsetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gerne demokratisch entscheiden, dass Herr Buske das beantworten muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buske, Sie sind jetzt demokratisch legitimiert durch die Worterteilung eines einzelnen Hochschullehrers.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Wenn wir eine MYD88-Mutation haben und keine CXCR4-Mutation, gibt es keinen Grund, Ibrutinib in Kombination mit Rituximab einzusetzen. Wir haben nur einen historischen Vergleich, keinen direkten Vergleich wie jetzt hier in einer prospektiv randomisierten Studie. Aber es gibt aus den historischen Vergleichen heraus keinen Grund, bei MYD88-mutierten Patienten Ibrutinib plus Rituximab einzusetzen. Wenn man CXCR4-Mutations-Status macht und diese Zusatzinformation hat, die man häufig nicht hat, wie schon gesagt – es gibt Daten, die allerdings bei einer begrenzten Patientenzahl erhoben worden sind; das darf ich selbstkritisch sagen, weil es meine eigenen Daten sind –, dann ist tatsächlich Ibrutinib plus Rituximab wirksamer. Es sind ganz wenige Patienten, bei denen MYD88 nicht mutiert ist. Das liegt daran, wie sorgfältig man die Diagnostik macht. Was man in der Literatur liest, sind 92, 93, 94, 95 Prozent MYD88-mutiert. Wenn man tiefer sequenziert, ist dieser Anteil 1, 2 Prozent aller Waldenström-Patienten. Wenn sie echt nicht MYD88-mutiert sind, dann ist es so, dass tatsächlich Ibrutinib nicht gut wirkt und wir das in dieser besonderen Situation nicht als primäre Therapie ansehen. Die ASPEN-Studie zeigt etwas anderes, allerdings in einem Beobachtungsarm, der nicht zu diesem prospektiv randomisierten Vergleich gehört. Da

scheint es so zu sein, allerdings auch wieder bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, dass Zanubrutinib wirksamer ist als Ibrutinib. Ich glaube, so kann man die Situation zusammenfassen. Außerhalb von Studien und all diesen Diskussionen, wenn jemand echt nicht MYD88-mutiert ist, ist nach wie vor Rituximab-Chemo eine gute Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Buske. – Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ganz kurz aus dem täglichen Leben, in zwei Sätzen zusammengefasst. CXCR4 ist ein Prognostikum oder vielleicht auch ein prädiktiver Marker. MYD88 ist mehr ein Diagnostikum. Das heißt, wir setzen es ein, um die Diagnose zu sichern, weil es bei fast allen Waldenström-Patienten mutiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink.

Frau Nink: Ich würde gerne auf das Thema der inhaltlichen Unvollständigkeit zurückkommen. Wir hatten große Schwierigkeiten bei der Arbeit mit dem Dossier, und zwar wegen der inhaltlichen Unvollständigkeit und der Lückenhaftigkeit der Aufbereitung. Die Daten sind allein schon deswegen inhaltlich unvollständig, weil wir mit dem Dossier gar keine Auswertung zum zweiten Datenschnitt bekommen haben. Wir haben jetzt mit der Stellungnahme vorgelegte Auswertungen zu beiden Datenschnitten. Das sind sehr unstrukturierte, umfangreiche Dokumente, einmal ungefähr 500 und einmal ungefähr 600 Seiten. Das entspricht nicht den Vorgaben der Modulvorlage, was die Datenvorlage betrifft.

Ich hätte zwei detailliertere Fragen zu der inhaltlichen Unvollständigkeit. Es wurde im Eingangsstatement deutlich herausgestellt, dass es auch um die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten geht. Wir haben die Situation, dass Lebensqualitätsdaten über die gesamte Behandlung, die sehr lange andauert, immer wieder erhoben wurden. Wir haben uns schon gefragt, warum wir für die patientenberichteten Endpunkte im Dossier für den ersten Datenschnitt nur für einzelne Skalen Auswertungen bekommen haben, beim EORTC 5 von 14 Skalen. Zum EQ-5D hatten wir keine Auswertung. Warum haben Sie bei den Analysen zum zweiten Datenschnitt das, was an zusätzlichen Daten durch die längere Beobachtung dazugekommen ist, gar nicht ausgewertet? In beiden Fällen haben wir MMRM-Analysen zu Zyklus 7 und zu Zyklus 13 bekommen. Die Daten, die dazugekommen sind, sind in späteren Zyklen. Man hat beispielsweise im Zyklus 19 noch genauso gute Rücklaufquoten wie im Zyklus 13. Sie sagen im Prinzip, das, was dazukommt, macht keinen Unterschied. Ja, es mag möglicherweise keinen Unterschied machen, weil Sie gar nicht ausgewertet haben, was an Erhebung noch dazugekommen ist. – Das wären meine konkreten Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer vom pU möchte antworten? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (BeiGene): Wir haben die MMRM-Analysen nachgereicht. Zu den Datenschnitten muss ich sagen: Der zweite Datenschnitt von 2020 war nicht präspezifiziert. Er ist auf Anfrage der EMA entstanden und war erst einmal nicht vollständig. Daher haben wir die Analysen nachfahren müssen. Es tut mir auch leid, wie das Ganze abgelaufen ist. Wir sind zuerst davon ausgegangen, dass es ein Orphan-Dossier wird, und haben im Laufe des Prozesses den Orphan-Status zurückgegeben. Hier war erheblich Mehrarbeit nötig. Das war in der kurzen Zeit nicht alles möglich.

Zu Ihrer Frage. Ich habe die Auswertung vorliegen. Die Beobachtungszyklen waren wie folgt: Im ersten Jahr haben wir alle drei Monate die Fragebögen ausfüllen lassen. Ab dem ersten Jahr wurde auf einen Zyklus von sechs Monaten gewechselt. Von Zyklus 13 – das sind immer

Monate – bis Zyklus 19 haben wir einen sehr hohen Verlust an Compliance im Ausfüllen der Bögen. Wir hatten eine Compliance-Rate mit Zyklus 13 von 80 Prozent. Das fällt auf 60 Prozent im Zyklus 19 herunter. Von daher haben wir uns auf die Auswertung des Zyklus 13 gestürzt und haben das andere erst einmal nicht betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lorenz. – Herr Dr. Stross, Ergänzung.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Ich ergänze gerne noch. Es ist gerade bei der Lebensqualität einer laufenden Studie, die so erhoben wird, wie mein Kollege es gerade dargestellt hat, immer ein Problem, dass die Daten mit der Zeit etwas reifen. Wir haben nachgeliefert, was immer nachgefragt war. Wir haben uns in der Studie insgesamt bemüht, den Zusammenhang zwischen Ansprechen, Senken der Symptomlast und Lebensqualität darzustellen. Man muss im Endeffekt sagen, dass der Zusatznutzen nicht hauptsächlich auf diesem Punkt basiert. Er manifestiert sich hauptsächlich in den signifikanten Unterschieden bei patientenrelevanten Sicherheitsentitäten. Somit komme ich darauf zurück: Wir haben unserer Ansicht nach nachgeliefert, was angefragt wurde, was im Endeffekt aber keinen Unterschied zu der Bewertung dieser Daten oder ihrer Stärke macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stross. – Frau Nink, beantwortet oder Kommentar oder Nachfrage?

Frau Nink: Ich würde gerne schon etwas dazu sagen. Was die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Zyklen betrifft: Das stimmt einfach nicht. Wir haben beispielsweise zu Zyklus 19 ebenfalls eine Rücklaufquote im Bereich von 80 Prozent. Das haben Sie einfach nicht ausgewertet. Beim Zyklus 25 sind es noch relativ hohe Rücklaufquoten. Somit hätte man ein MMRM-Modell noch sehr viel weiter auswerten können. Das haben Sie für den zweiten Datenschnitt einfach nicht getan. Ich glaube, dass die Rücklaufquoten, die Sie gerade zitiert haben, aus dem ersten Datenschnitt sind. Das sind natürlich andere.

Sie haben die Daten zur Lebensqualität erhoben. Sie haben wirklich, wenn die Abstände während des ganzen Verlaufs auch größer waren, immer weiter Lebensqualitätsdaten erhoben. Ich verstehe nicht, warum man die nicht auswerten möchte. Das scheinen mir wichtige Informationen zu sein. Ich habe immer noch nicht verstanden, warum Sie zum ersten Datenschnitt nur einzelne Skalen ausgewertet haben. Dazu haben Sie jetzt gar nichts gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Möchte der pharmazeutische Unternehmer sich noch einmal äußern? – Herr Lorenz.

Herr Lorenz (BeiGene): Gerne. – Wir haben die MMRM-Auswertungen für den ersten Datenschnitt nachgereicht. Die habe ich jetzt im Kopf. Wir haben für alle Zahlen nachgereicht. Eine klinische Relevanz kam dabei, so wie ich das lese, nicht heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Entschuldigung, ich darf nachhaken. Das war jetzt nicht meine Frage gewesen. Warum haben Sie für den ersten Datenschnitt nur selektiv einzelne Skalen ausgewertet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Zum einen möchte ich festhalten: Wir werden die Lebensqualitätsdaten weiter sammeln; die Studie läuft noch. Wir werden auch publizieren, was weiter ausgewertet wird. Es war so, wie mein Kollege Herr Lorenz schon dargestellt hat, dass die europäische Arzneimittelbehörde den zweiten, nicht präspezifizierten Datenschnitt verlangt hat. Das wird sicherlich einer der Gründe sein, warum nicht alles vollständig ausgewertet war. Wir haben im Dossier die Skalen der Lebensqualitätserhebungen berichtet, die wir im Zusammenhang gerade auf die Morbidität für patientenrelevant erachtet haben, mit denen wir versucht haben, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink.

Frau Nink: Vielen Dank. – Sie haben die Skalen ausgewertet, die Sie für wichtig gehalten haben, nehme ich mit. Ich wollte noch einmal auf die Dossievorlage hinweisen, in der steht, dass in der Regel Datenschnitte dargestellt werden sollen, die à priori geplant sind, oder von den Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitte und dass die Auswertungen vollständig sein sollen, auch wenn nur einzelne Endpunkte geplant waren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Kurz an das anknüpfend, was Frau Nink eben ausgeführt hat. Sie sind das erste Mal in der frühen Nutzenbewertung. Die Modulvorlagen sind deutlich. Aber es muss für uns klar sein, dass Sie nicht selektiv einzelne Operationalisierungen, Endpunkte herausgreifen, wo es günstig aussieht, und andere, wo sich vielleicht kein Unterschied zeigt oder wo sich vielleicht ein Nachteil zeigen sollte, gar nicht vorliegen. Das Gleiche trifft auf die unterschiedlichen Datenschnitte zu.

Ich weiß nicht, ob ich das eben richtig verstanden habe. In einem Nebensatz hatten Sie vom pharmazeutischen Unternehmer erwähnt, dass Sie den Orphan-Status zurückgegeben haben. Habe ich das richtig verstanden? Da ging es um den zweiten Datenschnitt und warum Sie nicht darauf vorbereitet waren, alles auszuwerten. Ist das so und wenn, warum in dieser sehr seltenen Indikation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Ich glaube, Sie hatten das gesagt, Herr Lorenz. Es ging holterdiepolter auf der letzten Strecke des Zulassungsverfahrens. – Herr Völkl.

Herr Völkl (BeiGene): Es ist korrekt, Herr Vorsitzender. Auf den letzten Metern haben wir uns entschieden, bei der Zulassung den Orphan-Drug-Status zurückzugeben. Das Zulassungsverfahren hätte sich weiter verzögert. Aus den Diskussionen fühlen wir uns bestätigt, dass wir mit der ASPEN-Studie eine robuste Evidenz zur Verfügung haben, mit der wir uns gut gefühlt haben, in die frühe Nutzenbewertung, in die Vollbewertung zu gehen. Ich nehme die Kritikpunkte, die wir erhalten haben, auf. Das System wird auch für uns besser werden. Wir haben – zugegeben: bei den Nachlieferungen – aus unserer Sicht alles nachgeliefert, um der inhaltlichen Vollständigkeit Genüge zu tun. Sollte trotzdem noch etwas fehlen, lassen Sie uns das bitte wissen. Wir gehen dann weiter rein und schauen, was noch fehlt. Wir gesagt, aus unserer Sicht ist es vollständig. Wie gesagt, es begann mit dem Orphan-Drug-Status. Wir sind davon überzeugt, dass die Substanz die Versorgung von Morbus Waldenström verbessert. Wir wollten entsprechend Zanubrutinib in Deutschland den Patienten und Patientinnen zur Verfügung stellen, und zwar mit einer Studie, die einen aktiven Komparator mit einem Behandlungsstandard hat, mit dem man die Fragen der frühen Nutzenbewertung diskutieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Völkl. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Es ging um eine schnellere Zulassung; das habe ich jetzt verstanden. Ich wollte nur anmerken: Auch für die Nachreichung gilt die Aufbereitung anhand der Anforderungen in den Modulvorlagen. Das wollte ich nur sagen, weil Informationen nachgereicht wurden. Es war nicht das, was angefordert war. Bei Nachreichungen ist das noch einmal katastrophaler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe mich bislang bewusst einer Wertung enthalten. Faktum ist, dass es das Wesen der Dossierbewertung nach § 35a SGB V ist, dass wir im Vorfeld kein Slicing durch den pharmazeutischen Unternehmer dergestalt dulden, dass man sagt: Es gibt zwei, drei Endpunkte, daraus möchte man einen Zusatznutzen ableiten, und diese Daten werden aufbereitet, die werden vorgelegt, der Rest ist uninteressant. Nein, der Rest kann sehr interessant sein. Vor diesem Hintergrund ist das gängige Praxis. Es ist relativ egal, ob man das erste Mal oder das zweite oder dritte Mal hier ist. Das entspricht guter wissenschaftlicher Praxis. Vor diesem Hintergrund ist das keine Überraschung. Ich sehe mich im Augenblick noch

nicht in der Situation, dass ich mich beim pharmazeutischen Unternehmer dafür entschuldigen muss, dass das vielleicht ein bisschen versteckt in den Dossievorlagen steht. – Gut, wir machen es erst seit zehn Jahren. Es ist relativ neu. Keiner hat noch etwas davon gehört. Nur damit das ganz klar ist. – Herr Völkl, Sie haben sich gemeldet.

Herr Völkl (BeiGene): Das hat sich aufgrund der Äußerungen erledigt. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es noch weitere Fragen? – Keine. Dann sind Sie schon wieder dran, Herr Völkl. Ich nehme an, Sie fassen zusammen. Das darf auch ein anderer machen, es muss auch niemand machen. – Herr Völkl, bitte schön.

Herr Völkl (BeiGene): Vielen Dank für die Möglichkeit zu einem abschließenden Statement. Aus unserer Sicht ist in der Diskussion sehr klar geworden, dass Zanubrutinib einen therapeutischen Bedarf beim Morbus Waldenström deckt, der bisher nicht in diesem Ausmaß von den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen abgedeckt wird. Es wurde aus unserer Sicht anschaulich in der Diskussion mit den anwesenden Experten dargestellt. Ich will kurz die Eignung der Relevanz der ASPEN-Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens und auch die therapeutische Relevanz eines besseren Sicherheitsprofils für die Therapie des Morbus Waldenström nennen.

Zanubrutinib wirkt schnell, das Paraprotein sinkt, und der Hämoglobinwert steigt. Der Patient spürt daher schnell, dass es ihm besser geht und seine Erkrankung wieder unter Kontrolle ist. Das Ansprechen hält lange an, und dies bei einem im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen verbesserten Nebenwirkungsprofil und einer geringeren Rate an Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, Lungenentzündungen, Durchfall und Blutungen. In der Gesamtschau sehen wir deshalb einen Zusatznutzen für Zanubrutinib in der vorliegenden Indikation. – Wir bedanken uns noch einmal für die Diskussion, hoffen, dass wir Sie vom Zusatznutzen von Zanubrutinib bei Morbus Waldenström überzeugen konnten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Völkl, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben! Herzlichen Dank selbstverständlich an die anderen Kolleginnen und Kollegen vom pharmazeutischen Unternehmer, die Fragen beantwortet haben! Wir werden uns das jetzt anschauen und zu bewerten haben. Wie gesagt, beim nächsten Mal auf alle Fälle ein bisschen mehr Wert darauf legen, umfassendere Datenpakete vorzulegen, die eine ganzheitliche Betrachtung der vorliegenden Evidenz ermöglichen. Beim nächsten Dossier – Herr Völkl, Sie kennen das aus der Vergangenheit – wird man das ein bisschen optimieren können.

Damit können wir diese Anhörung schließen.

Schluss der Anhörung: 11:49 Uhr