

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Zanubrutinib (D-895, D-903, D-896)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 2. Mai 2023

von 11:59 Uhr bis 12:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Stross  
Frau Rost  
Frau Dr. Hülsmans  
Herr Stolskij

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

Frau Dr. Khageh Hosseini  
Frau Dr. Bocuk

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Herr Dr. Groten  
Frau Dr. Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Herr Dr. Bluhmki  
Frau Pedretti

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

Frau Nejad-Asgari  
Frau Theisen

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)**:

Herr PD Dr. Fetscher  
Herr Dr. Spehn

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

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu unserer Anhörung zu Zanubrutinib. Es geht um drei Anwendungsgebiete, die wir jetzt gemeinsam erörtern. Das sind zum einen das Dossier 895, Anwendungsgebiet A, die Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, zum anderen das Anwendungsgebiet B – das ist das Dossier 903, die Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer CLL – und schließlich das Anwendungsgebiet C, das Dossier 896, die Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Als Basis haben wir zwei Dossierbewertungen des IQWiG vom 10. März dieses Jahres und zudem eine vom 13. März. Zu den einzelnen Dossiers haben beim Anwendungsgebiet A natürlich der pharmazeutische Unternehmer BeiGene Germany GmbH, dann MSD Sharp & Dohme, Lilly, Janssen-Cilag und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Stellung genommen. Beim Anwendungsgebiet B haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Stellung genommen Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, MSD Sharp & Dohme und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Beim Anwendungsgebiet C haben neben BeiGene Germany als pharmazeutischer Unternehmer die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie als Fachgesellschaft, Bristol-Myers Squibb als pharmazeutischer Unternehmer und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich rufe jetzt alle gemeldeten Teilnehmer auf und würde dann dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen – Sie können das entweder getrennt oder gesammelt machen –, und danach würden wir die drei Anwendungsgebiete in Fragenkomplexen auseinanderzufieseln versuchen, damit es nicht zu sehr durcheinandergeht.

Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany sind Herr Dr. Stross, Frau Rost, Frau Dr. Hülsmans und Herr Stolskij zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Wörmann, während Herr Professor Buske und auch Herr Professor Schetelig nicht zugeschaltet sind. Zugeschaltet ist weiter Herr Professor Wendtner. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist Herr Privatdozent Dr. Fetscher nicht zugeschaltet, während Herr Dr. Spehn zugeschaltet ist.

(Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Herr Fetscher wollte teilnehmen!  
Ich weiß nicht, was ihn aufgehalten hat! Er wird dazustoßen!)

– Okay, alles klar. – Für Lilly Deutschland GmbH sind Frau Dr. Khageh Hosseini und Frau Dr. Bocuk zugeschaltet, für MSD Herr Dr. Groten und Frau Dr. Pfitzer, für Bristol Herr Dr. Bluhmki und Frau Pedretti, für Janssen Frau Nejad-Asgari und Frau Theisen und für den vfa Herr Bussilliat. – Ich frage noch einmal: Herr Professor Buske, DGHO?

(Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ja, ich bin jetzt da! Jetzt hat es geklappt!)

– Wunderbar. – Und Herr Professor Schetelig fehlt immer noch?

(Herr Prof. Dr. Schetelig: Ich bin mittlerweile auch da!)

– Wunderbar. Dann fragen wir noch mal nach Herrn Fetscher. – Herr Fetscher ist auch da; dann sind wir ja alle versammelt.

Jetzt gebe ich dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Sie können sich aussuchen, ob Sie es getrennt nach Anwendungsgebieten machen oder ob Sie die komplette Tour de raison machen. Wir werden dann auf alle Fälle die einzelnen Anwendungsgebiete aufrufen. – Bitte schön, Herr Stolskij, Sie haben das Wort.

**Herr Stolskij (BeiGene):** Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich werde das Eingangsstatement für alle Indikationen in einem Rutsch machen. Bevor ich das tue, bitte ich mein Team, sich kurz vorzustellen.

**Frau Dr. Hülsmans (BeiGene):** Mein Name ist Angelika Hülsmans. Ich arbeite in der Abteilung Medical Affairs, und ich bin für den medizinischen Inhalt des Dossiers zuständig gewesen.

**Frau Rost (BeiGene):** Mein Name ist Monika Rost, Firma BeiGene. Ich werde Ihnen für die Fragen zur statistischen Methodik zur Verfügung stehen.

**Herr Dr. Stross (BeiGene):** Guten Tag! Mein Name ist Leonhard Stross. Ich bin Director Customer Agent bei BeiGene und freue mich auf den heutigen Austausch.

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

**Herr Stolskij:** Mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite seit einigen Monaten den Bereich Market Access bei BeiGene Deutschland.

Wir haben im Dezember drei Nutzendossiers eingereicht, einmal Zanubrutinib beim MZL. Die bewertete Studie heißt MAGNOLIA; das war eine einarmige offene Phase-II-Studie mit 68 Patienten. Zwei weitere Dossiers haben wir für Zanubrutinib in der Erst- und der Zweitlinie bei der CLL eingereicht. Hierzu haben wir zwei Studien vorgelegt. In der Erstlinie war das die SEQUOIA-Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie mit 740 Patienten, und für die Zweitlinie war es die ALPINE-Studie, eine ebenfalls randomisierte Phase-III-Studie mit 652 Patienten.

Ich werde nun auf zwei Fragen eingehen, zum einen auf die Frage: „Wie ist der therapeutische Bedarf?“, und zum anderen auf die Frage: „Kann Zanubrutinib diesen Bedarf decken?“

Zum ersten Punkt, dem therapeutischen Bedarf. Zanubrutinib ist die einzig spezifisch zugelassene Therapieoption für Patienten mit MZL in der zweiten Linie. Dementsprechend ist der Bedarf per definitionem sehr hoch. Für die CLL gibt es in der Erst- wie auch der Zweitlinie verschiedene Therapieoptionen. Laut Onkopedia ist die CLL-Therapie zurzeit in einem Wandel. Anstelle des früheren Standards der Chemoimmuntherapie werden zunehmend gezielte Inhibitoren eingesetzt. Die optimalen Kombinationen und Sequenzen der verschiedenen aktuell zur Verfügung stehenden CLL-Therapeutika sind noch nicht etabliert. Gleichwohl ist Zanubrutinib bereits kurz nach Zulassung in der Leitlinie enthalten und auch empfohlen.

Beiden Erkrankungen ist gemein, dass sie nach wie vor nicht heilbar sind. Es geht heute primär darum, die Krankheiten zu kontrollieren. Das heißt, das Ziel ist die Linderung der Symptome und die Vermeidung neuer Symptome, und dies bei möglichst hoher Lebensqualität.

Neben mangelnder Wirksamkeit spielt bei den indolenten Erkrankungen häufig auch die Verträglichkeit eine große Rolle. Wir sehen bei allen therapeutischen Optionen ein breites Spektrum an Nebenwirkungen. Besonders hervorzuheben sind hier sicherlich kardiale Nebenwirkungen, die häufig zum Abbruch der Therapie führen bzw. die in seltenen Fällen leider auch zum Tod führen können. Aus Sicht von Arzt und Patient ist daher die Aussage angemessen, dass bei beiden Erkrankungen nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf besteht.

Und damit kommen wir zu meiner zweiten Frage: Kann Zanubrutinib diesen ungedeckten Bedarf decken? Bei der Indikation MZL ist das Evidenzlevel aufgrund der Seltenheit der Erkrankung insgesamt sehr niedrig. Spezifische Zulassungen und positive Evidenz existierten bisher für die Zweitlinie nicht. Die MAGNOLIA-Studie setzt genau hier an und zeigt zum ersten Mal die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffs in dieser Indikation. Dementsprechend hat die EMA die Zulassung erteilt und den Unterlagenschutz zusätzlich um ein Jahr verlängert. Die EMA begründet dies mit dem signifikanten Nutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu den existierenden Therapien. Zanubrutinib wirkt, es ist sicher und dementsprechend eine wichtige Therapieoption für MZL-Patienten in der zweiten Linie, denen bisher keine evidenzbasierten Alternativen zur Verfügung standen.

Und abschließend: Kann Zanubrutinib den bisher ungedeckten Bedarf bei der CLL decken? Lassen Sie mich an dieser Stelle das IQWiG zitieren:

Mit Zanubrutinib wird die Behandlung einer der häufigsten Formen der Leukämie deutlich verbessert.

Dem stimmen wir vollumfänglich zu.

Warum? Wir haben ein sehr umfangreiches Datenpaket vorgelegt, und die beiden pivotalen Studien ALPINE und SEQUOIA bestätigen die Wirksamkeit und auch die Verträglichkeit von Zanubrutinib, unabhängig vom jeweiligen Therapiesetting. Bei vielen anderen Therapien muss eine bessere Wirksamkeit durch eine höhere Toxizität erkaufte werden, was hier gerade nicht der Fall ist. Wir sehen bei allen Nutzendimensionen – der Mortalität, der Morbidität, der Lebensqualität und auch den Nebenwirkungen – gleich gerichtete positive Effekte gegenüber beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien. Diese Effekte sehen wir auch schon zu einem frühen Zeitpunkt in den Studien, was gerade bei indolenten Erkrankungen eine hohe Aussagekraft hat.

Das Ziel der Entwicklung von Zanubrutinib war eine echte Innovation, die die Therapie wieder einen Schritt nach vorne bringt. Wir bei BeiGene sind der festen Überzeugung, dass uns das gelungen ist. – Ich hoffe, Ihnen mit meinen Ausführungen einen guten Überblick gegeben zu haben, und freue mich nun auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Stolskij. – Meine ersten Fragen beziehen sich zunächst einmal im allgemeinen Teil auf die Dossiers 895 und 903 – das sind die beiden Anwendungsgebiete A und B – und geht hier an die Kliniker: Wir sehen mit Zanubrutinib neben Ibrutinib und Acalabrutinib einen weiteren BTK-Inhibitor, den wir jetzt für die Behandlung von CLL-Patienten zur Verfügung haben. Wie schätzen Sie den Stellenwert von Zanubrutinib im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen ein? Gibt es irgendwie Kriterien, wonach hier eine Auswahl getroffen werden kann? Welchen Stellenwert hat die Immunchemotherapie bei der Behandlung der CLL? Welche Patientengruppen benötigen in der Therapiekaskade weiterhin die Option einer Immunchemotherapie? Das ist eine geläufige Fragestellung für die allgemeinen CLL-Bewertungen.

Dann zur Erstlinie. Bezogen auf die Studie, die wir hier bei der nicht vorbehandelten CLL gesehen haben, kritisieren Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen insbesondere den gewählten Komparator Bendamustin in Kombination mit Rituximab. Welchen Stellenwert haben die Chemoimmuntherapien aktuell noch für die Behandlung der CLL – das hatten wir auch oben schon im allgemeinen Teil –, und wie sind aus Ihrer Sicht die Ergebnisse der Studie vor diesem Hintergrund einzuordnen? Das ist, glaube ich, die entscheidende Frage.

Wer kann dazu etwas sagen? DGHO, AkdÄ, wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin ganz kurz: Von den Aufteilungen bei uns sind Herr Wendtner und Herr Schetelig die beiden CLL-Cracks, und Herr Buske ist für das Marginalzonenlymphom der Erstautor der Leitlinie. Deswegen wollte ich Herrn Wendtner eigentlich anschubsen; aber da hat er sich schon gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann kommt einer der CLL-Cracks. – Bitte schön, Herr Wendtner. Jetzt geben Sie aber auch alles.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Jetzt muss ich alles geben; so ist es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wenn Sie schon als Crack angekündigt werden.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Ich versuche es mal. – Die wesentliche Frage, die Sie stellen, Herr Professor Hecken, betraf zum einen den Stellenwert der Chemoimmuntherapie bei der CLL. Wir haben uns in der Onkopedia-Leitlinie in der Neuauflage von Januar 2023 im Konsens dafür entschieden, die Chemoimmuntherapie aus dem Flow-Schema herauszunehmen,

sowohl in der Erstlinie als auch im Rezidiv. Das heißt, sie spielt nur noch eine vernachlässigbare Rolle. Die Chemoimmuntherapie würde nur auf Individualbasis noch zum Zuge kommen; ansonsten besteht die Therapie aus den neuen Substanzen.

Die Frage, die Sie dann weiter stellen, lautet: Was ist die Indikation für Zanubrutinib? Lassen Sie mich kurz erwähnen: Zanubrutinib als BTK-Inhibitor würden wir auch entsprechend dem Flussschema in der Erstlinientherapie – darauf möchte ich mich zunächst beschränken – primär bei intermediären als auch Hochrisikopatienten als bevorzugte Therapieoption führen. Das heißt, bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status würden wir in der Mehrheit für eine kontinuierliche Therapie mit einem BTK-Inhibitor votieren, und unstrittig würden bei Höchst-risiko – sprich: bei TP53-Aberration, also 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation – BTK-Inhibitoren auch favorisiert empfohlen werden.

Was ist nun der Stellenwert von Zanubrutinib im Vergleich zu den bereits im Markt befindlichen BTK-Inhibitoren? Sie hatten es erwähnt: Acalabrutinib und Ibrutinib sind die beiden in Deutschland verfügbaren BTK-Inhibitoren. Wir sagen, dass Zanubrutinib im Prinzip mit Acalabrutinib primär sozusagen als Zweitgenerations-BTK-Inhibitor favorisiert wird.

Ibrutinib haben wir noch nicht wie die Amerikaner aus der Empfehlung herausgenommen, aber ein wenig nachgeordnet gelistet, auch in der deutschen Onkopedia-Leitlinie. Warum? Weil es zumindest im Rezidiv sowohl in der ALPINE-Studie als auch, was Acalabrutinib angeht, in der ELEVATE-RR-Studie ein höheres kardiotoxisches Profil für Ibrutinib gab, was signifikant war. Insofern ist Zanubrutinib mit Acalabrutinib als primäre Option in der Erstlinie für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status und TP53-Aberration zu sehen. – Das wäre mein Statement zur CLL, zur Erstlinie, zu Zanubrutinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Spehn, AkdÄ.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** In der AKdÄ-Gruppe sehen wir die Indikation für Brutonkinase-Inhibitoren und für BCL-Inhibitoren bei Patienten mit Rezidiv genauso. Da ist eine Chemoimmuntherapie auch nach unserer Meinung nicht mehr indiziert, Ausnahmen mal außen vor.

Bei der hier in der 895er-Studie angesprochenen Gruppe handelt es sich aber um Patienten mit einem guten Risiko, Patienten ohne auch nur einen der genetischen Hochrisikofaktoren. Bei dieser Patientengruppe besteht eine schon von vornherein bessere Prognose als bei den Mittelrisikofaktoren – das ist klar –, und eine Chemoimmuntherapie schnitt bis jetzt in den Vergleichen mit Brutonkinase-Inhibitor nicht schlechter ab. Also, es gibt keine uns bekannte Studie, die bei Niedrigrisikopatienten einen Überlebensvorteil oder einen Morbiditätsvorteil gegenüber einer Chemoimmuntherapie nachgewiesen hat.

In der jetzt vorliegenden Studie fällt sogar auf, dass selbst das progressionsfreie Überleben bei diesen Niedrigrisikopatienten unter dem Brutonkinase-Inhibitor Zanubrutinib nicht signifikant besser ist als das unter Bendamustin/Rituximab. Von daher sehen wir die Beschränkung der Chemoimmuntherapie und den Umstand, dass sie eben aus den Leitlinien praktisch herausgenommen worden ist, kritisch. Ich darf auch darauf hinweisen, dass sie in den amerikanischen NCCN-Leitlinien durchaus stehen, wenn auch mit einer 2a- anstatt einer 1-Empfehlung, und dass sie auch bei der ESMO drinstehen und nicht mehr herausgenommen werden. Wir sind da mehr auf Seiten von NCCN und ESMO.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Ich darf Herrn Spehn direkt antworten. Es gibt einen direkten Vergleich in der E1912-Studie zwischen einem sehr viel stärkeren Chemoimmuntherapie-regime, nämlich Fludara-Cyclo-Rituximab, das FCR-Schema, gegen Ibrutinib, in diesem Fall mit Rituximab, und selbst bei der Niedrigrisikogruppe, auf die Sie ja anspielen, also Patienten mit einem mutierten IGHV-Status, konnte jetzt nach einer längeren Beobachtungsphase zumindest ein PFS-Vorteil belegt werden; das progressionsfreie Überleben war also für diese Patienten besser.

Wenn wir jetzt den Analogieschluss ziehen, dass Ibrutinib auf keinen Fall dem Zanubrutinib überlegen ist – denn wir könnten aus der ALPINE-Studie den Schluss ziehen, dass Zanubrutinib sogar ein besseres PFS nach sich zieht –, dann würde man in der Logik natürlich auch davon ausgehen, dass Zanubrutinib sogar besser sein könnte als FCR, auch wenn das formal so nicht belegt ist. Aber was ich sagen möchte: BTK-Inhibitoren sind selbst bei Bestrisiko, nämlich mutiertem IGHV-Status, der aggressivsten Chemoimmuntherapie, die wir kennen, nämlich FCR, bezüglich PFS überlegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn, Sie haben sich noch mal gemeldet, oder ist das noch die alte Hand? – Herr Dr. Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ja, das ist noch die alte Hand. – Nach PFS ja, aber nicht nach Gesamtüberleben, und das ist entscheidend, ebenso die Morbidität und die Lebensqualität. Da ist dieser Vorteil eben nicht nachgewiesen. PFS ja; über das andere können wir vielleicht nachher reden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wendtner, bitte. Jetzt haben wir hier die Competition.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Kurze Response zu Herrn Spehn: Ein Overall Survival Benefit wurde für die Gesamtstudie E1912 gerade publiziert. Wir gehen davon aus – das bleibt spekulativ –, dass wir mit längerer Beobachtung auch für mutierte Patienten natürlich irgendwann einen Überlebensvorteil erreichen werden. Natürlich werden wir dafür noch mehrere Jahre warten. Aber für die Gesamtstudie ist ein OS-Vorteil bereits gezeigt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Es geht hier meines Wissens um die mutierten IGHV-Patienten. Also, das ist für das Verfahren, was wir jetzt hier besprechen, eigentlich nicht wirklich wertvoll. Wir reden von dieser Gruppe mit gutem Risiko, und für die ist nichts an Überlebensvorteil nachgewiesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich habe ich zu dem von Herrn Wendtner Gesagten nichts hinzuzufügen.

Ein kurzer Punkt für uns ist noch Folgendes: Bendamustin/Rituximab, obwohl es die schwächere Immunchemokombination ist, hat signifikant mehr schwere Nebenwirkungen als Zanubrutinib, zumindest in der Studie, die wir hier diskutieren. Das ist nicht der Hauptpunkt, ist aber schon relevant bei dieser Gruppe von Patienten, mit dem kleinen Addendum noch, dass wir Rituximab gerade in den letzten drei Jahren etwas zurückhaltend eingesetzt haben, weil das Non-Impfresponder waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Dr. Stross vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

**Herr Dr. Stross (BeiGene):** Damit die Cracks einmal kurz durchschnaufen können, würde ich das Gesagte gern noch mit zwei Punkten ergänzen.

Der eine Punkt ist, dass wir natürlich in der SEQUOIA-Studie auch patientenrelevante Vorteile bei der Sicherheit zeigen, insbesondere weil wir zwei Analysen vorgelegt haben, zum einen die behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse und zum anderen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg bis zum Progress. Wir sehen in beiden Auswertungen eben doch deutliche Vorteile in der Sicherheit, auch gegenüber Bendamustin/Rituximab.

Der zweite unseres Erachtens ebenfalls erwähnenswerte Punkt ist, dass die europäische Zulassungsbehörde in ihrem öffentlichen Bewertungsbericht festgestellt hat, dass sie die ALPINE-Studie auch als auf die First Line oder auf die Erstlinie übertragbar ansieht. Wir neigen natürlich immer dazu, das Ganze in Linien zu zergliedern. Die EMA hat festgestellt, dadurch, dass ja auch Ibrutinib in der Erstlinie eine wichtige Rolle spielen könnte, man die Ergebnisse von

ALPINE und die dort gezeigten Vorteile von Zanubrutinib eben auch für die Erstlinie annehmen.

Wir haben noch eine supportive Studie, die AU-003, die auch zeigt, dass der Effekt von Zanubrutinib in der Erstlinie eher noch stärker wird. Das Ganze sage ich nur, um den Punkt, den Herr Professor Wendtner eben gemacht hat, nochmals zu unterstreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Da Sie die nachgereichten Analysen zu den Nebenwirkungen in der Studie SEQUOIA gerade schon angesprochen haben, Herr Stross, hätten wir dazu noch eine Nachfrage, und ich würde es gern kurz erläutern.

Wir sind im Anwendungsgebiet A, Erstlinie, Studie SEQUOIA, Zanubrutinib vs. Bendamustin/Rituximab, und wir haben hier die Situation einer Dauertherapie mit Zanubrutinib vs. einer zeitlich begrenzten Therapie mit Bendamustin/Rituximab, das über sechs Zyklen gegeben wird. Im Dossier lagen uns Auswertungen zu den UEs vor, die jeweils bis Ende der Behandlung plus 30 bzw. 90 Tage gingen.

Das hatte zur Folge, dass wir hier deutlich unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den beiden Armen hatten, wir mussten Ereigniszeitanalysen heranziehen, und wir haben ab circa Monat 8 im Vergleichsarm überhaupt keine Beobachtungen mehr gehabt, sodass wir im Prinzip, wie wir es auch beschrieben haben, keine Aussagen über den Zeitraum treffen konnten, der über 8 Monate hinausgeht. Unsere Zusatznutzenaussage hat sich aber maßgeblich darauf gestützt, dass Zanubrutinib Vorteile bei den Nebenwirkungen hat.

Dann ist aus den Studienunterlagen aber deutlich geworden, dass die Nebenwirkungen weiter beobachtet wurden, was ja genau das ist, was uns hier in dieser Situation interessiert, und zwar wurden sie gemäß Protokoll bis Ende der Behandlung oder bis zum Progress beobachtet, je nachdem, was später auftrat. Das heißt, hier wurden auch Beobachtungen gemacht, die deutlich über das Behandlungsende hinausgegangen sind. Diese Auswertungen lagen im Dossier nicht vor, aber Sie haben jetzt mit der Stellungnahme neue Auswertungen hierzu nachgereicht.

Da setzt jetzt meine Frage an, denn diese Auswertungen haben bei uns einige Fragezeichen in den Köpfen ausgelöst bzw. passen aus unserer Sicht nicht richtig zusammen. Wir haben einmal neue Angaben zu den Beobachtungszeiten für die Nebenwirkungen bekommen – die sind jetzt in beiden Studienarmen sehr vergleichbar, ungefähr bei 36 Monaten im Median, sehr ähnlich sowohl im Zanubrutinib- als auch im Bendamustin/Rituximab-Arm –, aber wir haben Auswertungen zu den Ereigniszeitanalysen mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven bekommen, die gar nicht dazu passen.

Also, ich sage mal ein Beispiel: Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist es so, dass zu Monat 6 noch 63 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm unter Behandlung und unter Beobachtung waren; zu Monat 9 sind es auf einmal nur noch 12. Die übrigen wurden zensiert – also, von 63 in Monat 6 auf 12 im Monat 9 –, und wir können uns diese Zensierungen, die alle so um den Monat 8 herum passiert sind, tatsächlich gar nicht erklären, weder aus den Progressionsereignissen noch aus den eingesetzten Folgetherapien. Außerdem passen diese Kaplan-Meier-Kurven überhaupt nicht zu den Beobachtungszeiten, die Sie nachgeliefert haben.

Daher habe ich hier folgende konkrete Frage: Sind die übermittelten neuen Beobachtungszeiten richtig? Wenn ja, wie kommen dann diese Zensierungen in den Kaplan-Meier-Kurven zustande, und wie sind sie zu erklären?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. Das ist in der Tat sehr merkwürdig. – Herr Stross, können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Dr. Stross (BeiGene):** Ja, ich kann Ihnen dazu sagen, dass die gemeldeten Beobachtungszeiträume die richtigen sind und wir dann in der Analyse vor dem Dilemma standen, genau



wie Frau Nink es gerade ausgeführt hat: Nimmt man den Behandlungszeitraum plus 30 bzw. plus 90 Tage, was ja den Bezug der unerwünschten Ereignisse zur Behandlung klarmacht, oder eben den Zeitraum danach, wo wir dann quasi eine kontinuierliche Therapie mit Patienten vergleichen, die überwiegend in einem progressionsfreien und behandlungsfreien Zeitraum sind? Also, so oder so hat man natürlich eine Verzerrung.

Wir haben uns im Dossier dafür entschieden, uns auf den etwas konservativeren behandlungsbezogenen Ansatz zu fokussieren, weil wir glauben, dass dies einfach, auch wenn das zuungunsten von Zanubrutinib ein bisschen verzerrt ist, den klareren Vergleich zwischen einer zeitbegrenzten Therapie mit Bendamustin/Rituximab und Zanubrutinib erlaubt. Wir haben dann die anderen Analysen nachgereicht, die auch zeigen, dass dies eben Verbesserungen entweder in der Zahl der Ereignisse oder in der medianen Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse betrifft.

Die einzelnen Gründe für die Zensierung kann ich Ihnen jetzt ad hoc, ehrlich gesagt, nicht sagen; das müsste ich nachschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn für die AkdÄ und dann noch mal Frau Nink. Also, ich habe es jetzt nicht verstanden, wo dieser Riesen-Gap herkommt. Aber gut, sei's drum. – Bitte, Herr Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Der Zusatznutzen, den das IQWiG hier erkennt oder zuerkennt, ist nur – das schreibt das IQWiG auch – durch Vorteile bei den Nebenwirkungen begründet. Bei der Lebensqualität ist nichts Relevantes zu sehen und bei der Morbidität eben auch nicht; also die Nebenwirkungen. Das grundsätzliche Problem ist, dass eine kurze Therapie, die Chemoimmuntherapie, mit einer Dauertherapie, die läuft, bis der Patient das nicht mehr verträgt oder bis er verstirbt, die also jedenfalls über Jahre oder viele Jahre läuft.

Die Toxizität bei den BTK-Inhibitoren läuft ja kontinuierlich über den ganzen Behandlungszeitraum und ist natürlich niedriger als diejenige bei einer Chemoimmuntherapie, die man über etwa 6 Monate macht. Bei ihr erreichen die Nebenwirkungen zu einem guten Teil, vor allem die schweren Nebenwirkungen wie die Blutbildveränderungen, selbst wenn sie keine Beschwerden bewirken, dann eben UE Grad 3 oder höher. Sie kommen sehr früh, in den ersten zwei bis drei Wochen. Da kommen vielleicht später Infekte dazu. Aber nach 6 Monaten ist diese Behandlung durch.

Zudem fehlt uns erheblich eine Nachbeobachtung auch der unerwünschten Ereignisse in den folgenden Jahren. Wenn alle drei Monate eine Erhebung von Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten erfolgen kann, dann hätte sie doch unserer Ansicht nach auch zumindest für die schweren unerwünschten Ereignisse und für die schweren UEs erfolgen müssen. Die Daten, die jetzt für die Toxizität mit Ereigniszeitanalysen erhoben werden, werden dem Thema nicht gerecht. Also, wir können da nicht sagen, ja, das beweise eine niedrigere Toxizität, zumal es auch noch einige Bereiche gibt, Infektionen zum Beispiel, die bei Zanubrutinib schlechter ablaufen, Blutungen ebenfalls. Also, wir sehen keinen Vorteil in den Nebenwirkungen, jedenfalls keinen, der einen Zusatznutzen begründen könnte. Da gab es in unserer Gruppe eigentlich Konsens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink, Sie waren zwischenzeitlich mal raus. Hatten Sie sich mit der Antwort von Herrn Stross zufriedengegeben? Ich nicht so richtig.

**Frau Nink:** Ehrlich gesagt nicht. Ich hatte zwischendurch ein kleines technisches Problem. Aber Sie können mich hören?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, sehr gut.

**Frau Nink:** Wunderbar. – Das eine ist: Das, was ich von dem, was Herr Stross gesagt hatte, und auch von dem von Herrn Spehn gerade Gesagten mitbekommen habe, ist nicht konservativ, Herr Stross. Vielmehr sehen wir tatsächlich nur die ersten 8 Monate, und das ist genau das, was Herr Spehn beschrieben hat, dass natürlich die Nebenwirkungen unter der Dauertherapie

dann im Laufe der Zeit auftreten. Sie sind in der Analyse, die Sie mit dem Dossier vorgelegt haben, überhaupt nicht zum Tragen gekommen, weil die Dinge nach Monat 8 nicht in die Analyse eingeflossen sind, weil es einfach im Vergleichsarm keine Beobachtung mehr gab. Das nur noch mal vorab.

Das andere ist: Diese Auswertungen passen überhaupt nicht zusammen. Fast alle Patienten werden zu Monat 8 zensiert. Das ist überhaupt nicht plausibel; so sind sie auch aus unserer Sicht nicht interpretierbar. Folgende Frage: Wenn Sie sagen, dass die medianen Beobachtungszeiten und die angegebenen Ereigniszahlen korrekt sind, wenn Sie sich da sicher sind, dann muss man die Ereigniszeitanalysen möglicherweise gar nicht heranziehen. Aber wir verstehen das, was Sie da geliefert haben, nicht, insbesondere was diese Zensierungen in den Kaplan-Meier-Kurven betrifft. Also, das sieht mir eher so aus, als wenn da ein Problem im Auswertungsalgorithmus bestehen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross noch mal.

**Herr Dr. Stross (BeiGene):** Für die ursprünglich im Dossier angegebene Analyse würde ich durchaus dabei bleiben, dass wir hier sozusagen konservativ bewertet haben, weil sich ja gerade bei Zanubrutinib der Beobachtungszeitraum über die Therapie erstreckte, während sie eben bei Bendamustin/Rituximab für die verkürzte Zeit erfolgt ist.

Wie gesagt, zu dem Thema der Zensierungsgründe werde ich gerne einmal nachschauen und mich gegebenenfalls, wenn ich diese Gründe finde, nachher noch einmal dazu melden. Das kann ich jetzt gerade nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, oder Sie versuchen, es diese Woche noch nachzubessern. Also, mir fällt das jedenfalls auch auf. Das kann nicht sein, dass im Prinzip zu einem Stichtag vier Fünftel der Patienten dann herauszensiert werden. Also, da muss irgendetwas passiert sein. Vor diesem Hintergrund: Wenn Sie das jetzt während dieser Anhörung nicht rausfieseln können, wäre es gut, wenn man das bis Anfang der kommenden Woche hätte, weil sonst so ein Geschmäcke bleibt – einfach, um das mal zu sagen, egal, was wir mit dem Geschmäcke anfangen; das ist jetzt eine ganz andere Frage. – Herr Stolskij.

**Herr Stolskij (BeiGene):** Jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden die Daten nachgereicht. Wir versuchen gerne, das noch bis Anfang kommender Woche klarstellend zu übermitteln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. Okay. – Dann gucke ich mal: Gibt es zum Anwendungsgebiet A noch Fragen? – Frau Ludwig, GKV-SV.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; hierbei geht es um den Zuschnitt der Patientenpopulation. Sie hatten für das Anwendungsgebiet der First Line aus der SEQUOIA-Studie die Patientenpopulation zurechtgeschnitten. Aber trotzdem befinden sich auch jetzt noch einige Patienten mit Risikofaktoren, also entweder mit TP53-Mutation oder auch solche, bei denen der IGHV-Status unbekannt ist oder unmutiert ist, in der Studienpopulation. Wir haben uns gefragt, warum sich sowohl Patienten mit unbekanntem Status als auch solche mit bekanntem, aber eben unmutiertem oder mit Risikostatus noch in der Studienpopulation befinden, warum Sie sie nicht herausgeschnitten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hülsmans.

**Frau Dr. Hülsmans (BeiGene):** Ich weiß nur von drei Patienten mit dem IGHV-Status, die in beiden Armen der Studie verblieben sind. Warum sie nicht herausgeschnitten werden konnten, kann ich Ihnen tatsächlich jetzt gerade nicht sagen. Der Effekt, der dadurch ausgelöst werden könnte, wäre aber gleichverteilt, weil es eben, wie gesagt, drei Patienten in beiden Armen betrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ludwig.

**Frau Dr. Ludwig:** Noch einmal direkt dazu: Bei der TP53-Mutation ist es laut IQWiG bei 7 Prozent der Patienten im Bendamustin/Rituximab-Arm unbekannter Status, und nur bei 2 Prozent im Interventionsarm ist er unbekannt; das wären ja auch Patienten, die nicht zugeordnet werden müssen. Auch beim IGHV-Status ist es leicht unterschiedlich zuungunsten des Vergleichsarms. Weil Sie die Population ja sowieso zurechtgeschnitten haben, hatten wir uns gewundert, warum sie sich noch darin befinden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hülsmans noch mal zur Ergänzung.

**Frau Dr. Hülsmans (BeiGene):** Das schauen wir dann natürlich auch noch einmal nach und geben Ihnen dazu auch bis spätestens Anfang der Woche eine Rückmeldung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Spehn zur Anmerkung, wobei ich dann zum Anwendungsgebiet B gehen wollte.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich habe nur die Anmerkung, dass diese Patienten mit unbekanntem TP53-Status und mit mutiertem Gen eigentlich in die Studie, in diese Auswertung überhaupt nicht hineingehört hätten, und das sind dann doch insgesamt 10 Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann gehen wir zum Anwendungsgebiet B. Da wäre meine erste Frage an die Kliniker: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die Effektmodifikation auf den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Alter – ich sage das jetzt mal in Anführungszeichen – mit Vorsicht zu interpretieren sei. Könnten Sie uns das an dieser Stelle auch noch einmal etwas ausführlicher erläutern? Und dann die ganz praktische Frage: Hat das Alter der Patientin bzw. des Patienten einen Einfluss auf die durch Sie zu treffenden Therapieentscheidungen? – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Erste Anmerkung: Wir freuen uns über die Studie. Es ist genau das, was wir in der Anhörung zuvor bei Abemaciclib diskutiert haben. Das ist genau das, was wir wünschen, nämlich dass Erst- und Zweitgenerationspräparate gegeneinander verglichen werden und nicht indirekte Vergleiche im Grunde mit verschiedenen alten Standards wie Bendamustin/Rituximab angestellt werden. Insofern ist es für uns eine hochpositive Entwicklung, wenn es so ist.

Ganz wichtig: Natürlich geht es bei diesen Patienten nicht um ein kalendarisches Alter. Das ist eine Gruppe mit einem Median zwischen 70 und 75 bei Erstdiagnose, und da geht es um den Allgemeinzustand. Und gerade das, was Herr Wendtner schon diskutierte, nämlich die kardiovaskulären Komplikationen, sind nicht kalendarisch, sondern nach Allgemeinzustand und Komorbidität zu orientieren. Insofern ist Alter, grundsätzlich auf den Punkt fixiert, ein Problem.

Ich verstehe, dass das so präspezifiziert war in der Studie: 65 Jahre, 65 bis 75 und darüber. Trotzdem ist es schwierig, es an einem Punkt festzumachen. Ganz praktisch hatten wir hier das Thema: Wenn wir das richtig gelesen haben, sind im Ibrutinib-Arm 12 Patienten mehr verstorben als im Zanubrutinib-Arm; 12 von 650, das sind etwa 2 Prozent der Patienten. Es ist wirklich schwierig, auf dieser Basis dann eine für den Zusatznutzen entscheidende Effektmodifikation festzustellen. Wir finden das schwierig und glauben, dass die Anzahl der Ereignisse nicht belastbar genug ist, um eine so gravierende Unterscheidung zu treffen. Wir nehmen das wahr, und man muss auch beobachten, ob das so ist; aber die Anzahl der Ereignisse als Unterschied, als Differenz, finden wir dünn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Buske, Sie hatten eben die Hand gehoben, und Herr Professor Wendtner hatte den Kopf bewegt. Beides gilt als Wortmeldung. – Fangen wir mit Herrn Buske an; dann kommt Herr Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Jetzt sind wir ja noch bei der CLL. Vielleicht sagt Herr Professor Wendtner erst etwas dazu. Ich dachte, es würde jetzt mit MZL weitergehen.

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

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Die ALPINE-Studie, die sozusagen die Rationale für die Bewertung von Zanubrutinib im Rezidiv der CLL darstellt, hat überraschenderweise nicht nur einen Unterschied, was die Nebenwirkungen angeht, gezeigt – auch Response war unterschiedlich –; vielmehr gab es überraschenderweise eben auch hinsichtlich des PFS eine 35-prozentige Risikoreduktion für die Gesamtpopulation und eine 48-prozentige Risikoreduktion für die Hochstrisikopopulation, nämlich die TP53-Patienten.

Natürlich ist in der Bewertung für uns wichtig, dass Zanubrutinib im Rezidiv der CLL einen festen Wert hat. Es ist nämlich neben Acalabrutinib und Ibrutinib durchaus eine präferierte Substanz. Was die Nebenwirkungen angeht, ist auch hier klar, dass weniger Vorhofflimmerereignisse, Vorhofflatterereignisse unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib gezeigt wurden. Natürlich haben wir in dieser Studie keine Evidenz gegenüber Acalabrutinib. Aber insofern ist Zanubrutinib neben Acalabrutinib eine präferierte Therapieoption im Rezidiv der CLL.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fragen? – Herr Stross für den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Stross (BeiGene):** Ich würde zum Thema Gesamtüberleben auch noch eine kurze Anmerkung machen. Wir haben uns ja im Dossier auf die Gesamtpopulation fokussiert, wo man zwar eine Risikoreduktion für die Mortalität sieht, sie aber eben nicht signifikant ist. Wir sind der Meinung, dass die Gruppe der Patienten unter 65 Jahren jetzt eben diejenige ist, bei der dieser Überlebensvorteil möglicherweise zuerst Signifikanz erreicht hat.

Wir sehen Mortalitätseffekte auch sozusagen in anderen Endpunkten versteckt; es ist ja auch eine Komponente des progressionsfreien Überlebens, wobei wir über alle Subgruppen hinweg einen deutlichen Vorteil sehen. Wir sehen aber eben auch – darauf möchte ich noch einmal besonders hinweisen –, dass auch weniger Patienten an unerwünschten Ereignissen unter Zanubrutinib versterben, insbesondere an Infektionen und kardialen Ereignissen. Also, es verstarb kein einziger Patient unter Zanubrutinib an einem kardialen Ereignis, während das im Vergleichsarm durchaus der Fall war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es dazu Anmerkungen, Fragen? Sonst würde ich auf das Anwendungsgebiet C übergehen. – Ich sehe niemanden mehr; das können wir dann gleich auch noch machen.

Dann sind wir bei C und damit bei Ihnen, Herr Professor Buske: Wie ist das zu bewerten? In Ihrer schriftlichen Stellungnahme sagen Sie, dass die vom G-BA festgelegte zVT den aktuellen Therapiestand beinhaltet; das ist schon mal erfreulich. Aber wie schätzen Sie den Stellenwert von Chemoimmuntherapien – also CHOP, CVP, Chlorambucil, jeweils in Kombination mit Rituximab – im Verhältnis zu den Chemotherapien ohne Rituximab ein? – Vielleicht, Herr Buske oder Herr Wörmann, können Sie uns dazu ein paar Takte sagen.

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Beim Marginalzonenlymphom ist die Situation so, dass wir für diese Gruppe meist älterer Patienten, die aus unseren Erfahrungen deutlich fragiler ist als zum Beispiel die Gruppe der Patienten mit follikulärem Lymphom, bislang nur Chemo bzw. Rituximab/Chemo oder in einzelnen Fällen Rituximab-Monotherapie haben. Das ist die Situation, in der wir momentan stecken.

Das Problem ist, dass die wiederholte Gabe von Chemotherapie oder auch Rituximab/Chemotherapie bei diesen Patienten mit einer erheblichen Toxizität verbunden ist. Das ist der eine Punkt, wenn ich jetzt einfach mal die Situation beschreiben darf.

Der andere Punkt ist, dass wir bei den Marginalzonenlymphomen bei 20 Prozent, also einer erheblichen Subgruppe, bei jedem fünften Patienten, ein frühes Rezidiv innerhalb von zwei Jahren haben; dazu gibt es sehr gute Daten. Für diese Frührezidive haben wir eigentlich keine Empfehlung – das kann man auch gut in den Therapierichtlinien nachweisen –, weil wir da explizit sagen, dass bei diesen Frührezidiven eine erneute Gabe einer Rituximab-/Chemotherapie eigentlich nicht indiziert ist. Wir haben also eine Situation, in der Sie in den Therapierichtlinien nichts richtig gut empfehlen können.

Deshalb: Ja, die R-/Chemotherapie oder auch Chemotherapie ist nach wie vor sehr wichtig. Aber sie ist vor allen Dingen deswegen im Rezidiv wichtig, weil wir bislang kaum Alternativen hatten. Das würde sich natürlich jetzt durch Zanubrutinib deutlich ändern, weil wir erstmals ein Medikament haben, das einen komplett anderen Wirkmechanismus hat und das auch – ich meine, das ist vorhin auch bei der CLL angeklungen – vom Toxizitätsprofil her einer klassischen Immunchemotherapie deutlich überlegen ist. Wir sprechen ja immer von der Situation im Rezidiv; das heißt, Patienten haben zum Teil schon Rituximab-/Chemotherapie gesehen. So würde ich die Gesamtsituation erst einmal beschreiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Fragen? – Anmerkungen? – Ich bin heute ein bisschen unzufrieden mit der Mitarbeit. – Frau Groß, bitte schön.

**Frau Groß:** Sie sagten, dass Rituximab in der Zweitlinie auch problematisch sein kann. Wie sehen Sie es, dass für diese Monotherapie keine mit Zanubrutinib vergleichende Studie aufgesetzt ist, dass es eine solche nicht gibt? Eine Studie läuft schon für die Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Lenalidomid plus Rituximab. Werden dann durch diese Studie, die noch läuft, auch die Antworten gegeben, die Sie erwarten, oder wäre es nicht günstiger gewesen, auch die Monotherapie als Vergleich zu haben?

**Herr Prof. Dr. Buske (DGHO):** Ja, zumal beim Marginalzonenlymphom. Bei diesen Entitäten, auch bei Morbus Waldenström, ist es natürlich zum Teil extrem schwer, große, prospektiv randomisierte Studien zu machen, die speziell für das Marginalzonenlymphom zugeschnitten sind. Es gibt Studien wie diese R<sup>2</sup>-, die Rituximab-Lenalidomid-Studie, die das schon versuchen; das ist vollkommen richtig. Aber letztendlich, so glaube ich, beleuchtet diese Studie mit Rituximab/Lenalidomid vs. zum Beispiel Rituximab/Placebo ein ganz anderes Therapieprinzip. Rituximab/Lenalidomid ist nicht verfügbar, ist nicht zugelassen für das rezidierte Marginalzonenlymphom, sodass uns das letztendlich im klinischen Alltag erst einmal nicht weiterhilft. Ansonsten sind diese prospektiv randomisierten Studien vom Ansatz her sicherlich richtig.

Der Vergleichsarm der Studie mit Rituximab als Monotherapie, den Sie ansprechen, ist sicherlich auch sehr mild, denn noch einmal: Die Situation ist so, dass im Rezidiv die allermeisten Patienten Rituximab oder Rituximab/Chemotherapie bereits gesehen haben. Dann im Rezidiv etwas zu testen, was die Patienten primär schon hatten – vor allem für die, die früh rezidiert sind –, das ist schwierig. Deswegen halte ich es für legitim, wie in der MAGNOLIA-Studie eben auch berücksichtigend, dass das Marginalzonenlymphom eine seltenere Erkrankung als zum Beispiel die CLL darstellt, dass man gute einarmige Phase-II-Studien macht, die uns sehr viele wertvolle Informationen über Toxizität und Effektivität geben.

Wenn Sie eine prospektiv randomisierte Studie mit Zanubrutinib machen, was ist dann Ihr Vergleichsarm? Wäre das eher Chemotherapie, dann würden Sie die Frührezidive eigentlich kaum in solch eine Studie einschließen können, weil Sie quasi gegen die Leitlinien verstoßen. Das ist nicht so einfach. Das liegt einfach daran, wie anfangs gesagt, dass die Therapieoptionen beim Marginalzonenlymphom N = 2,5 sind; mehr haben Sie gar nicht. Deswegen ist der Vergleichsarm eben auch nicht einfach, eine ganz andere Situation als bei der CLL, und insofern, glaube ich, ist diese MAGNOLIA-Studie für uns sehr informativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Jetzt noch Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Groß, ich kann Ihre Zurückhaltung gut nachvollziehen. Ich glaube, es ist für uns im Moment schwierig, einen wirklichen Standard in der BSC-Therapie festzusetzen. Ganz konkret: Wenn Sie bei Zanubrutinib die aktuellen Daten angucken, 65 bis 85 Prozent Remission, dann ist das schon ziemlich deutlich.

Wichtig ist hier: Wir behandeln beim Marginalzonenlymphom nicht bei Diagnosestellung, sondern bei Symptomatik, weil die Krankheit bei einigen Patienten so langsam verläuft, und die Vorgabe ist – auch in den Leitlinien – wie beim folliculären Lymphom: Bei vielen kann man

beobachten und behandelt bei Symptomatik. Wenn man dann mit der Monotherapie so gute Ergebnisse hat, dann ist das schon ziemlich beeindruckend für uns.

Ich glaube, man kann es machen, wie es international inzwischen häufig geschieht, dass bei der CLL mit CD20 kombiniert wird; BTK-Inhibitoren haben wir vorhin schon diskutiert. Wir neigen aber eher zu einer sauberen Studie. Ich möchte noch nicht wissen, was Sie in ein paar Jahren machen, wenn die Studie vorliegt und Lenalidomid als Vergleichsarm da ist, nicht zugelassen. Dann können wir uns jetzt schon auf eine Diskussion vorbereiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, Frage beantwortet, Nachfrage?

**Frau Groß:** Ja. – Ich glaube, dahin ging gerade meine Frage, weil Sie gesagt haben, dass in der Monotherapie, in der einarmigen Studie die Daten anscheinend gut waren, dass man aber dann keine weiteren vergleichenden Daten bekommen wird, sondern eben nur wiederum für die Kombination aus Zanubrutinib plus Rituximab im Vergleich zu Lenalidomid plus Rituximab und dass man dann letztlich auch den Stellenwert nicht vergleichen kann. Also, das ist genau das, was Sie auch gesagt haben. Man kann dann aber einfach den Stellenwert letztendlich nicht einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, noch mal zur Replik?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube auch, wir werden dann einerseits indirekte Vergleiche machen müssen; vielleicht bekommen wir dann ein bisschen was heraus. – Andererseits ist eine dreiarmlige Studie, wie Herr Buske gesagt hat, kaum durchführbar, kaum zu rekrutieren. Vielleicht noch mal deutlich: Es geht um Marginalzonenlymphom. Das in sich ist auch ein relativ heterogenes Krankheitsbild. Ich verstehe die ganzen Bedenken; aber ich glaube, es wird in der Praxis schwierig umzusetzen sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, Nachfrage, oder erledigt?

**Frau Groß:** Vielen Dank; ja, es ist erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Ergänzungen, Anmerkungen? – Keine mehr. Haben wir hier noch etwas? Ich habe auch alles. – Okay. – Herr Wörmann, die Hand ist noch alt?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, es war meine Hoffnung, dass Sie noch etwas hätten. Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Herrn Stolskij noch einmal das Wort. – Herr Stolskij, wenn Sie möchten, dann können Sie noch ein kurzes Fazit ziehen.

**Herr Stolskij (BeiGene):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die wirklich sehr gute Diskussion rund um unsere vorgelegte Evidenz. Wir haben jetzt viel zum Nutzen, zu den Daten im Detail und auch zur Versorgungsrealität gehört. Daran möchte ich gerne anknüpfen und nur noch auf zwei Punkte eingehen.

Der erste Punkt: Sind unsere Daten geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten? Wir haben es heute gehört: Die CLL-Therapie befindet sich in einem Wandel, und dieser Wandel wurde auch durch die Evidenz vorangetrieben, die wir heute präsentiert und auch diskutiert haben. Bendamustin plus Rituximab wird nach wie vor eine Rolle spielen – das sagt auch die Leitlinie – , auch wenn das Schema selbst nicht mehr im Flow enthalten ist.

Der zweite Punkt: Der Vergleich in der zweiten Linie war nur mit Ibrutinib möglich. Der Vergleich zeigt die Überlegenheit, und die Studie bietet Evidenz für die zweite Linie, ist aber laut EMA auch auf die erste Linie übertragbar.

Wir sind daher der Meinung – Professor Wörmann hat das vorhin zumindest teilweise auch so bestätigt –, dass wir mit unserem umfassenden pivotalen Studienprogramm in der CLL mit circa 1.400 Patienten eine Evidenz vorgelegt haben, die dem Arzt eine vernünftige Therapieentscheidung ermöglicht.

Lassen Sie mich abschließend noch etwas zur Akzeptanz von Zanubrutinib im Allgemeinen sagen. Wir sehen eine hohe Akzeptanz seitens der Behandler und in der Wissenschaft, wir sehen eine hohe Akzeptanz bei den Zulassungsbehörden – die EMA erteilte die bisherigen Zulassungen in der Minimalzeit –, und wir sehen europaweit für Zanubrutinib die Aufnahme in die Erstattungskodizes, in manchen Ländern in Rekordzeit. Zanubrutinib überzeugt also in der Breite mit besserer Wirksamkeit und Sicherheit, und dementsprechend halten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für angemessen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Stolskij, herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben und uns an ihrem Wissen haben teilhaben lassen. Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen.

Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 14 Uhr.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr