



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Decitabin

Vom 2. Mai 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	7
4. Verfahrensablauf	8
5. Beschluss	10
6. Anhang	17
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B. Bewertungsverfahren.....	22
1. Bewertungsgrundlagen	22
2. Bewertungsentscheidung.....	22
2.1 Nutzenbewertung	22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	29
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	30
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	100
5.3 Stellungnahme der Celgene GmbH	115
5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	130
D. Anlagen.....	141
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	141

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. Kapitel 5 §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß Kapitel 5 § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend Kapitel 5 § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Decitabin ist der 1. November 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 VerfO am 1. November 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Decitabin zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Decitabin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie DACO-016 vor und der die Zulassung unterstützenden Studie DACO-017. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Decitabin wird die Studie DACO-016 zugrunde gelegt. Bei Studie DACO-016 handelt es sich um eine multizentrische randomisierte kontrollierte offene Vergleichsstudie der Phase III. Im Prüfarm wurde Decitabin 20 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen (Behandlungszyklus) alle vier Wochen gegeben. Im Vergleichsarm wurde die Therapie der Wahl der Patienten (Treatment Choice, TC) nach ärztlicher Beratung angewendet. Diese TC war Cytarabin bei 215 Patienten (subkutane Gabe einmal täglich an 10 aufeinander folgenden Tagen alle vier Wochen) und unterstützende Maßnahmen (Supportive Care, SC) bei 28 Patienten. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben und wurde zum Zeitpunkt der primären Auswertung *Clinical Cut-off* 2009 (CCO 2009) im Oktober 2009 und *post-hoc* ein Jahr nach dem anfänglich geplanten Studienende zum Auswertungszeitpunkt *Clinical Cut-off* 2010 (CCO 2010) im Oktober 2010 erfasst.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Decitabin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Decitabin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich der Ergebnisse in der Endpunktkategorie Mortalität/Gesamtüberleben.

Mortalität

In der Studie DACO-016 wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als primärer Endpunkt erhoben. Zum primären Analysezeitpunkt CCO 2009 zeigte sich ein Trend zu einer verlängerten medianen Gesamtüberlebenszeit (2,7 Monate) unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe, der nicht statistisch signifikant war (HR = 0,85; 95 %-KI [0,69; 1,04]). Diese Auswertung CCO 2009 für Oktober 2009 wurde nach Schließung der Datenbank im Mai 2010 durchgeführt. Zusätzlich erfolgte im Mai 2010 eine weitere Analyse mit allen bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen Ereignissen, in der sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zeigte. Nach Vorlage dieser Ergebnisse wurde die *post-hoc* Analyse CCO 2010 für den Zeitpunkt Oktober 2010 mit der europäischen Zulassungsbehörde vereinbart. Für diese ergänzende Analyse CCO 2010 zeigten die Ergebnisse keine Veränderung hinsichtlich der medianen Überlebenszeit; jedoch erreichten sie, basierend auf einem Log-Rank-Test, eine statistische Signifikanz. Die Kaplan-Meier-Kurven kreuzen sich im vorliegenden Fall, was eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse erschwert. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zusätzlich einen Wilcoxon-Rank-Test durchgeführt, der zu CCO 2009 und CCO 2010 statistische Signifikanz aufwies. Um den Gesamt Alpha-Fehler aufgrund der zusätzlichen Analysen auf $\leq 5\%$ zu begrenzen, erfolgte eine Adjustierung des Alpha-Fehlers für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Basis der Lan-DeMets *alpha spending* Funktion mit der O'Brien-Fleming-Methode für insgesamt vier Analysezeitpunkte: CCO 2009 (mit Einbeziehung der geplanten zwei Interimsanalysen) und CCO 2010; die zusätzliche Analyse vom Mai 2010 wurde dabei nicht berücksichtigt. Es bleibt daher unklar, ob der Gesamt-Alpha-Fehler für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Analyse CCO 2010 durch die Nichtbeachtung der zusätzlichen Interimsanalyse von Mai 2010 nicht doch $> 5\%$ ist.

Der Überlebensvorteil von Decitabin gegenüber der Vergleichstherapie wird fast ausschließlich von den osteuropäischen Patienten getragen (45,8 % der eingeschlossenen Patienten), während sich in Frankreich, Spanien, den Vereinigten Staaten von Amerika, Australien, Kanada und Taiwan kein Effekt zeigte. Die Gründe für diesen Unterschied sind unklar; es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass regionale Unterschiede in der Supportivtherapie und Versorgung der Patienten mit AML maßgeblich dazu beigetragen haben, sodass die Anwendbarkeit der Gesamtstudien Daten auf die Situation in Deutschland begrenzt ist und der in der Gesamtstudie erhobene Wert für den medianen Überlebensvorteil für Patienten in Deutschland unter dem Wert von 2,7 Monaten liegen könnte.

Für den Endpunkt Mortalität wertet der G-BA auch in Ansehung des Schweregrades der Erkrankung das Ausmaß des Zusatznutzens deshalb als gering. Die Unsicherheiten in der statistischen Auswertung und der fraglichen Übertragbarkeit der Gesamtstudien­daten auf die deutsche Versorgungssituation weisen in Richtung einer möglicherweise geringeren Effektstärke in Deutschland, sodass sowohl die relativen (HR) als auch die absoluten (mediane Überlebensverlängerung) Vorteile von Decitabin gegenüber der Vergleichstherapie möglicherweise geringer sind, als es die Gesamtstudien­daten anzeigen. Es handelt sich bei einem medianen Gesamtüberlebensvorteil kürzer bis maximal 2,7 Monaten um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie­relevanten Nutzens.

Morbidität

Responsebezogene Endpunkte

Eine komplette Remission (CR) verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt „Komplette Remission“ ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.

Zur Operationalisierung der CR in der Studie DACO-016 gehören morphologische Kriterien, im Wesentlichen die Blastenzahl, sowie das Kriterium der Transfusionsunabhängigkeit über mindestens eine Woche vor der Feststellung einer kompletten Remission. Der kurze Zeitraum von nur einer Woche Transfusionsunabhängigkeit erlaubt keine Beurteilung der Patientenrelevanz des Endpunktes CR. Ein statistischer Vergleich zwischen den Therapiearmen wurde für den Endpunkt CR nicht durchgeführt. Zudem fehlen Daten zur Dauer der CR. Die Aussagekraft der weiteren im Dossier aufgeführten responsebezogenen Endpunkte ist unklar. Darüber hinaus liegen für einen hohen Anteil an Patienten keine Auswertungen vor.

Auf der Grundlage der responsebezogenen Endpunkte (inklusive der CR) können keine Aussagen zur Morbidität und damit zur Quantifizierung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Transfusionsunabhängigkeit

Die Transfusionsunabhängigkeit ist kein vorab definierter Endpunkt der Studie, sondern wurde im gesamten Verlauf der Studie zu vorgegebenen Zeitpunkten routinemäßig erhoben und *post-hoc* ausgewertet. Er ist ein Kriterium der CR und wird durch sie adäquat berücksichtigt. Dieser Endpunkt wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Ereignisfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben

Bezüglich der Endpunkte „Ereignisfreies Überleben“ und "Progressionsfreies Überleben" ergab sich eine statistisch signifikante Verlängerung der ereignisfreien bzw. progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Decitabin. Bei diesen Endpunkten handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Die Endpunkt­komponente „Mortalität“ wird bereits über den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Morbiditäts­komponenten (z. B. zellhistologische Befunde) stellen Surrogat­endpunkte dar. Aufgrund ihrer Zusammensetzung sind diese Endpunkte in ihrer Patientenrelevanz fraglich und werden für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Krankenhausaufenthalt

Der Endpunkt "Krankenhausaufenthalt" wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da unklar ist, inwieweit eine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde. Zudem umfasst der Endpunkt auch Nächte im Krankenhaus wegen unerwünschter Ereignisse. Angesichts der Ergebnisse scheinen unerwünschte Ereignisse ein wesentlicher Grund für

das Ereignis "Nacht im Krankenhaus" gewesen zu sein. Die unerwünschten Ereignisse werden bereits durch den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ adäquat berücksichtigt.

Lebensqualität

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität liegen für Decitabin Daten des onkologiespezifischen, krankheitsübergreifenden Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 vor. Es liegen jeweils die Auswertungen für die Subskala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (Global Health/Quality of Life Status)“ (Fragen 29 und 30 des EORTC-Fragebogens) und für die Fatigue-Subskala (Fragen 10, 12 und 18 des EORTC-Fragebogens) vor. Zum definierten Auswertungszeitpunkt 1. Tag des 3. Zyklus zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der geringen Rücklaufquote der Erhebungsbögen (69,1 %) lassen sich keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ ableiten.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Decitabin stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. In der Studie DACO-016 war der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, gruppenübergreifend weitestgehend vergleichbar. Auch für Studienabbrüche und Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse waren die Anteile vergleichbar. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, darunter insbesondere febrile Neutropenien und Pneumonien, waren die Anteile höher in dem Interventionsarm. Myelosuppression und unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einer Myelosuppression (insbesondere Thrombozytopenien, Anämien und febrile Neutropenien) sind ihrer Art nach auch für die unbehandelte Erkrankung typisch, treten jedoch unter Decitabin häufiger auf. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der fehlenden Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Decitabin keine nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Decitabin fest.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 300 bis 780 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG ange-

gegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Seitens der EMA werden im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) Myelosuppression, Infektionen, Blutungen, kardiale und dermatologische Störungen sowie Störungen des zentralen Nervensystems („*myelosuppression*“, *infections*, *bleeding events*, *skin eruptions*, *cardiac rhythm abnormalities*, *tachycardia and neurological events*“ (EPAR S. 66 und 67)) als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Im Beschluss wird daher bei den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung auf diese unerwünschten Ereignisse hingewiesen, um diese zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Komplexität der Behandlung muss die Einleitung und Überwachung der Therapie durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2013).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Decitabin beträgt entsprechend der Fachinformation 20 mg/m² Körperoberfläche an fünf aufeinander folgenden Tagen (d.h. 5 Dosen pro Behandlungszyklus). Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. **Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach Kapitel 5 § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. November 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Decitabin ist der 1. November 2012.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Februar 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 12. März 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. März 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. März 2013 2. April 2013 16. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Decitabin

Vom 2. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Decitabin wie folgt ergänzt:**

Decitabin

Beschluss vom: 2. Mai 2013

In Kraft getreten am: 2. Mai 2013

BAnz AT 29.05.2013 B6

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Dacogen[®] ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Decitabin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Decitabin		Therapie der Wahl (TC): Supportive Care oder Cytarabin		Intervention vs. Kontrolle (Decitabin vs. TC)	
Mortalität					
Gesamtmortalität/Medianes Überleben (primärer Endpunkt; CCO 2009 und ergänzend CCO 2010)					
Gesamt N	Todesfälle n (%) Medianes Überleben (Monate [min; max])	Gesamt N	Todesfälle n (%) Medianes Überleben (Monate [min; max])	HR [95 %-KI]	p-Wert ²
CCO 2009					
242	197 (81,4 %) 7,7 [6,2; 9,2]	243	199 (81,9 %) 5,0 [4,3; 6,3]	0,85 [0,69; 1,04]	Log-Rank-Test: 0,1079 Wilcoxon-Rank-Test: 0,0458

Decitabin		Therapie der Wahl (TC): Supportive Care oder Cytarabin		Intervention vs. Kontrolle (Decitabin vs. TC)	
CCO 2010					
242	219 (90,5 %) 7,7 [6,2; 9,2]	243	227 (93,4 %) 5,0 [4,3; 6,3]	0,82 [0,68; 0,99]	Log-Rank-Test: 0,0373 Wilcoxon-Rank-Test: 0,0302
Morbidität					
Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Effektmaß [95 %- KI]	p-Wert
Komplette Remission (CR)					
242	38 (15,7 %)	243	18 (7,4 %)	Es wurde kein statistischer Vergleich durchgeführt.	
Lebensqualität³					
Allgemeiner Gesundheitsstatus					
Aufgrund der geringen Rücklaufquote der Fragebögen (EORTC QLQ-C30) sind die Ergebnisse zur Lebensqualität nicht valide beurteilbar.					
Fatigue-Subskala					
Aufgrund der geringen Rücklaufquote der Fragebögen (EORTC QLQ-C30) sind die Ergebnisse zur Lebensqualität nicht valide beurteilbar.					
Nebenwirkungen^{4,5}					
Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Gesamt N	Ergebnisse n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
UE					
CCO 2009 238	CCO 2009 237 (> 99 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 231 (97 %)	CCO 2009 RR: 1,02 [1,00; 1,04]	0,052
CCO 2010 238	CCO 2010 237 (> 99 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 231 (97 %)	CCO 2010 RR: 1,02 [1,00; 1,04]	0,052
SUE					
CCO 2009 238	CCO 2009 190 (80 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 162 (68 %)	CCO 2009 RR: 1,16 [1,05; 1,33]	0,005
CCO 2010 238	CCO 2010 194 (82 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 163 (69 %)	CCO 2010 RR: 1,19 [1,06; 1,32]	0,002
UE der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 221 (93 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 204 (86 %)	k.A.	k.A.

Decitabin		Therapie der Wahl (TC): Supportive Care oder Cytarabin		Intervention vs. Kontrolle (Decitabin vs. TC)	
CCO 2010 238	CCO 2010 223 (94 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 206 (87 %)	k.A.	k.A.
Therapieabbrüche aufgrund UE					
CCO 2009 238	CCO 2009 90 (38 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 96 (41 %)	CCO 2009 RR: 0,93 [0,75; 1,16]	0,563
CCO 2010 238	CCO 2010 98 (41 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 100 (42 %)	CCO 2010 RR: 0,97 [0,78; 1,22]	0,849
Tod aufgrund UE					
CCO 2009 238	CCO 2009 66 (28 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 57 (24 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 70 (29 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 59 (25 %)	k.A.	k.A.
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
CCO 2009 238	CCO 2009 183 (77 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 154 (65 %)	CCO 2009 RR: 1,18 [1,05; 1,33]	0,005
CCO 2010 238	CCO 2010 184 (77 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 154 (65 %)	CCO 2010 RR: 1,19 [1,06; 1,33]	0,004
Infektionen der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 150 (63 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 115 (49 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 152 (64 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 115 (49 %)	k.A.	k.A.
Blutungen der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 25 (11 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 31 (13 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 27 (11 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 32 (14 %)	k.A.	k.A.
Kardiale Störungen der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 Herzrhythmus- störungen: 17 (7 %) Andere kardiale Störungen: 20 (8 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 Herzrhythmus- störungen: 18 (8 %) Andere kardiale Störungen: 10 (4 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 Herzrhythmus- störungen: 17 (7 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 Herzrhythmus- störungen: 18 (8 %)	k.A.	k.A.

Decitabin		Therapie der Wahl (TC): Supportive Care oder Cytarabin		Intervention vs. Kontrolle (Decitabin vs. TC)	
	Andere kardiale Störungen: 19 (8 %)		Andere kardiale Störungen: 10 (4 %)		
Hautausschläge der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 10 (4 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 3 (1 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 10 (4 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 3 (1 %)	k.A.	k.A.
Schwere Störungen des zentralen Nervensystems der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 5 (2 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 5 (2 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 6 (3 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 6 (3 %)	k.A.	k.A.

Verwendete Abkürzungen: CCO = Clinical Cut-off (Analysezeitpunkt), CR = Komplette Remission, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30 = Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten, HR = Hazard Ratio, k.A. = keine Angaben, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, TC = Treatment Choice (Therapie der Wahl)

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA (Dossier, Studie DACO-016).

² Adjustiert für drei (CCO 2009) bzw. vier Analysezeitpunkte (CCO 2010) auf Basis der Lan-DeMets *alpha spending* Funktion mit der O'Brien-Fleming-Methode. Der zusätzliche Analysezeitpunkt Mai 2010 wurde dabei nicht berücksichtigt.

³ Differenz aus dem Wert am Tag 1 des dritten Zyklus und dem Score vor der Randomisierung.

⁴ Ein statistischer Vergleich war im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyseplan (SAP) nicht vorgesehen.

⁵ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 300 bis 780 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dacogen® (Wirkstoff: Decitabin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002221/WC500133569.pdf

Seitens der EMA werden im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) Myelosuppression, Infektionen, Blutungen, kardiale, dermatologische sowie neurologische Neben-

wirkungen als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Decitabin	1 x täglich, intravenöse Infusion	13 Zyklen ⁶	5	65

⁶ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Durchstechflaschen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflaschen)
Decitabin	50	1	65

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Decitabin	1 968,63 €	1 717,06 € [2,05 € ⁷ ; 249,52 € ⁸]

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Decitabin	111 608,90 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung
von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Decitabin**

Vom 2. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Decitabin wie folgt ergänzt:

Decitabin

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Dacogen® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Decitabin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Decitabin		Therapie der Wahl (TC): Supportive Care oder Cytarabin		Intervention vs. Kontrolle (Decitabin vs. TC)	
Mortalität					
Gesamtmortalität/Medianes Überleben (primärer Endpunkt; CCO 2009 und ergänzend CCO 2010)					
Gesamt N	Todesfälle n (%) Medianes Überleben (Monate [min; max])	Gesamt N	Todesfälle n (%) Medianes Überleben (Monate [min; max])	HR [95 %-KI]	p-Wert ²
CCO 2009					
242	197 (81,4 %) 7,7 [6,2; 9,2]	243	199 (81,9 %) 5,0 [4,3; 6,3]	0,85 [0,69; 1,04]	Log-Rank-Test: 0,1079 Wilcoxon-Rank-Test: 0,0458

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA (Dossier, Studie DACO-016).

² Adjustiert für drei (CCO 2009) bzw. vier Analysezeitpunkte (CCO 2010) auf Basis der Lan-DeMets alpha spending Funktion mit der O'Brien-Fleming-Methode. Der zusätzliche Analysezeitpunkt Mai 2010 wurde dabei nicht berücksichtigt.



Decitabin		Therapie der Wahl (TC): Supportive Care oder Cytarabin		Intervention vs. Kontrolle (Decitabin vs. TC)	
CCO 2010					
242	219 (90,5 %) 7,7 [6,2; 9,2]	243	227 (93,4 %) 5,0 [4,3; 6,3]	0,82 [0,68; 0,99]	Log-Rank-Test: 0,0373 Wilcoxon-Rank- Test: 0,0302
Morbidität					
Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
Komplette Remission (CR)					
242	38 (15,7 %)	243	18 (7,4 %)	Es wurde kein statistischer Vergleich durchgeführt.	
Lebensqualität³					
Allgemeiner Gesundheitsstatus					
Aufgrund der geringen Rücklaufquote der Fragebögen (EORTC QLQ-C30) sind die Ergebnisse zur Lebensqualität nicht valide beurteilbar.					
Fatigue-Subskala					
Aufgrund der geringen Rücklaufquote der Fragebögen (EORTC QLQ-C30) sind die Ergebnisse zur Lebensqualität nicht valide beurteilbar.					
Nebenwirkungen^{4, 5}					
Gesamt N	Ergebnisse n (%)	Gesamt N	Ergebnisse n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
UE					
CCO 2009 238	CCO 2009 237 (> 99 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 231 (97 %)	CCO 2009 RR: 1,02 [1,00; 1,04]	0,052
CCO 2010 238	CCO 2010 237 (> 99 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 231 (97 %)	CCO 2010 RR: 1,02 [1,00; 1,04]	0,052
SUE					
CCO 2009 238	CCO 2009 190 (80 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 162 (68 %)	CCO 2009 RR: 1,16 [1,05; 1,33]	0,005
CCO 2010 238	CCO 2010 194 (82 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 163 (69 %)	CCO 2010 RR: 1,19 [1,06; 1,32]	0,002
UE der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 221 (93 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 204 (86 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 223 (94 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 206 (87 %)	k.A.	k.A.
Therapieabbrüche aufgrund UE					
CCO 2009 238	CCO 2009 90 (38 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 96 (41 %)	CCO 2009 RR: 0,93 [0,75; 1,16]	0,563
CCO 2010 238	CCO 2010 98 (41 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 100 (42 %)	CCO 2010 RR: 0,97 [0,78; 1,22]	0,849
Tod aufgrund UE					
CCO 2009 238	CCO 2009 66 (28 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 57 (24 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 70 (29 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 59 (25 %)	k.A.	k.A.

³ Differenz aus dem Wert am Tag 1 des dritten Zyklus und dem Score vor der Randomisierung.

⁴ Ein statistischer Vergleich war im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyseplan (SAP) nicht vorgesehen.

⁵ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.



Decitabin		Therapie der Wahl (TC): Supportive Care oder Cytarabin		Intervention vs. Kontrolle (Decitabin vs. TC)	
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
CCO 2009 238	CCO 2009 183 (77 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 154 (65 %)	CCO 2009 RR: 1,18 [1,05; 1,33]	0,005
CCO 2010 238	CCO 2010 184 (77 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 154 (65 %)	CCO 2010 RR: 1,19 [1,06; 1,33]	0,004
Infektionen der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 150 (63 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 115 (49 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 152 (64 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 115 (49 %)	k.A.	k.A.
Blutungen der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 25 (11 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 31 (13 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 27 (11 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 32 (14 %)	k.A.	k.A.
Kardiale Störungen der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 Herzrhythmus- störungen: 17 (7 %) Andere kardiale Störungen: 20 (8 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 Herzrhythmus- störungen: 18 (8 %) Andere kardiale Störungen: 10 (4 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 Herzrhythmus- störungen: 17 (7 %) Andere kardiale Störungen: 19 (8 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 Herzrhythmus- störungen: 18 (8 %) Andere kardiale Störungen: 10 (4 %)	k.A.	k.A.
Hautausschläge der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 10 (4 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 3 (1 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 10 (4 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 3 (1 %)	k.A.	k.A.
Schwere Störungen des zentralen Nervensystems der CTCAE-Grade 3 und 4					
CCO 2009 238	CCO 2009 5 (2 %)	CCO 2009 237	CCO 2009 5 (2 %)	k.A.	k.A.
CCO 2010 238	CCO 2010 6 (3 %)	CCO 2010 237	CCO 2010 6 (3 %)	k.A.	k.A.

Verwendete Abkürzungen: CCO = Clinical Cut-off (Analysezeitpunkt), CR = Komplette Remission, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30 = Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten, HR = Hazard Ratio, k.A. = keine Angaben, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, TC = Treatment Choice (Therapie der Wahl)

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 300 bis 780 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dacogen® (Wirkstoff: Decitabin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002221/WC500133569.pdf



Seitens der EMA werden im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) Myelosuppression, Infektionen, Blutungen, kardiale, dermatologische sowie neurologische Nebenwirkungen als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Decitabin	1 x täglich, intravenöse Infusion	13 Zyklen ⁶	5	65

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Durchstechflaschen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflaschen)
Decitabin	50	1	65

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Decitabin	1 968,63 €	1 717,06 € [2,05 € ⁷ ; 249,52 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Decitabin	111 608,90 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

⁶ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Decitabin ist der 1. November 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 VerfO am 1. November 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Decitabin zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Decitabin nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 3 bis 7.

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2, Seite 7.

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3, Seite 7.

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4, Seiten 7 bis 8.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Decitabin - Gemeinsamer Bundesaussch... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Decitabin](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Decitabin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Decitabin
- **Handelsname:** Dacogen®
- **Therapeutisches Gebiet:** myeloische Leukämie
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2013

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-11-01-D-042)

- [Modul 1 \(137.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-159/2012-10-31_Modul1_Decitabin.pdf)
- [Modul 2 \(289.5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-159/2012-10-31_Modul2_Decitabin.pdf)
- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-160/2012-10-31_Modul3A_Decitabin.pdf)
- [Modul 4 \(1.6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-161/2012-10-31_Modul4A_Decitabin.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(3.7 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(119.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-162/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-162/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2013
- Mündliche Anhörung: 12.03.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Decitabin - 2012-11-01 -D-042*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Decitabin - 2012-11-01-D-042* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.03.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.03.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.03.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Decitabin**

Stand: 05.03.2013

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen Cilag GmbH	22.02.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	19.02.2013
Celgene GmbH	22.02.2013
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	22.02.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Janssen Cilag GmbH	Hr. Dr. Angermund Hr. Dr. Tapprich Hr. Dr. Tomeczkowski Hr. Dr. Fleischmann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Wörmann
Celgene GmbH	Fr. Prof. Böhrer Hr. Völkl
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.Februar.2013
Stellungnahme zu	Decitabin / DACOGEN®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Dr. Jochen Fleischmann Dr. Jörg Tomeczkowski

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Übersicht zur Stellungnahme und zusammenfassende Darstellung des (Zusatz-)Nutzens von Decitabin (DACOGEN®)</u></p> <p>Decitabin ist zugelassen für Patienten ≥ 65 Jahre mit neudiagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML gemäß WHO-Klassifikation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.</p> <p>Durch eine Behandlung mit Decitabin konnte gegenüber der Vergleichstherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,7 Monate und Mortalitätsreduktion um 18 % erreicht werden. In der Gesamtschau (Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der primären Analyse (CCO 2009) und einer Zusatzanalyse (CCO 2010)) lässt sich ein signifikanter Zusatznutzen ableiten.</p> <p><u>Dies entspricht einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens mit klinischer Relevanz.</u></p> <p>Der G-BA zweifelt in seiner Nutzenbewertung vom 1. Februar 2013 an dieser Sichtweise. Anders als die EMA steht der G-BA jedoch der Einbeziehung der Zusatzanalyse eher skeptisch gegenüber.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seinem Bericht zur Zusatznutzenbewertung den Vorteil im Gesamtüberleben von Decitabin vs. Vergleichsarm nicht anerkannt (vgl. Tabelle 18, S. 80 im Berichtsdokument des G-BA [16], in der kein Vorteil bzgl. Gesamtüberleben ausge-</p>	<p>Für den Endpunkt Mortalität wertet der G-BA auch in Ansehung des Schweregrades der Erkrankung das Ausmaß des Zusatznutzens deshalb als gering. Die Unsicherheiten in der statistischen Auswertung und der fraglichen Übertragbarkeit der Gesamtstudiendaten auf die deutsche Versorgungssituation weisen in Richtung einer möglicherweise geringeren Effektstärke in Deutschland, sodass sowohl die relativen (HR) als auch die absoluten (mediane Überlebensverlängerung) Vorteile von Decitabin gegenüber der Vergleichstherapie möglicherweise geringer sind, als es die Gesamtstudiendaten anzeigen. Es handelt sich bei einem medianen Gesamtüberlebensvorteil kürzer bis maximal 2,7 Monaten um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wiesen wird). Die Nicht-Anerkennung des Überlebensvorteils basiert unter anderem auf der Nicht-Anerkennung des Analysezeitpunkts CCO 2010. Janssen-Cilag wird in dieser Stellungnahme argumentieren, dass die Gründe für die Nicht-Anerkennung des Überlebensvorteils nicht nachvollziehbar sind und zu einer Unterschätzung des (Zusatz-)Nutzenpotenzials von Decitabin führen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte daher in seiner anstehenden Entscheidung berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Analysezeitpunkt CCO 2010 liefert einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Decitabin vs. Vergleichsarm.• Sensitivitätsanalysen zum Zeitpunkt CCO 2009 weisen auf einen signifikanten Überlebensvorteil hin• Zudem ist davon auszugehen, dass für CCO 2009 ein eigentlich nicht anwendbares statistisches Testverfahren angewandt wurde. <p>Es zeigt sich also, dass sich ausschließlich im Analysezeitpunkt CCO 2009 unter Anwendung eines „falschen“ statistischen Tests und unter Negierung aller vorgeplanten Sensitivitätsanalysen ein nicht signifikanter Überlebensvorteil von Decitabin zeigt. Wird hingegen das volle Bild der Daten und Analysen in Betracht gezogen (wie es unter anderem im Zulassungsverfahren geschehen ist), dann zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Decitabin im Umfang von 2,7 Monaten.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (Seite 40 ff.).</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusätzlich wird der Vorteil zum Gesamtüberleben über die signifikant positiven Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten zum Ansprechen (Response) gestützt, da die Vorhersagekraft des Endpunkts Remission bereits für das Gesamtüberleben validiert wurde. <u>Insgesamt erreichten unter Decitabin mehr als doppelt so viele Patienten eine Remission.</u> Die sekundären Endpunkte (CR, CRp, EFS, PFS) traten unter der Decitabin-Therapie signifikant häufiger ein. Angesichts der sehr geringen Lebenserwartung der betroffenen Patienten (5,0 Monate) ist dieser Vorteil als hoch relevant einzustufen und rechtfertigt einen beträchtlichen Zusatznutzen von Decitabin. Hinsichtlich der Verringerung der krankheitsbedingten Morbidität profitierten insbesondere zu Beginn der Studie transfusionsabhängige Patienten, da sie signifikant häufiger transfusionsunabhängig wurden. <u>Bei der Verbesserung der Lebensqualität ist Decitabin gegenüber den Vergleichstherapien mindestens als gleichwertig anzusehen.</u></p> <p>Die mit Decitabin in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse entsprechen den bisher beobachteten unerwünschten Ereignissen unter anderen, vergleichbaren Therapieoptionen. <u>Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungsdauer und damit einhergehender längerer Berichtszeit ergibt sich ein Vorteil hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen für Decitabin.</u></p> <p>Zusammenfassend betrachtet ergibt sich daher für Decitabin bei der</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (Seite 67 ff.).</p> <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (Seite 78).</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hier definierten älteren Patientenpopulation, für die eine Induktionstherapie nicht mehr in Betracht kommt, ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>Gegenüber der gesetzten Vergleichstherapie ist der medizinische Zusatznutzen bezogen auf das Gesamtüberleben als <u>beträchtlich</u> einzustufen.</p> <p>Vom beträchtlichen Zusatznutzen profitiert die gesamte Zielpopulation der älteren Patienten ≥ 65 Jahre mit neudiagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML gemäß WHO-Klassifikation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der fehlenden Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Decitabin keine nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, insbesondere keine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.</p> <p>Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anerkennung Sensitivitätsanalysen Analysezeitpunkt CCO 2009</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Die Patienten der DACO-016-Studie haben nach der eigentlichen Studienmedikation zum Teil weitere potenziell krankheitsmodifizierende Folgetherapien (<i>Disease Modifying Therapies</i>; DMT) darunter auch hypomethylierende Substanzen wie Azacytidin und Decitabin erhalten. Um eine Einflussnahme durch DMT und durch einen Wechsel der Patienten in den jeweils anderen Behandlungsarm (<i>cross-over</i>) bzw. zu anderen hypomethylierenden Substanzen auszuschließen, wurden Sensitivitätsanalysen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) durchgeführt und im Dossier dargestellt. Diese Analysen erfolgten auf Empfehlung vom CHMP. Die Ergebnisse wurden für den primären Auswertungszeitpunkt <i>Clinical Cut-off</i> (CCO) 2009 beschrieben.</p> <p>Der G-BA wertet diese Ergebnisse als post-hoc Analysen, wie in den folgenden Auszügen verdeutlicht.</p>	

<p>G-BA S. 8 Zeile 39</p> <p>S. 71f. Zeile 18</p>	<p>Aussagen des G-BA zu Sensitivitätsanalysen im Analysezeitpunkt CCO 2009 (Oktober 2009):</p> <p><i>„... und die Sensitivitätsanalyse im Bezug auf den Ausschluss von Patienten, die nach Beendigung der Studie eine hypomethylierende Substanz erhielten, sind als ungeplante <u>post-hoc Auswertungen</u> zu werten.“</i></p> <p><i>„Nach Ausschluss der Patienten mit einer nachfolgenden DMT zeigte sich ein artifizieller medianer Anstieg des Gesamtüberlebens unter Decitabin (8,5 Monate vs. 5,3 Monate; $p=0,0437$). Die zensierte Analyse für eine Folgetherapie mit einem hypomethylierenden Mittel wies ebenfalls einen stärkeren Überlebensvorteil unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe auf (8,5 Monate vs. 5,3 Monate; 20 % Reduktion des Mortalitätsrisikos). Die ergänzende Analyse CCO 2010 zeigte konsistente Ergebnisse, wenn Patienten hinsichtlich einer Folgetherapie mit einem DMT zensiert wurden (vgl. Tabelle 13). <u>Nicht alle Sensitivitätsanalysen waren vorab im Studienprotokoll/SAP vorgesehen und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden.</u>“</i></p> <p><i>„Neben den genannten Sensitivitätsanalysen führt der pU in seinem Dossier zusätzlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben anhand der IPCW-Methode nach Robins und Finkelstein (2000) auf. Grund ist, dass nach Angaben des pU sowohl eine ITT-Analyse (Berücksichtigung von Crossover und DMTs) als auch die zensierten Analysen der Daten (keine Berücksichtigung eines selektiven Behandlungswechsels) die Ergebnisse verzerrt. ... <u>Auch diese ergänzende Analyse war nicht im SAP bzw. Studienprotokoll vorgesehen.</u> Ferner liegt auch hier ein selektives Berichten vor (lediglich Angaben für den Zeitpunkt CCO 2009), sodass die Ergebnisse mit Zurückhaltung betrachtet werden sollten.“</i></p> <p>Dies ist aus Sicht von Janssen-Cilag nicht nachvollziehbar. Janssen-Cilag nimmt daher wie folgt Stellung:</p>	
---	---	--

Die Sensitivitätsanalyse (Ausschluss von Patienten mit krankheitsmodifizierende Folgetherapien [*Disease Modifying Therapies*; DMT] wurde bereits für den primären Analysezeitpunkt CCO 2009 (Oktober 2009) bereits Anfang 2009 geplant und war im final abgestimmten Statistische Analyseplan (SAP) [7] enthalten. Dieser wurde mit allen Anhängen am 13. November 2009 unterschrieben, also noch vor Schließung der Datenbank am 5. Mai 2010. Alle Auswertungen im Studienbericht beziehen sich auf die Datenbasis der erneut verschlossenen Datenbank vom 30.12.2010.

Die erneute Schließung ergab sich nach einer Verifizierung der Daten. Diese erfolgte in zwei Schritten: von Mai bis Juli 2010 und von Oktober bis Dezember 2010. Das Datum der erneuten Schließung der Datenbank war der 30.12.2010 (siehe auch CSR S. 62, Abs. 5 und 6). Alle Auswertungen im Studienbericht beziehen sich auf die Datenbasis der erneut verschlossenen Datenbank vom 30.12.2010. Es heißt dazu im Studienbericht (*Clinical Study Report* [CSR] [21] S. 62):

“The additional data verification was conducted at selected sites by auditors or monitors of an independent third party. The goal was to ensure that the key efficacy and safety data in the clinical database were accurate and reflected the information captured in the source documentation. Fifteen sites were selected for data verification based on recruitment and risk assessment. Data verification visits took place in 2 stages after database lock (5 May 2010); from May to July 2010 and from October to December 2010.

Prespecified data points from 252 subjects (52% of the study population) were reviewed and errors identified were corrected via data queries. The clinical database was updated with the corrected information, and the database was relocked on 30 December 2010. The analyses presented in this report were based on this corrected, relocked database. The slight changes in the efficacy and safety data resulting from correction of the errors had no effect on the overall study conclusions.”

Eine Übersicht des Zeitplans der Studie DACO-016 gibt die nachstehende Abbildung 1.

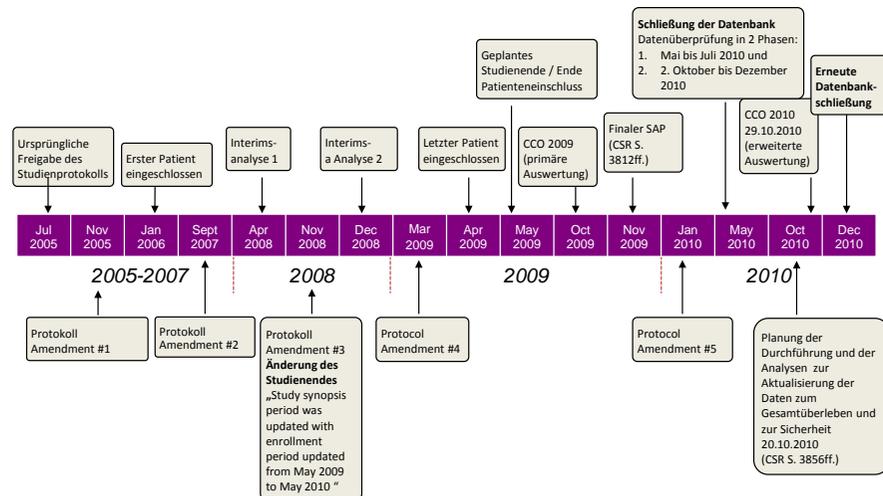


Abbildung 1: Studienplanung und Zeitpunkte der Amendements 1-5.
Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der Angaben im CSR [21] S. 40-42 und S. 2767-3127.

Aus dem Zeitplan ergibt sich, dass es sich bei der Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit DMT zensiert wurden, nicht um eine ungeplante *post-hoc* Analyse, sondern um eine *a priori* geplante Analyse gehandelt hat.

Auszug aus dem CSR [21] S. 3823 (13. November 2009):

“A sensitivity analysis will be performed to explore the impact of subsequent potentially curative intent treatment therapy on overall survival. If patients have subsequent curative intent therapy, they will be censored at the first day of the first subsequent therapy. Kaplan-Meier method will be used to estimate the distribution of overall survival. Hazard ratio and the corresponding 95% confidence interval will be estimated based on a stratified Cox’s proportional hazards model with treatment as the only covariate.”

Der G-BA hat sich möglicherweise bei seiner Einschätzung auf die Angaben vom Rapporteur [10] verlassen, der in seinen Reports auch von einer ungeplanten Sensitivitätsanalyse spricht.

Der Rapporteur hat bei dieser Sensitivitätsanalyse in erster Linie das „informierte Zensieren“ von Patienten in Frage gestellt. Hier hat er insbesondere kritisiert, dass durch ein informiertes Zensieren ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Behandlungsarmen entstehen kann.

Wegen dieser Kritik wurden von Janssen-Cilag zusätzlich zu den Sensitivitätsanalysen noch Ergebnisse zum Gesamtüberleben anhand der *IPCW*-Methode nach Robins und Finkelstein (2000) [28] im Dossier aufgeführt. Diese Methode wirkt „informativen Zensierungen“ entgegen, da hier Patienten nicht wie bei der Zensierung aus der Analyse entfernt werden, sondern lediglich ein verändertes Gewicht erhalten. Mit Zunahme der Wahrscheinlichkeit für eine DMT wurde das Gewicht dieser Patienten in der Analyse reduziert, wobei andere Patienten mit ähnlichen Variablen ohne Risiko für eine DMT ein höheres Gewicht erhielten. Bei der *IPCW*-Methode handelt es sich entsprechend dem SAP um eine Sensitivitätsanalyse, die den speziellen Anforderungen der Daten bezüglich informativen Zensierungen gerecht wird und die Schätzung eines HRs mit geringerem Verzerrungspotenzial ermöglicht. Eine genauere Beschreibung der durchgeführten *IPCW*-Methode ist der Stellungnahme angehängt [6].

Cross-over-Ereignisse sind in klinischen Studien mit onkologischen Erkrankungen üblich. Sich hieraus ergebene Fragestellungen wurden bereits in anderen Verfahren der frühen Nutzenbewertung vom IQWiG und G-BA diskutiert und beurteilt. Beispielweise wurden in der Nutzenbewertung von Vemurafenib [15] in der Zweitlinienbehandlung des Malignen Melanoms die Daten zum Gesamtüberleben ebenfalls um Pati-

<p>enten mit <i>cross-over</i> Ereignissen zensiert. Auch hier hat es unvorhergesehene Interimsanalysen gegeben. Die Ergebnisse wurden im Bewertungsverfahren auch ohne eine aussagekräftigere IPCW-Analyse berücksichtigt, wenn auch unter Auflage einer Befristung im Gesamturteil.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Einstufung der Sensitivitätsanalysen für den Zeitpunkt CCO 2009 durch den G-BA als <i>post-hoc</i> Analysen ist somit nicht nachvollziehbar und so nicht korrekt. Die oben gezeigte zeitliche Abfolge legt für die Sensitivitätsanalyse CCO 2009, bei der die Patienten mit weiteren DMT einfach zensiert bzw. in einer IPCW modelliert wurden, die Klassifizierung als <i>a priori</i> geplante Analyse nahe. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen,</p> <p><u>DMT zensiert:</u> HR (95 % KI) 0,80 (0,64; 0,99) <i>Log-Rank-Test</i> p-Wert 0,0437 bzw. <i>Wilcoxon-Test</i> p-Wert 0,0300</p> <p><u>IPCW:</u> HR (95% KI) 0,70 (0,51; 0,97) <i>Log-Rank-Test</i> p-Wert 0,0313</p> <p>sind somit als SAP konforme Analysen in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen und für die Quantifizierung des Zusatznutzens mit heranzuziehen.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach §35a SGB V.</p>
<p><u>Anerkennung Analysezeitpunkt CCO 2010</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>In Absprache und mit Zustimmung des Rapporteurs beim CHMP wurde zusätzlich zum Analysezeitpunkt CCO 2009 eine weitere Analyse zu einem späteren Zeitpunkt (CCO 2010) durchgeführt. Diese Auswertung wurde für das Gesamtüberleben (<i>Mature Survival</i>) sowie zur Verträglichkeit durchgeführt. Diese Analyse fand ein Jahr nach dem geplanten Studienende statt.</p>	

	<p>Der G-BA betrachte in seinem Berichtsdokument die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ im Analysezeitpunkt CCO 2010 als nachrangig, da diese Auswertung ungeplant war. Es heißt dazu im Berichtsdokument:</p>	
<p>G-BA S. 8 Zeile 28</p>	<p><i>„Nach Beendigung der Studie fand eine weitere (ungeplante) Analyse des Gesamtüberlebens und der arzneimittelsicherheits-relevanten Parameter statt (CCO 2010).“</i></p> <p><i>„Die Daten zum Zeitpunkt CCO 2010 und die Sensitivitätsanalyse im Bezug auf den Ausschluss von Patienten, die nach Beendigung der Studie eine hypomethylierende Substanz erhielten, sind als ungeplante post-hoc Auswertungen zu werten.“</i></p>	
<p>S. 21 Zeile 7</p>	<p><i>„Diese post-hoc Analyse fand ein Jahr nach dem anfänglich geplanten Studienende statt (Oktober 2010 [CCO 2010]). Auf Basis dessen finden sich in den Studienunterlagen des pU zusätzliche Studienergebnisse zum Zeitpunkt CCO 2010, welche die primäre Analyse ergänzen sollen.“</i></p>	
<p>S. 69 Zeile 26</p>	<p><i>„Post-hoc wurde eine weitere Analyse im Jahr 2010 (CCO 2010) durchgeführt.“</i></p>	
<p>S. 70 Zeile 20</p>	<p><i>„Die post-hoc durchgeführte Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010 wies keine weiteren Veränderung des medianen Überlebens auf, bei jedoch nun statistischem Vorteil unter Decitabin (HR 0,82; 95 %-KI: 0,68;0,99; p=0,037).“</i></p>	
	<p>Durch die Ansicht wird ein wesentlicher Teil der zum Zusatznutzen von Decitabin zur Verfügung stehenden Informationsbasis negiert; es besteht die Gefahr einer Unterschätzung des Zusatz-</p>	

nutzenpotentials und einer Fehlentscheidung. Dies steht zudem im Widerspruch zur Zulassung und zur Fachinformation, in der die Ergebnisse des Zeitpunktes CCO 2010 Berücksichtigung finden. Janssen-Cilag nehmen daher wie folgt Stellung:

Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) war als primärer Endpunkt *a priori* geplant. Zum vorgesehenen Auswertungszeitpunkt wurde eine, allerdings statistisch nicht signifikante, Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 2,7 Monaten erreicht (CCO 2009). Diese wurde von der EMA als klinisch relevant angesehen. Aufgrund der fehlenden Signifikanz wurde ein weiterer Auswertungszeitpunkt mit dem CHMP festgelegt. Zum Auswertungszeitpunkt CCO 2010 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben CCO 2010 wurden bei der Zulassung durch die EMA berücksichtigt und entsprechend in der Fachinformation (Stand September 2012) dargestellt (Abbildung 2 in der Fachinformation DACOGEN® [18], siehe auch Abbildung 2 in diesem Dokument). Vor diesem Hintergrund ist die abschließende Einschätzung des G-BA zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht nachvollziehbar.

Eine *post-hoc* Analyse ist definiert als zusätzliche Analyse auf die gleichen Daten oder meist einen Teil davon (klassisch: ANOVA + *post-hoc* Tests auf Subgruppen). Analysen zu CCO 2010 erfüllen dieses Kriterium nicht, da nicht weitere Analysen auf einen Teil *derselben* Daten angewandt wurden, sondern im Gegenteil, auf eine erweiterte Datenlage gemäß *follow-up* Status.

Insofern lassen sich die Auswertungen des Zeitpunktes CCO 2010 nicht als *post-hoc* Analyse interpretieren und Adjustierungen für Multiples Testen sind nicht angezeigt. Vielmehr handelt es sich um eine *follow-up* Analyse einer im Studienprotokoll aufgeführten und detailliert beschriebenen Auswertung, das eine durch zusätzliche Ereignisse erhöhte Power ausnutzt und durch Methoden des sequentiellen Testens

zu kontrollieren ist (s.u.).

Die durchzuführenden Analysen für diesen Auswertungszeitpunkt wurden zwar erst nach der Schließung der Datenbank am 5. Mai 2010 geplant, allerdings wurde die Auswertung selber *a priori* geplant und als Appendix in den *Clinical Study Report* (CSR) aufgenommen. Informationen zum „*Survival and Safety Update*“ finden sich im CSR [21] auf S. 3856f. Es heißt dort:

“Survival and other analyses presented in DACO-016 clinical study report (CSR) were based on data up to the original clinical cut-off (CCO) of 28 October 2009. In the survival analyses, 86 subjects who were known to be alive (including 46 still on study treatment) at the time of the CCO were censored at that time point. Since 28 October 2009, considerable survival follow-up and safety information have been accumulated for these 86 subjects. To provide updated survival and safety information from Study DACO-016, a systematic data collection will be conducted. These data will be analyzed and included in a CSR addendum intended for this update. Procedures for this data collection and the plan for subsequent analyses are prospectively described in this document.

Data Collection Procedure

This systematic data collection covers the period of 29 October 2009 through 29 October 2010 (the updated clinical cut-off, uCCO), 1 year after the original CCO. It is projected that approximately 436 subjects (90% of the total 485) would have died by the time of uCCO. ...

... The CSR addendum will include the following analyses:

- Subject disposition (number and percent of subjects who are still on treatment of study drug or discontinued, and reason for discontinuation).
- Extent of exposure of study drug.
- Anti-infective and cytokine therapy received during study treatment period.
- Disease-modifying subsequent therapy.
- Overall survival for intend-to-treat (ITT) population: Kaplan-Meier curve, p-value based on stratified log-rank test, median, hazard ratio, and 6-, 12-, and

<p>18-month survival rate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival for per-protocol population. • Overall survival (ITT), censoring for disease-modifying subsequent therapy. • Overall survival, excluding crossed-over. • Overall survival (ITT), subgroup analysis with forest plot. • Overview of subjects with treatment-emergent adverse events. • Treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term. • Treatment-emergent adverse events by toxicity grade. • Treatment-emergent adverse events with outcome of death. • Treatment-emergent adverse events leading to study treatment discontinuation. • Treatment-emergent serious adverse events by system organ class and preferred term. • Treatment-emergent adverse events of special interest. • Treatment-emergent infections – overall and by cycle. • Treatment-emergent bleeding – overall and by cycle. • Treatment-emergent cardiac non-rhythm. • Treatment-emergent cardiac rhythm. • Treatment-emergent rash. • Treatment-emergent major CNS. • Cross tabulation of hematology/chemistry parameters - worst toxicity grade during study treatment vs. baseline. • Deaths during treatment. • Deaths during treatment or within 30 days after last study drug administration. • Exposure-adjusted death rate – deaths during treatment or within 30 days after last study drug administration.” 	
--	--

Durch die Aufnahme des späteren Auswertungszeitpunktes werden die Ergebnisse zum CCO 2009 auch vom Rapporteur des CHMP in der *List of Outstanding Issues D180* [9] als Interimsanalyse bezeichnet (siehe auch S. 27 im Dokument). Die Ergebnisse zum Zeitpunkt CCO 2010 werden als „*Mature Data*“ mit einem p-Wert 0,0373 und dem Zusatz „*exploratory*“ dargestellt.

Zu den Ergebnissen heißt es dazu im *European Public Assessment Report* (EPAR) [11] S. 75:

“Given the very poor prognosis in this cancer population an improvement in survival of at least an extra 2.7 months is considered of clinical relevance.”

Zudem widerspricht es den rechtlichen Vorgaben für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden nach VO (EG) Nr. 141/2000 [8] ("*Orphan Drugs*"), wenn der G-BA bei Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Decitabin diese Analyse nicht oder nur eingeschränkt berücksichtigen würde. Dies würde zum Einen dem **Charakter dieser Zusatzanalyse zuwider laufen** (dazu sogleich Ziffer 1), und zum Anderen in einem zentralen Punkt von den **tragenden Feststellungen der EMA abweichen**, die für die Zulassung von Decitabin ausschlaggebend waren (dazu unten Ziffer 2). Im Ergebnis widerspräche es der allgemeinen **Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung** der EMA und der besonderen rechtlichen **Privilegierung von Orphan Drugs** (dazu unten Ziffer 3).

1. Charakter der ergänzenden Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010

Die in der Nutzenbewertung geäußerte Auffassung, dass es sich bei der Zusatzanalyse zum Zeitpunkt CCO 2010 um eine Analyse mit hohem Verzerrungspotential handele, basiert auf

der Einordnung dieser Analyse als "*ungeplante post-hoc-Auswertung*" bzw. "*datengetriebene post-hoc-Analyse*". Dies beruht auf der grundsätzlich richtigen Annahme, dass Subgruppenanalysen, die nach Sichtung der Daten (also "datengetrieben") durchgeführt werden, ein nicht unerhebliches Verzerrungspotential besitzen können. Methodisch sind daher stets a priori-Subgruppenanalysen vorzugswürdig. Hierbei handelt es sich um solche Analysen, die

- a) vor Studienbeginn festgelegt und üblicherweise im Studienprotokoll dargelegt wurden **oder**
- b) zwar **nach Studienbeginn**, aber **ohne Einsicht in die bereits erhobenen Daten** definiert und in einem Amendment zum Studienprotokoll dargelegt (bzw. auf andere Weise erkennbar) festgehalten wurden. [24]

Hiervon ausgehend handelt es sich bei der Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010 jedenfalls nicht um eine *post-hoc* Analyse, die automatisch mit dem vom G-BA beschriebenen hohen Verzerrungspotential einhergeht. Denn hierbei wurde nicht ein bereits vorhandener und bekannter Datensatz im Nachhinein lediglich unter einem – nicht a priori festgelegten – methodischen Blickwinkel analysiert (was eine "klassische" *post-hoc* Subgruppenanalyse wäre). Vielmehr wurden nach dem Zeitpunkt CCO 2009 noch weitere Studiendaten bis zum Oktober 2010 generiert, deren Analyse vor Abschluss der Datenerhebung prospektiv beschrieben wurde. Dies lässt sich z.B. dem *Clinical Study Report* [21] unter Ziffer 16.1.9.2 entnehmen. Darin heißt es wörtlich wie folgt:

"To provide updated survival and safety information from study DACO-016, a systematic data collection will be conducted. These data will be analysed and included in a CSR addendum intended for this update. Procedures for this data collection and the plan for subsequent analysis are prospectively described in this document."

Auch die EMA hat diese Zusatzanalyse ihrer Zulassungsentscheidung zugrunde gelegt. Dies wäre nicht der Fall gewesen, wenn diese Zusatzanalyse – gemeinsam mit der Analyse zum Zeitpunkt CCO 2009 – aus Sicht der EMA insgesamt nicht belastbar gewesen wäre.

2. Zusatzanalyse zum Zeitpunkt CCO 2010 als tragende Feststellung der Zulassungsentscheidung

Es ist hervorzuheben, dass die ergänzende Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010 nicht nur mit der EMA im Vorfeld abgestimmt wurde, sondern auch maßgeblich der Zulassungsentscheidung zugrunde gelegt wurde. So lässt sich dem Assessment Report [11] der EMA entnehmen, dass zum Analysezeitpunkt CCO 2009 die Verlängerung der Überlebenszeit von 2,7 Monate nicht in statistisch signifikanter Weise belegt werden konnte, dies jedoch durch die ergänzende Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010 erreicht wurde. Vor dem Hintergrund dieser beiden Analysen sah es die EMA als belegt an, dass für den primären Endpunkt "Gesamtüberlebensdauer" durchschnittlich eine Verlängerung von 2,7 Monate erreicht wird. In dem Assessment Report [11] heißt es aus Seite 75f. zu den "*Benificial Effects*" zunächst noch vorläufig wie folgt:

"The analysis of the primary endpoint shows an increase in median survival of 2.7 months, which is considered as clinically meaningful in such a particular setting. However, it did not reach statistical significance (p=0.1079) during the first analysis. Statistical significance was only reached after a second post hoc analysis with methodological concerns (HR 0.82, CI 0.68, 0.99, p=0.0373)"

Bei der von der EMA [11] anschließend durchgeführten (und entscheidenden) "*Benefit-risk balance*" (Seite 77 des Dokumentes) heißt es jedoch auch und gerade mit Blick auf die vorhandenen Therapiealternativen:

"The analysis of the primary endpoint of the pivotal study shows an increase in median survival of 2.7 months, which is considered as clinically meaningful in such a particular setting. Statistical significance was reached after a second post hoc analysis. [...] Given the very poor prognosis in this cancer population an improvement in survival of at least an extra 2.7 months is considered of clinical relevance."

Es kann danach kein Zweifel daran bestehen, dass positiven Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit für die EMA ausschlaggebend waren, die Zulassung für Decitabin zu erteilen. Dies ergibt sich auch aus der oben zitierten Zusammenfassung des EPAR.

a. **Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung & rechtliche Privilegierung von Orphan Drugs**

Die Verpflichtung des G-BA bei Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Decitabin die Zusatzanalyse zum Zeitpunkt

CCO 2010 vollständig zu berücksichtigen, ergibt sich aus der allgemeinen **Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung** der EMA, und der besonderen **Privilegierung von Orphan Drugs**:

Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für *Orphan Drugs* der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nach § 12 Nr. 1 des 5. Kapitels, VerfO des G-BA muss allein das Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten und Patientengruppen nachgewiesen werden. Der G-BA hat dies in seinem "Pirfenidon"-Beschluss [14] (Seite 6) zutreffend dahingehend konkretisiert, dass das Ausmaß des Zusatznutzens **allein auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie zu bestimmen ist**. Dies ist auch in der Nutzenbewertung zu Decitabin nochmals betont worden. Ein Vergleich des *Orphan Drugs* mit anderen Therapieformen, die nicht Gegenstand der Zulassungsstudien waren, findet gerade nicht statt. Der gesetzgeberische Grund hierfür liegt darin, dass regelmäßig davon auszugehen ist, dass es für die Behandlung der jeweiligen Erkrankung **keine therapeutisch gleichwertige Alternative** gibt. [4] Damit hat der deutsche Gesetzgeber an die entsprechenden Kriterien des Art. 3 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 [8] angeknüpft, die ähnliche Wertungen enthalten.

Auf der anderen Seite ist jedoch zu beachten, dass der G-BA gem. § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV [3] bei seiner Nutzenbewertung **nicht von den Feststellungen der Zulassungsbehörde abweichen darf**. In dieser Vorschrift heißt es:

"Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen."

Diese Vorschrift bestätigt die Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung auch für den Bereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Eine wortlautidentische Parallelvorschrift zur Verordnungseinschränkung findet sich in § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V. Dies ist auch bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs zu beachten.

Siehe ausführliche in Anlage [19].

Die Ergebnisse der Analyse zum Zeitpunkt CCO 2010 (Oktober 2010) zum primären Endpunkt (sog. *Mature Survival*) werden nachfolgend umfassend dargestellt.

Diese sind auch zu finden im CSR [21] S. 94-97:

Abschlussanalyse der Gesamtüberlebens - CCO 2010

In CCO 2010 wurden 446 Todesfälle (92,0 %) verzeichnet (227 im TC-Arm und 219 im Decitabin-Arm), was gegenüber CCO 2009 ein Zuwachs von 50 Todesfällen (28 im TC-Arm und 22 im Decitabin-Arm) darstellte. Die Ergebnisse der Analyse entsprachen denjenigen der ersten Analyse zum CCO 2009. Wie in Tabelle 1 und in Abbildung 2 graphisch dargestellt, betrug das mediane Gesamtüberleben von Patienten im TC-Arm (ITT-Population) 5,0 Monate (95 % Konfidenzintervall [KI]: 4,3; 6,3) und 7,7 Monate im Decitabin-Arm (95 % KI: 6,2; 9,2). Dies bedeutet eine Differenz von 2,7 Monaten bzw. eine Verbesserung von 54 % gegenüber TC. Das Hazard Ratio (HR; Decitabin-Arm/TC-Arm) betrug 0,82 (95 % KI: 0,68; 0,99), was zum Zeitpunkt des CCO

2010 eine Verringerung des Sterblichkeitsrisikos von 18 % bei Decitabin gegenüber TC bedeutete. Der p-Wert aus dem stratifizierten *Log-Rank*-Test betrug 0,0373.

Tabelle 1: Abschlussanalyse Gesamtüberlebensdauer (CCO 2010, ITT-Datensatz)

Kennzeichnung ^a	TC insgesamt (n=243)	Decitabin (n=242)
Gesamtüberlebensdauer		
Anzahl ausgewerteter Patienten	243	242
Anzahl nicht berücksichtigter Patienten (%)	16 (6,6)	23 (9,5)
Anzahl Ereignisse (%)	227 (93,4)	219 (90,5)
25 % Quantile (95 % KI)	2,0 (1,7; 2,7)	2,6 (2,1; 3,4)
Median (95 % KI)	5,0 (4,3; 6,3)	7,7 (6,2; 9,2)
75 % Quantile (95 % KI)	13,2 (10,4; 14,8)	16,3 (12,7; 18,6)
Überlebensrate nach 6 Monaten (95 % KI)	44,3 (38,0; 50,4)	56,9 (50,4; 62,9)
Überlebensrate nach 12 Monaten (95 % KI)	28,1 (22,6; 33,9)	32,4 (26,6; 38,4)
Überlebensrate nach 18 Monaten (95 % KI)	14,5 (10,4; 19,2)	20,8 (15,9; 26,1)
p-Wert ^b		0,0373
Hazard Ratio (95 % KI) ^c		0,82 (0,68;0,99)

KI = Konfidenzintervall; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; TC= Therapie der Wahl (*treatment choice*) = vom Patienten mit ärztlicher Beratung selbst gewählte Therapie

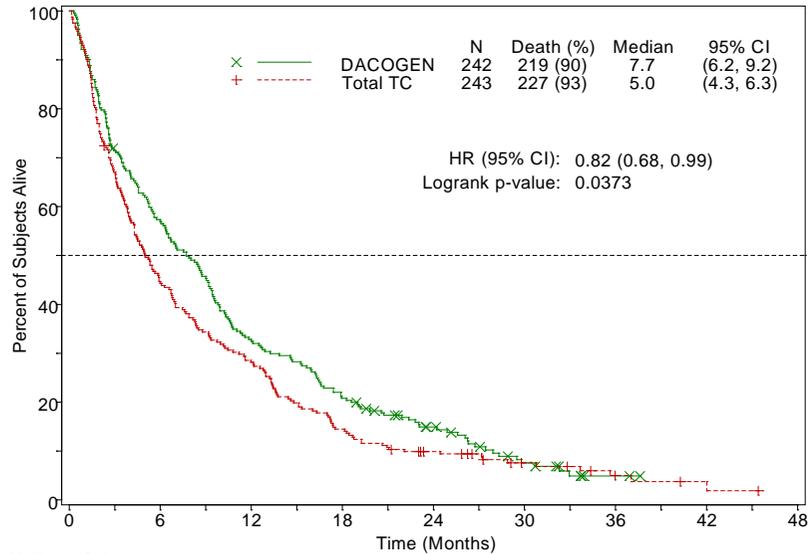
a Median, Quantilen Q₂₅ und Q₇₅ sowie Überlebensraten basieren auf Produkt-Limit-Schätzungen nach Kaplan-Meier.

b Nomineller p-Wert aus zweiseitigem, nach Alter, zytogenetischem Risiko, ECOG-Performance-Status stratifizierten Log-Rank-Test.

c Schätzung des Gefahrenquotienten basiert auf einem nach Alter, zytogenetischem Risiko, ECOG-Performance-Status stratifizierten Regressionsmodell nach Cox. Ein Gefahrenquotient <1 weist auf einen Vorteil von Decitabin hin.

Hinweis: Die Gesamtüberlebensdauer wird in Monaten angegeben

Quelle: CSR [21], S. 95.



No. of Subjects at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
DACOGEN	242	137	78	50	28	11	2	0	0
Total TC	243	107	68	35	20	10	4	2	0

Clinical Study Report Addendum, clinical cut-off of 29 October 2010.

os.it.ad.s Thu Jan 6 16:37:38 2011

Abbildung 2: Abschlussanalyse des Gesamtüberlebens (CCO 2010, ITT-Datensatz)

Quelle: CSR [21], S. 96.

16 Patienten (6,6 %) im TC-Arm und 23 Patienten (9,5 %) im Decitabin-Arm wurden von der Abschlussanalyse der Gesamtüberlebensdauer ausgeschlossen; zum Zeitpunkt CCO 2010 waren mit Ausnahme von 2 Patienten (1 pro Arm), die nicht zur Nachkontrolle erschienen waren, alle Patienten am Leben.

Sensitivitätsanalyse der Abschlussdaten des Gesamtüberlebens - CCO

2010

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben (PP, Ausschluss wegen nachträglicher DMT und Ausschluss von Patienten, die zu einer Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen (DNA-Methyltransferase-Hemmern wie Azacitidin oder Decitabin) wechselten, entsprachen denjenigen aus den ITT-Analysen zum Gesamtüberleben in CCO 2010 und CCO 2009. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind nachfolgend zusammengefasst.

Per Protocol-Analyse (CCO 2010):

Das mediane Gesamtüberleben betrug 5,3 Monate im TC-Arm (95 % KI: 4,3; 6,7) und 7,9 Monate im Decitabin-Arm (95 % KI: 6,3; 9,4). Das HR (95 % KI) betrug 0,85 (0,69; 1,05); der p-Wert für den stratifizierten Log-Rank-Test betrug 0,1377.

Ausschluss von Patienten mit krankheitsmodifizierenden Folgetherapien (Disease Modifying Therapies; DMT) (CCO 2010):

83 (17,1 %) Patienten (49 [20,2 %] im TC-Arm und 34 [14 %] im Decitabin-Arm) erhielten nachträglich eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Folgetherapien. Das mediane Gesamtüberleben betrug 5,3 Monate im TC-Arm (95 % KI: 4,3; 6,7) und 8,6 Monate im Decitabin-Arm (95 % KI: 6,5; 9,5). Der HR (95 % KI) betrug 0,79 (0,65; 0,98); der p-Wert für den stratifizierten Log-Rank-Test betrug 0,0295. (Abbildung 3).

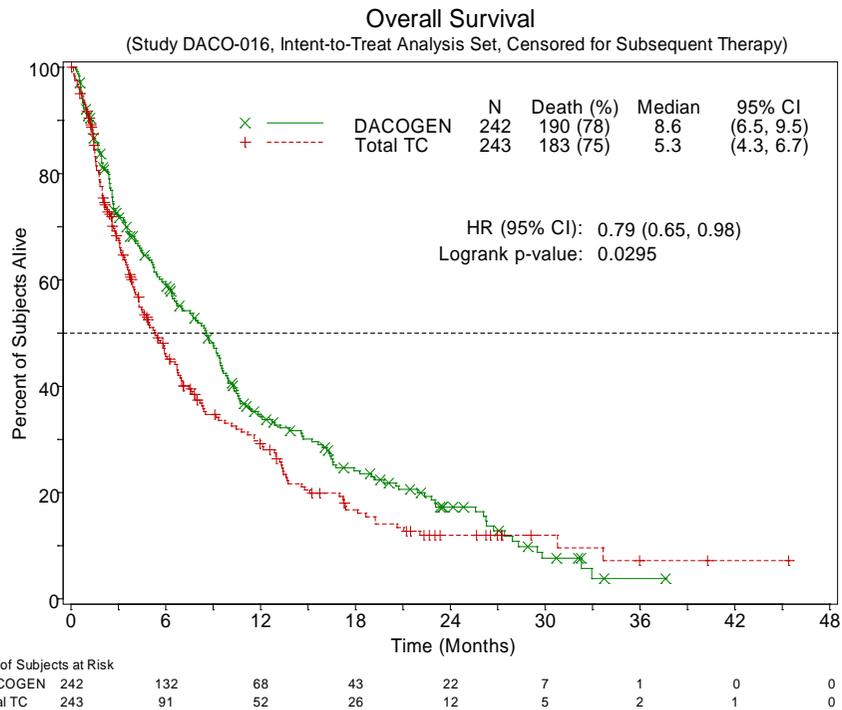


Abbildung 3: Abschlussanalyse des Gesamtüberlebens - Ausschluss von Patienten mit weiteren *Disease modifying Therapies* (DMT) (CCO 2010, ITT-Datensatz)

Quelle: CSR [21]; S. 97.

Ausschluss von Patienten, die zu einer Therapie mit hypomethylierenden Substanzen wechselten – *cross-over* (CCO 2010):

Das mediane Gesamtüberleben betrug 4,4 Monate im TC-Arm (95 % KI: 3,7; 5,5) und 7,9 Monate im Decitabin-Arm (95 % KI: 6,0; 9,3). Das HR (95 % KI) betrug 0,73 (0,60; 0,88); der p-Wert für den stratifizierten Log-Rank-Test betrug 0,0014. (Abbildung 4).

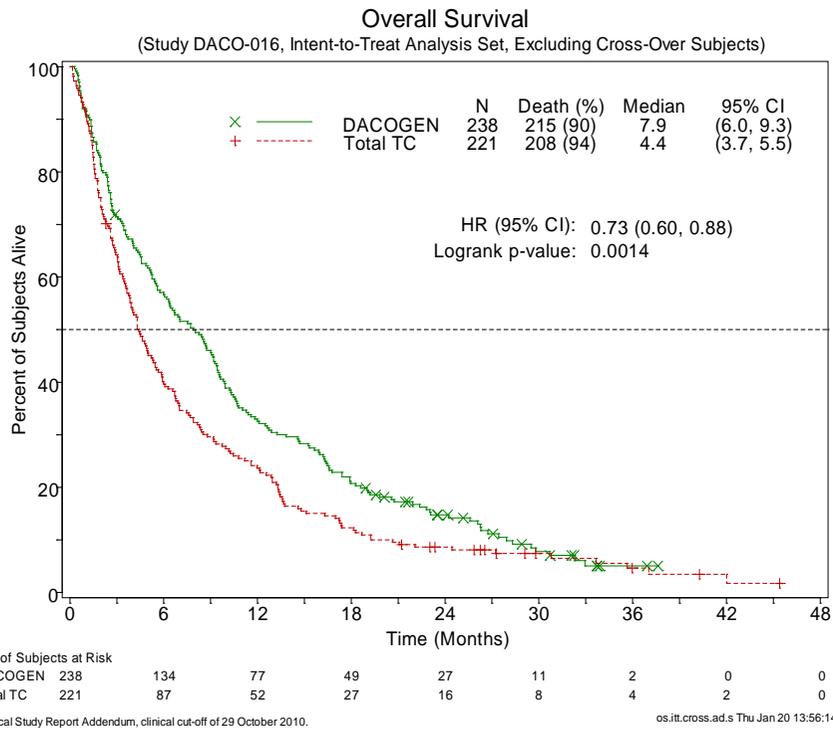


Abbildung 4: Abschlussanalyse des Gesamtüberlebens - Ausschluss von Patienten mit *cross-over* Ereignissen (CCO 2010, ITT-Datensatz)

Quelle: Zusatzanalysen [22], S. 4 und CSR [21], S. 464, 465.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Einschätzung des G-BA zum Analysezeitpunkt CCO 2010 ist nicht nachvollziehbar.

Die Ergebnisse zum Zeitpunkt CCO 2009 sind klinisch relevant und der Therapieeffekt von Decitabin wird durch die reiferen Daten zum CCO 2010 noch umfassender abgebildet und gestärkt.

Bezogen auf die Daten CCO 2009 haben die Ergebnisse zum Zeitpunkt CCO 2010 aufgrund der weiteren Todesfälle (zu diesem Zeitpunkt wa-

Zum primären Analysezeitpunkt CCO 2009 zeigte sich ein Trend zu einer verlängerten medianen Gesamtüberlebenszeit (2,7 Monate) unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe, der nicht statistisch signifikant war (HR = 0,85; 95 %-KI [0,69; 1,04]). Diese Auswertung CCO 2009 für Oktober 2009 wurde nach Schließung der Datenbank im Mai 2010 durchgeführt. Zusätzlich erfolgte im Mai 2010 eine weitere Analyse mit allen bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen Ereignissen, in der sich ein

	<p>ren 92 % der Patienten verstorben) für den Endpunkt Gesamtüberleben eine höhere Power.</p> <p>Die Daten zum Gesamtüberleben aus dem Analysezeitpunkt CCO 2010 sind aufgrund der zentralen Bedeutung bei der Zulassung auch bei der Nutzenbewertung und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu berücksichtigen. (Siehe dazu auch Ausführungen auf Seite 45ff.)</p>	<p>statistisch signifikanter Überlebensvorteil zeigte. Nach Vorlage dieser Ergebnisse wurde die post-hoc Analyse CCO 2010 für den Zeitpunkt Oktober 2010 mit der europäischen Zulassungsbehörde vereinbart. Für diese ergänzende Analyse CCO 2010 zeigten die Ergebnisse keine Veränderung hinsichtlich der medianen Überlebenszeit; jedoch erreichten sie, basierend auf einem Log-Rank-Test, eine statistische Signifikanz. Die Kaplan-Meier-Kurven kreuzen sich im vorliegenden Fall, was eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse erschwert. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zusätzlich einen Wilcoxon-Rank-Test durchgeführt, der zu CCO 2009 und CCO 2010 statistische Signifikanz aufwies. Um den Gesamt Alpha-Fehler aufgrund der zusätzlichen Analysen auf $\leq 5\%$ zu begrenzen, erfolgte eine Adjustierung des Alpha-Fehlers für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Basis der Lan-DeMets <i>alpha spending</i> Funktion mit der O'Brien-Fleming-Methode für insgesamt vier Analysezeitpunkte: CCO 2009 (mit Einbeziehung der geplanten zwei Interimsanalysen) und CCO 2010; die zusätzliche Analyse vom Mai 2010 wurde dabei nicht berücksichtigt. Es bleibt daher unklar, ob der Gesamt-Alpha-Fehler für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Analyse CCO 2010 durch die Nichtbeachtung der zusätzlichen Interimsanalyse von Mai 2010 nicht doch $> 5\%$ ist.</p>
	<p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Die Ergebnisse zum Analysezeitpunkt CCO 2010 ergeben sich aus dem verlängerten <i>Follow-up</i> (CCO 2009 -> CCO 2010) mit 53 weiteren Todesfällen. Dabei wurde weder die Studiendurchführung noch die Patientenrekrutierung verändert. Wenn der Zeitpunkt CCO 2009 als weitere Interimsanalyse angesehen wird, ergäbe sich ein Signifikanzlevel für die Beurteilung des Gesamtüberlebens in CCO 2010 (finaler Analysezeitpunkt) von 0,0396.</p> <p>Der G-BA sieht die Einführung einer weiteren Interimsanalyse</p>	

<p>G-BA S. 69f. Zeile 28</p>	<p>(CCO 2009) und die daraus resultierende Anpassung des Signifikanzlevels für CCO 2010 als den finalen Analysezeitpunkt sehr kritisch. Er äußert sich im Berichtsdokument zu diesem Aspekt wie folgt:</p> <p><i>„Für diese ergänzende Analyse war weder im Studienprotokoll noch im SAP eine Anpassung des Signifikanzlevels (mit Berücksichtigung des multiplen Testens) vorgesehen. Lediglich im Dossier merkt der pU an, dass bei Betrachtung des Zeitpunktes CCO 2009 als Interimsanalyse, das angemessene Signifikanzlevel für die Beurteilung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt CCO 2010 bei 0,0396 läge. <u>Die ergänzende Analyse ist daher mit Vorsicht zu interpretieren.</u>“</i></p> <p>....</p> <p><i>„Im Dossier des pU wird ein angepasstes Signifikanzlevel für 3 Interimsanalysen angegeben, <u>eine ursprüngliche Anpassung des Signifikanzlevels unter Berücksichtigung des multiplen Testens war jedoch nicht im Studienprotokoll/-bericht bzw. SAP geplant. Die ergänzenden Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich bei dieser Auswertung um eine nicht vorab geplante Auswertung handelt.</u>“</i></p> <p>Dies ist aus Sicht von Janssen-Cilag nicht nachvollziehbar und bedarf einer detaillierten Klarstellung. Janssen-Cilag nimmt daher wie folgt Stellung:</p> <p>Die Wirksamkeit bezogen auf das Gesamtüberleben in CCO 2009 (28. Oktober 2009) wurde als das Intervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache erhoben. Patienten, ohne dokumentiertes Sterbedatum, wurden zu dem Tag zensiert, an dem sie das letzte Mal dokumentiert am Leben waren. Patienten, für die vor dem CCO 2009 keine Daten vorlagen (<i>lost-to-follow-up</i> Patienten), wurden zu dem Tag zensiert, an dem sie das letzte Mal dokumentiert waren.</p>	
--	--	--

<p>Der Vergleich der Behandlungsarme wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt. Stratifizierungsfaktoren waren das Alter (<70, ≥70 Jahre), das zytogenetische Risiko (mittel, schlecht), ECOG-Performance-Status (0-1, 2). Das Signifikanzlevel betrug für die abschließende Analyse des primären Endpunkts nach Adjustierung um 2 Interimsanalysen 0,0462 (2-seitig).</p> <p>Für den weiteren Auswertungszeitpunkt CCO 2010 gab es kein vorab definiertes Signifikanzlevel.</p> <p>Die reiferen Daten waren eine Konsequenz der längeren Studiendauer und wurden nicht durch Veränderungen bei der Methodik der Studierendurchführung, der Methodik der Datenauswertung oder der Rekrutierung weiterer Patienten beeinflusst.</p> <p><u>Insofern lassen sich die Auswertungen des Zeitpunktes CCO 2010 nicht als <i>post-hoc</i> Analyse interpretieren und Adjustierungen für Multiples Testen sind nicht angezeigt. Vielmehr handelt es sich um eine <i>follow-up</i> Analyse einer im Studienprotokoll aufgeführten und detailliert beschriebenen Auswertung, das eine durch zusätzliche Ereignisse erhöhte Power ausnutzt und durch Methoden des sequentiellen Testens zu kontrollieren ist (s.u.).</u></p> <p>Das Signifikanzlevel wurde deshalb genauso wie für die ersten beiden Interimsanalysen adjustiert. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt CCO 2010 wurden dabei als eine Konsequenz einer längeren Studiendauer angesehen und die Auswertung zum CCO 2009 als weitere Interimsanalyse gewertet. Es ergab sich dadurch ein Signifikanzlevel von 0,0396 (siehe auch Frage 83, Seite 41 im 120-Tage-Fragen Dokument [20]).</p> <p>Die Adjustierung erfolgte auf Basis der <i>Ad-hoc-Lan-Demets α-spending</i> Funktion mit der <i>O'Brien-Fleming</i>-Methode und den 4 tatsächlichen</p>	
---	--

Zeitpunkten der *Overall-Survival* Analysen:

- der ersten Interimsanalyse mit 128 Events und $\alpha < 0,0001$ (2-seitig);
- der zweiten Interimsanalyse mit 259 Events und $\alpha = 0,0065$;
- der "dritten Interimsanalyse" mit 396 Events (CCO 2009) und $\alpha = 0,0340$
- der "finalen Analyse" (CCO 2010) mit 446 Events und $\alpha = 0,0396$

Das verbesserte mediane Gesamtüberleben zum CCO 2009 erkennt die EMA als klinisch bedeutsam an. Eine statistische Signifikanz wird jedoch erst mit den reiferen Daten zum CCO 2010 festgestellt. Auch wenn von der EMA bei der Auswertung dieses Zeitpunkts methodische Schwächen gesehen werden, so räumt sie dennoch eine Signifikanz der Ergebnisse ein. Hierzu heißt es im EPAR [11], S. 75f.:

"The analysis of the primary endpoint shows an increase in median survival of 2.7 months, which is considered as clinically meaningful in such a particular setting. However, it did not reach statistical significance ($p = 0.1079$) during the first analysis. **Statistical significance** was only reached after a **second post hoc** analysis with methodological concerns (HR 0.82, CI 0.68, 0.99, $p = 0.0373$)."

Hier kommt also auch die EMA zu dem Schluss, dass es sich bei dem erreichten p-Wert in Höhe von 0,0373 um ein statistisch signifikantes Ergebnis handelt.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Einschätzung des G-BA zum angepassten Signifikanzlevel ist nicht nachvollziehbar. Das Signifikanzlevel ist nicht unter Berücksichtigung des multiplen Testens sondern lediglich unter Berücksichtigung einer weiteren Interimsanalyse zu adjustieren. Das von Janssen-Cilag entsprechend adjustierte Signifikanzlevel ist deshalb zu akzeptieren und bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen. (Siehe dazu auch Ausführungen auf Seite 45ff)

Zum primären Analysezeitpunkt CCO 2009 zeigte sich ein Trend zu einer verlängerten medianen Gesamtüberlebenszeit (2,7 Monate) unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe, der nicht statistisch signifikant war (HR = 0,85; 95 %-KI [0,69; 1,04]). Diese Auswertung CCO 2009 für Oktober 2009 wurde nach Schließung der Datenbank im Mai 2010 durchgeführt. Zu-

		<p>sätzlich erfolgte im Mai 2010 eine weitere Analyse mit allen bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen Ereignissen, in der sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zeigte. Nach Vorlage dieser Ergebnisse wurde die post-hoc Analyse CCO 2010 für den Zeitpunkt Oktober 2010 mit der europäischen Zulassungsbehörde vereinbart. Für diese ergänzende Analyse CCO 2010 zeigten die Ergebnisse keine Veränderung hinsichtlich der medianen Überlebenszeit; jedoch erreichten sie, basierend auf einem Log-Rank-Test, eine statistische Signifikanz. Die Kaplan-Meier-Kurven kreuzen sich im vorliegenden Fall, was eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse erschwert. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zusätzlich einen Wilcoxon-Rank-Test durchgeführt, der zu CCO 2009 und CCO 2010 statistische Signifikanz aufwies. Um den Gesamt Alpha-Fehler aufgrund der zusätzlichen Analysen auf $\leq 5\%$ zu begrenzen, erfolgte eine Adjustierung des Alpha-Fehlers für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Basis der Lan-DeMets <i>alpha spending</i> Funktion mit der O'Brien-Fleming-Methode für insgesamt vier Analysezeitpunkte: CCO 2009 (mit Einbeziehung der geplanten zwei Interimsanalysen) und CCO 2010; die zusätzliche Analyse vom Mai 2010 wurde dabei nicht berücksichtigt. Es bleibt daher unklar, ob der Gesamt-Alpha-Fehler für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Analyse CCO 2010 durch die Nichtbeachtung der zusätzlichen Interimsanalyse von Mai 2010 nicht doch $> 5\%$ ist.</p>
	<p><u>Log-rank versus Wilcoxon-rank Test</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einem <i>Log-Rank</i>-Test. Wenn sich die Kaplan-Meier Kurven, wie im hier vorliegenden</p>	

<p>G-BA S. 48 Zeile 14</p> <p>S. 50 Zeile 7</p> <p>Zeile 18</p>	<p>Fall, kreuzen, dann ist eindeutig eine Abweichung von der Proportionalität der Ereignisse gegeben. In diesem Fall kann das Ergebnis des Log-Rank-Tests nicht interpretiert werden. Da der log-Rank Test späte Ereignisse stärker gewichtet als frühe, wird das nicht-signifikante Ergebnis maßgeblich von der späten Überkreuzung erzwungen. Dies stellt die Frage, zu welchem Anteil die Nicht-Signifikanz durch fehlende Voraussetzung beim log-Rank Test verursacht sind. Um in diesem Punkt zu einer balancierteren Aussage zu kommen, wurde zusätzlich der generalisierte Wilcoxon Test durchgeführt, der im Gegensatz zum log-Rank frühe Ereignisse stärker gewichtet.</p> <p>Der G-BA Aussagen äußert sich zu diesem Vorgehen im Berichtsdokument wie folgt:</p> <p><i>„Der pU merkt an, dass bei sich überschneidenden Kaplan-Meier-Kurven die auf einem Log-Rank-Test basierenden Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Als alternativer Ansatz wird der Wilcoxon-Test aufgeführt. <u>Ergebnisse unter Zuhilfenahme dieses Testes sind jedoch den Studienunterlagen nur selektiv für den primären Endpunkt zum Zeitpunkt CCO 2009 zu entnehmen.</u>“</i></p> <p><i>„Es ist anzumerken, dass auch hier die Ergebnisse, trotz der sich überkreuzenden Kaplan-Meier-Kurven, auf Basis des vorab durch den pU kritisierten Log-Rank-Test dargestellt wurden. <u>Ergebnisse unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Tests sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.</u>“</i></p> <p><i>„Allgemein zeigte sich unter Anwendung dieser Analyse für den primären Auswertungszeitpunkt (CCO 2009) ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Decitabin ($p=0,0313$; vgl. Tabelle 13). <u>Ergebnisse zum Zeitpunkt CCO 2010 lassen sich den Studienunterlagen nicht entnehmen</u>“</i></p>	
---	---	--

S. 71f.
Zeile
39

„Das selektive Berichten und die Tatsache, dass eine Anwendung des Wilcoxon-Tests im Studienprotokoll/SAP nicht vorgesehen war, sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.“

Dies ist aus Sicht von Janssen-Cilag nicht nachvollziehbar:

Der *Log-Rank*-Test lieferte aufgrund seiner stärkeren Gewichtung später Ereignisse kein Ergebnis, das die gesamte Studiendauer homogen beurteilt. Er gewichtet die zu einem späten Zeitpunkt (und unter einem verbleibend kleinen Stichprobenumfang) auftretende Überkreuzung überproportional stark und führt deshalb zu Nicht-Signifikanz. Eine Teststatistik, die auch bei Überkreuzung der Überlebens-Kurven uneingeschränkt interpretierbar ist, existiert nicht. Daher ist es im vorliegenden Fall angemessen - und auch wahrheitsgetreuer - das Ergebnis im Vergleich zum verallgemeinerten *Wilcoxon* zu sehen, der frühe Ereignisse stärker gewichtet [34]. Das signifikante Ergebnis des *Wilcoxon* zeigt, dass die Entscheidung zwischen Signifikanz und Nicht-Signifikanz hier nur noch der Gewichtungscharakteristik des jeweiligen Tests folgt. Das Ergebnis des *Wilcoxon*-Tests zeigt, dass sich das Ergebnis zugunsten von Decitabin verschiebt, wenn sowohl die späte als auch die frühe Gewichtungscharakteristik beider Tests berücksichtigt wird.

In Tabelle 2 sind die Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt mittels *Log-Rank* im Vergleich zum *Wilcoxon*-Test dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunktes „Gesamtüberleben“ inkl. Zensierung und angepasster Testverfahren

CCO 2009						
Gesamtüberleben	n (N)	Median (Monate)	95% KI	HR (95 % KI)	p-Wert	
					Log-Rank	Wilcoxon

Decitabin	197 (242)	7,7	6,2- 9,2	0,85 (0,69; 1,04)	0,1079	0,0458
TC	199 (243)	5,0	4,3- 6,3			
<i>Exkl. DMT</i>						
Decitabin	169 (242)	8,5	6,5- 9,5	0,8 (0,64; 0,99)	0,0437	0,0300
TC	165 (243)	5,0	4,3- 6,7			
<i>Exkl. Cross-over</i>						
Decitabin	193 (238)	7,9	6,0- 9,3	0,77 (0,62; 0,94)	0,0109	0,0048
TC	186 (224)	4,5	3,8- 5,5			
CCO 2010						
<i>Gesamt- überleben</i>	n (N)	Median (Monate)	95% KI	HR (95 % KI)	p-Wert	
					Log- Rank	Wilcoxon
Decitabin	219 (242)	7,7	6,2- 9,2	0,82 (0,68; 0,99)	0,0373	0,0302
TC	227 (243)	5,0	4,3- 6,3			
<i>Exkl. DMT</i>						
Decitabin	(190) 242	8,6	6,5- 9,5	0,79 (0,65; 0,98)	0,0295	0,0215
TC	(183) 243	5,3	4,3- 6,7			
<i>Exkl. Cross-over</i>						
Decitabin	(215) 238	7,9	6,0- 9,3	0,73 (0,60; 0,88)	0,0014	0,0017
TC	(208) 221	4,4	3,7- 5,5			
Quelle: Zusatzanalysen [22], S. 5-6.						

Es ist zutreffend, dass dem G-BA die Ergebnisse aus dem *Wilcoxon-*

Test zum Zeitpunkt CCO 2010 nicht im Dossier zur Verfügung gestellt wurden. Diese Ergebnisse befinden sich lediglich als Anlage zum Dossier im Dokument „Zusatzanalysen“ [22] und waren somit in den Studienunterlagen enthalten.

Der G-BA stellt zutreffend fest, dass der *Wilcoxon*-Test nicht im SAP erwähnt wird. Bei der Beurteilung des p-Wertes für die Analysen zum Gesamtüberleben ist deshalb zu berücksichtigen, ob ein *a priori* festgelegter *Log-Rank*-Test aufgrund der fehlenden Proportionalität der Hazards (z. B. bei Überschneidungen der Kaplan-Meier Kurven) noch eine ausreichende Power besitzt, oder ob ein vorher nicht erwähnter aussagekräftiger *Wilcoxon*-Rank Test die höhere Power besitzt.

Entsprechend der Aussagen von Professor Bender vom IQWiG hat Janssen-Cilag den in dieser Situation aussagekräftigsten Test zur Ermittlung der Signifikanz verwendet und nicht den für Janssen-Cilag am besten geeigneten Test aus einer Vielzahl von Tests ausgewählt. [34]

Vorgeschlagene Änderung:

Die Ergebnisse des *Wilcoxon*-Rank-Tests zum Gesamtüberleben zu den Zeitpunkten CCO 2009 und CCO 2010 inklusive der Ergebnisse mit zensierten Daten sind bei der Beurteilung dieses Endpunktes zu berücksichtigen.

Zum primären Analysezeitpunkt CCO 2009 zeigte sich ein Trend zu einer verlängerten medianen Gesamtüberlebenszeit (2,7 Monate) unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe, der nicht statistisch signifikant war (HR = 0,85; 95 %-KI [0,69; 1,04]). Diese Auswertung CCO 2009 für Oktober 2009 wurde nach Schließung der Datenbank im Mai 2010 durchgeführt. Zusätzlich erfolgte im Mai 2010 eine weitere Analyse mit allen bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen Ereignissen, in der sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zeigte. Nach Vorlage dieser Ergebnisse wurde die post-hoc Analyse CCO 2010 für den Zeitpunkt Oktober 2010 mit der europäischen Zulassungsbehörde vereinbart. Für diese ergänzende Analyse CCO 2010 zeigten die Ergebnisse keine Veränderung hinsichtlich der medianen Überlebenszeit; jedoch erreichten sie, basierend auf

		<p>einem Log-Rank-Test, eine statistische Signifikanz. Die Kaplan-Meier-Kurven kreuzen sich im vorliegenden Fall, was eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse erschwert. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zusätzlich einen Wilcoxon-Rank-Test durchgeführt, der zu CCO 2009 und CCO 2010 statistische Signifikanz aufwies. Um den Gesamt Alpha-Fehler aufgrund der zusätzlichen Analysen auf $\leq 5\%$ zu begrenzen, erfolgte eine Adjustierung des Alpha-Fehlers für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Basis der Lan-DeMets <i>alpha spending</i> Funktion mit der O'Brien-Fleming-Methode für insgesamt vier Analysezeitpunkte: CCO 2009 (mit Einbeziehung der geplanten zwei Interimsanalysen) und CCO 2010; die zusätzliche Analyse vom Mai 2010 wurde dabei nicht berücksichtigt. Es bleibt daher unklar, ob der Gesamt-Alpha-Fehler für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Analyse CCO 2010 durch die Nichtbeachtung der zusätzlichen Interimsanalyse von Mai 2010 nicht doch $> 5\%$ ist.</p>
G-BA	<p><u>Patientenrelevanz Endpunkt Remission</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Das Erreichen einer kompletten Remission (<i>Complete Remission, CR</i>) sowie einer Remission mit inkompletter Thrombozytenregeneration (<i>CR with Incomplete Platelet Recovery, CRp</i>) geht mit einer Linderung der akuten Symptome der AML und mit Freiheit von Transfusionen einher. Darüber hinaus ist das Gesamtüberleben bei Erreichen einer CR verlängert. Somit stellt das Erreichen einer CR einen relevanten Nutzen für den Patienten dar.</p> <p>Der G-BA kann die Patientenrelevanz des Endpunktes CR+CRp nicht abschließend beurteilen. Es heißt dazu im Berichtsdokument:</p> <p>„Der Endpunkt CR kann als wichtiger Prognosefaktor gesehen werden,</p>	

S.9	<i>welcher für die Therapieentscheidung relevant ist.“</i>	
Zeile 10		
S. 33 Zeile 1	<i>„Die Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes CR+CRp (+Dauer) ist nicht abschließend einschätzbar. Es kann festgehalten werden, dass die CR einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, welcher relevant für die Therapieentscheidung ist.“</i>	
S. 73f. Zeile 9	<i>„Hinweise auf einen bestehenden Zusammenhang mit patientenrelevanten Endpunkten, wie dem Gesamtüberleben, konnten lediglich in älteren Studien für die CR gefunden werden (Freireich et al., 1961).“</i>	
	<p>Wie der G-BA richtig herausgestellt hat, ist das Erreichen einer CR ein wichtiger Prognosefaktor, der für die Therapieentscheidung relevant ist. Die Ansicht, dass dieser Endpunkt in seiner Validierung auf Patientenrelevanz fraglich ist, kann nicht geteilt werden. Janssen-Cilag nimmt daher wie folgt Stellung:</p>	
	<p>Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus der vom G-BA zitierten Quelle Döhner et al. (2010) [5]. Hier wird unter Quellenbezug angegeben, dass bereits in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass eine fehlende Verringerung der Blastenzahl im Knochenmark oder ein Nicht-Ansprechen nach dem ersten (Induktions-)Zyklus die wichtigsten Prädiktoren für schlechte Therapieergebnisse sind und dass dann eine konventionelle Chemotherapie für diese Patienten meist keine Chance auf Heilung offeriert. Durch eine erneut durchgeführte Recherche konnte eine Arbeit von Wheatley et al. (1999) [33] identifiziert werden. In dieser Studie wurden die Daten von 1711 Patienten im Alter bis zu 55 Jahre, die an der <i>MRC AML 10 Studie</i> teilgenommen hatten, verwendet, um einen prognostischen Index für den Einsatz einer Risiko-stratifizierten Therapie bei jüngeren Patienten mit AML zu ermitteln. Das Ansprechen (Remissionen) nach dem 1ten Therapiezyklus und die Zytogenetik waren stark prädiktiv für das Überleben. Die Validierung des Endpunktes Ansprechen ergab, dass die 5-</p>	

	<p>Jahres-Überlebensrate zu Beginn des 2ten Therapiezyklus für Patienten mit einer kompletten Remission, partiellen Remission oder beständigen Krankheit 53 %, 44 % und 22 % bei Rezidivraten von 46 %, 48 % bzw. 69 % betrug.</p> <p>Das Erreichen einer CR, sowie einer Remission mit inkompletter Thrombozyten-regeneration (CRp), geht mit einer Linderung der akuten Symptome der AML einher und ist ein nachgewiesener Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Doppelt so viele Decitabin-Patienten wie TC-Patienten kamen in eine vollständige Remission mit und ohne vollständige Plättchenregeneration. Somit ist dieser Endpunkt für die Therapie der AML nicht nur ein relevanter Parameter für die Therapieentscheidung, sondern hat auch eine damit verbundene, entsprechende Patientenrelevanz.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Aussagen des G-BA zur Patientenrelevanz des Endpunktes CR+CRp können auf Grundlage der zuvor benannten Studien nicht nachvollzogen werden. Der Endpunkt CR+CRp ist daher als patientenrelevant anzusehen und hat als solcher in die Gesamtbewertung einzufließen.</p>	<p>Eine komplette Remission (CR) verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt „Komplette Remission“ ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.</p> <p>Zur Operationalisierung der CR in der Studie DACO-016 gehören morphologische Kriterien, im Wesentlichen die Blastenzahl, sowie das Kriterium der Transfusionsunabhängigkeit über mindestens eine Woche vor der Feststellung einer kompletten Remission. Der kurze Zeitraum von nur einer Woche Transfusionsunabhängigkeit erlaubt keine Beurteilung der Patientenrelevanz des Endpunktes CR. Ein statistischer Vergleich zwischen den Therapiearmen wurde für den Endpunkt CR nicht durchgeführt. Zudem fehlen Daten zur Dauer der CR. Die Aussagekraft der weiteren im Dossier aufgeführten responsebezogenen Endpunkte ist unklar. Darüber hinaus liegen für einen hohen Anteil</p>
--	---	---

an Patienten keine Auswertungen vor.
 Auf der Grundlage der responsebezogenen Endpunkte (inklusive der CR) können keine Aussagen zur Morbidität und damit zur Quantifizierung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Patientenrelevanz der Transfusionsabhängigkeit

Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:

AML-Patienten leiden im Verlauf der Erkrankung unter progredienten Krankheitssymptomen, da das Ansteigen der Blastenzahlen im Knochenmark bzw. im peripheren Blut zu einer Verminderung der absoluten Erythrozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen führt. Eine Verminderung dieser Zellen führt zu einer Anämie, Thrombozytopenie und/oder zu einer Neutropenie. Die Auswirkungen der Veränderungen der Zellzahl sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Anzeichen und Symptome für eine AML und ihre Ursachen

Klinische Symptome	Ursache
Asthenie (Fatigue) Schwäche Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit Belastungsdyspnoe	Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen) ¹
blaue Flecken Schleimhautblutungen (z. B. Zahnfleisch), Wund- und Darmblutungen	Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) ²
Persistierende Infektionen Fieber	Neutropenie (Mangel an weißen Blutzellen) ³ Hohe Zahlen entarteter Zellen und

<p>Knochenschmerzen, vergrößerte Lymphknoten Vergrößerte Leber oder Milz Befall des Zentralnervensystems Chlorome (Ansammlungen von Leukämiezellen, häufig in der Haut)</p>	<p>eine hohe Stoffwechselrate Eindringen von Leukämiezellen in das Körpergewebe</p>	
<p>¹ Eine Anämie ist definiert als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrit (Erythrozytenanteil im gesamten Blut). ² Die Thrombozytopenie ist durch die Verminderung der Thrombozytenzahl im Blut gekennzeichnet. ³ Eine Neutropenie beschreibt die Verminderung der neutrophilen Granulozytenzahl im Blut. Quelle: Modul 3, Tabelle 3-0 A.</p>		
<p>Die auftretenden klinischen Symptome werden frühzeitig mit Transfusionen behandelt. Bei einer Anämie kann die Gabe eines Erythrozytenkonzentrats (EK), bei einer Thrombozytopenie die Gabe von Blutplättchen (Thrombozyten) indiziert sein. Transfusionsunabhängigkeit ist definiert durch ein Vorhandensein keiner oder nur geringer hämatologische unerwünschte Ereignisse, so dass keine Transfusionen gegeben werden muss.</p> <p>Eine Transfusionsunabhängigkeit kann als eine mögliche Linderung oder Verzögerung der AML gedeutet werden, insbesondere wenn sie mit einer CR korreliert.</p> <p>Der G-BA stuft den Zustand einer Transfusionsunabhängigkeit, insbesondere im späteren Verlauf der Erkrankung, als nachrangig ein und kann die Patientenrelevanz dieses Endpunktes nicht ab-</p>		

Somit stellt eine Transfusion immer auch einen Eingriff in die Prognose der Erkrankung dar.

Die Abhängigkeit des Patienten von Transfusionen ist als ein Kriterium für die Beurteilung von Kompletten Remissionen (CR) eng mit der Prognose der AML verbunden. Unbehandelt führt eine AML als eine Erkrankung des Blutes (Symptome: Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie) bei der Hälfte der Patienten innerhalb von fünf Monaten zum Tod. Innerhalb eines Jahres versterben nahezu alle Patienten (Modul 3 Seite 13). Nicht jeder Patient mit AML benötigt zu Beginn der Therapie oder unmittelbar nach Therapieeinleitung Transfusionen. Besteht z. B. noch eine Resthämatopoese, in diesem Zustand liegt noch keine 100%ige Blastenpopulation vor, kann die Transfusionsbedürftigkeit anfangs durchaus hinausgezögert sein. Da ein Hämoglobin-Verlust stetig progredient vorstättengeht, tritt früher oder später eine Transfusionsabhängigkeit ein. Eine Adaption an den Verlust an Hämoglobin ist eingeschränkt möglich. Wird eine Therapie begonnen, werden die Patienten in einem vergleichsweise kurzen Zeitraum transfusionsbedürftig, insbesondere dann, wenn eine intensive Chemotherapie (7+3 Schema (AraC 100mg/m²/Tag kontinuierliche i. v. Infusion Tag 1-7)) gegeben wird.

Ist die Therapie erfolgreich und erreicht ein AML-Patient eine Remission, nimmt auch die Hämatopoese wieder zu und der Transfusionsbedarf nimmt entsprechend ab. Im Falle einer erneuten Chemotherapie, wie z.B. der Induktion-II oder der Konsolidierung, könnten Transfusionen allerdings wieder erforderlich werden. Ist die Therapie nicht erfolgreich oder kann keine Chemotherapie mehr durchgeführt werden, kann die Blastenpopulation rasch bis auf 100 % steigen und dazu führen, dass der Patient vollständig transfusionsbedürftig/-abhängig wird. Ohne eine Chemotherapie wird so gut wie nie eine Blastenclearance erreicht. Ist der Patient nach einer Chemotherapie wieder progredient, nimmt auch die Transfusionshäufigkeit wieder zu.

Wie der G-BA richtig herausgestellt hat, ist das Erreichen einer CR ein wichtiger Prognosefaktor für die Therapieentscheidung. Die Freiheit von Transfusionen als Voraussetzung für das Erreichen einer CR fließt daher in die Therapieentscheidung mit ein. Eine Transfusionsunabhängigkeit kann als eine mögliche Linderung oder Verzögerung der AML gedeutet werden. Letztlich spricht es auch für die Güte einer Therapie, ob ein AML-Patient transfusionsunabhängig wird oder bleibt. Die Aussage des G-BA, dass Transfusionen im späteren Behandlungsverlauf eine untergeordnete Rolle spielen, erscheint daher nicht nachvollziehbar. Der G-BA lässt in seiner Begründung offen, warum sich das Knochenmark wieder erholt und somit Transfusionen ihre Bedeutung verlieren. Erst durch eine Therapie, wie im vorliegenden Fall durch die Therapie mit Decitabin, erreicht der Patient eine Remission und damit auch eine Transfusionsunabhängigkeit.

Bei der AML wie auch dem MDS, einer Vorstufe der AML, liegt eine Schädigung des Knochenmarks vor. Diese Schädigung kann eine Gabe von Transfusionen notwendig machen. Die Transfusionsbedürftigkeit von AML-Patienten kann als mindestens vergleichbar, wenn nicht sogar höher als die von MDS-Patienten eingestuft werden (siehe Arbeit von Gupta et al. [1999] [17]). Wenn die Freiheit von Transfusionen für MDS-Patienten, wie von Szende et al. (2009) [32] und Pinchon et al. (2009) [27] gezeigt, patientenrelevant ist, dann gibt es keine biologische Rationale dafür, warum sie bei den gleichen Patienten in einem späteren Stadium der Erkrankung, nämlich der AML, nicht mehr relevant sein sollte.

Die Gabe von Transfusionen ist für alle Patienten belastend. Pereira et al. (2010) [26] haben in einem Modell gezeigt, dass die Transfusionsintensität einen signifikanten Einfluss auf das leukämiefreie Überleben von MDS-Patienten hat. Für einen Patienten, der eine hämatologische Grunderkrankung hat, ist dies mit hoher Wahrscheinlichkeit aus vielerlei Hinsicht eine wesentlich höhere Belastung:

- die Gefahr von Komplikationen ist bei Patienten mit AML eher gegeben
- polytransfundierte Patienten haben insbesondere Probleme wie Eisenüberladung und Alloimmunisierung,
- Transfusionen werden in der Regel in speziellen hämato-onkologischen Zentren verabreicht, was einen Mindestaufenthalt von mehreren Stunden erfordert
- jede Transfusion ist mit einem potenziellen Infektions- und Immunsuppressionsrisiko behaftet.
- Hinzu kommt die Gefahr von Verwechslungen.

Eine Transfusionsunabhängigkeit trägt somit aufgrund der damit verbundenen Einschränkungen des täglichen Lebens in hohem Maße zur Unabhängigkeit und Wohlbefinden der an AML erkrankten Patienten bei [13].

Die Freiheit von Transfusionen, als ein Bestandteil der CR, kann ebenso wie die CR als patientenrelevant angesehen werden. Die Patientenrelevanz der CR wird in den Leitlinien von Döhner et al. (2010) [5] beschrieben und wurde oben bereits unter dem Punkt CR+CRp dargelegt.

Die Relevanz dieses Endpunktes lässt sich auch über den Faktor Kosten darstellen:

In Deutschland findet die Mehrzahl der Transfusionen im stationären Umfeld statt. Der Kostenanteil für hämotherapeutische und transfusionsmedizinische Maßnahmen steigt insbesondere dann, wenn eine konsumierende Erkrankung wie die AML vorliegt.

Aus Sicht des Krankenhauses, aber auch des Niedergelassenen, ist es von hoher Bedeutung, die Kosten für die Beschaffung und Herstellung zu optimieren sowie zweckwidrige Transfusionen zu vermeiden [1]. Pro Jahr kann im Durchschnitt pro Patient von Transfusionskosten zwischen 1.500-5.300 EUR ausgegangen werden [1;13;23]. Diese Werte wurden für MDS-Patienten erhoben. Gupta et al. (1999) [17] zeigten in ihrer Analyse, dass die Kosten für Transfusionen bei AML-Patienten

<p>noch um ein vielfaches höher lagen (\$4.048 (Spanne, \$0-73.210) bei MDS und \$13.210 (Spanne, \$5.288-59.010) bei AML).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Aussagen des G-BA zur Patientenrelevanz des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit können auf Grundlage der zuvor benannten Studien nicht nachvollzogen werden. Das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit bleibt, auch weil sie immer mit einer CR vergesellschaftet ist und dadurch die Lebensdauer des Patienten beeinflusst, ein wesentliches Therapieziel mit entsprechender Patientenrelevanz.</p> <p>Die Aussagen zur Patientenrelevanz von Transfusionen für MDS-Patienten sind auch für AML-Patienten als valide anzusehen.</p> <p>Die dargelegten Informationen sind bei der finalen Bewertung zu berücksichtigen. Die Vorteile von Decitabin in Bezug auf Transfusionsunabhängigkeit sind damit als klar patientenrelevant einzustufen.</p>	<p>Die Transfusionsunabhängigkeit ist kein vorab definierter Endpunkt der Studie, sondern wurde im gesamten Verlauf der Studie zu vorgegebenen Zeitpunkten routinemäßig erhoben und <i>post-hoc</i> ausgewertet. Er ist ein Kriterium der CR und wird durch sie adäquat berücksichtigt. Dieser Endpunkt wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>
<p><u>Ausgeglichenes Sicherheitsprofil von Decitabin und niedrig-dosiertem Cytarabin</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Aufgrund der Schwere der Erkrankung kommt es im Behandlungsverlauf einer AML üblicherweise zum gehäuften Auftreten von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen (S)UE. Diese müssen nicht notwendigerweise von der verabreichten Therapie verursacht worden sein.</p> <p>Im Dossier wurde dargelegt, dass es unter Berücksichtigung der verlängerten Expositionszeit im Decitabin-Arm und bei der Beurteilung der „Drug-related-SUEs“ keinen signifikanten Unterschied gab. Dem entsprechen die Aussagen der Zulassungsbehörde, die im Zulassungsdokument daraufhin weist, dass bei der Beurteilung der UE die Expositionszeit berücksichtigt werden muss und dass es bei einer Berücksichtigung keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gibt.</p>	

<p>G-BA S. 10 Zeile 29</p>	<p>Der G-BA äußert sich zum Punkt Verträglichkeit wie folgt:</p> <p><i>„Schwerwiegende UE (SUE) kamen ebenfalls häufiger unter Decitabin vor, darunter insbesondere febrile Neutropenien, Pneumonien, und Krankheitsprogression.“</i></p>	
	<p><i>„UE von besonderem Interesse, die meist häufiger unter Decitabin auftraten, betrafen Infektionen, Blutungen, kardiale Störungen, Hautausschläge und schwere Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (insbesondere intrakranielle Blutungen).“</i></p>	
<p>S. 62f. Zeile 17</p>	<p><i>„Insgesamt benötigten ca. 40 % der Patienten im Decitabin- und TC-Arm mindestens eine Dosisreduktion und/oder Verzögerung der Studienmedikation. Ein erhöhter Anteil an Patienten unter Decitabin verglichen mit der TC-Gruppe (30 % vs. 20,2 %) beanspruchte eine Dosisverzögerung (‘dose-delay’) aufgrund eines SUE (vgl. Datenextraktionsbogen).“</i></p>	
<p>Zeile 23</p>	<p><i>„Während die allgemeinen UE numerisch häufiger unter Decitabin auftraten, war der Unterschied hinsichtlich SUE statistisch signifikant zu Ungunsten von Decitabin.“</i></p>	
<p>Zeile 27</p>	<p><i>„UE, die zum Todesfall führten kamen in einem Verhältnis von 58 Todesfällen unter Decitabin bzw. 46 Todesfällen unter der TC vor.“</i></p>	
<p>S. 63 Zeile 5</p>	<p><i>„Die meisten und dabei häufiger unter Decitabin vorkommenden spezifischen therapie-bedingten UE traten in den SOCs „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (178 Patienten [75 %] unter TC vs. 193 [81 %] unter Decitabin); „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (154 Patienten [65 %] unter TC vs. 183 [77 %]</i></p>	

	<p>unter Decitabin) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (158 [67 %] unter TC vs. 170 [71 %] unter Decitabin) auf. Häufige therapiebedingte SUE, die mindestens bei 5% der Patienten in einem der Arme auftraten, waren: Febrile Neutropenien, Pneumonien und eine Krankheitsprogression. Dies war auch zum Analysezeitpunkt CCO 2010 der Fall. Die am häufigsten aufgetretenen UE mit Grad 3 oder 4, zu beiden Analysezeitpunkten, gehörten zur SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Darunter sind insbesondere Grad 3-4 Thrombozytopenien, Anämien und febrile Neutropenien zu nennen (vgl. für detaillierte Ergebnisse den Datenextraktionsbogen).“</p>	
<p>Zeile 20</p>	<p>„Als UE von speziellem Interesse, die in den meisten Fällen vermehrt unter Decitabin zu finden waren, können aus den Studienunterlagen zu beiden Analysezeitpunkten folgende genannt werden: Infektionen, Blutungen, kardiale Störungen, Hautausschläge und schwere Störungen des zentralen Nervensystems (insbesondere intrakranielle Blutungen).“</p>	
<p>S. 77f. Zeile 21</p>	<p>„Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Studie bei 68 % der Patienten unter TC und bei 80 % der Patienten unter Decitabin auf.“</p> <p>„UE mit Grad 3 oder 4 oder Ereignisse die zum Tod führten waren ebenso vermehrt unter der Therapie mit Decitabin zu finden. Hingegen zeigte sich zum Zeitpunkt CCO 2009 hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von einem UE, ein numerisch erhöhtes Auftreten unter der Kontrollgruppe ohne statistische Signifikanz. Zum Zeitpunkt CCO 2010 war die Anzahl vergleichbar (vgl. Tabelle 16).“</p>	
<p>Zeile 31</p>	<p>„Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren Infektionen, Blutungen, kardiale Störungen, Hautausschläge und schwere Störungen des zentralen Nervensystems (insbesondere intrakranielle Blutungen). Die meisten unerwünschten Ereignisse waren dabei häufiger unter Decitabin zu finden (vgl. Tabelle 16).“</p>	

Hinsichtlich der Darstellung der Daten bedarf es einer genaueren inhaltlichen Spezifizierung. Janssen-Cilag nimmt daher wie folgt Stellung:

Der statistische Vergleich zeigte bei den SUE zwar einen signifikanten Nachteil von Decitabin im Vergleich zu TC, wenn die gesamte TC-Gruppe mit Decitabin über den gesamten Studienverlauf verglichen wurde ($p=0,005$). Jedoch war dieser im direkten Vergleich gegen Cytarabin nicht mehr vorhanden ($p=0,053$). Auch die mit Decitabin in Zusammenhang stehenden (*drug-related*) SUE waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant unterschiedlich zum Vergleichsarm. Sie entsprachen in Bezug auf Häufigkeit und Intensität den beobachteten unerwünschten Ereignissen bestehender Therapien (**CCO 2009** Decitabin vs. TC $p=0,057$ / Decitabin vs. Cytarabin $p=0,352$ / **CCO 2010** Decitabin vs. TC $p=0,066$) auf.

Im Dokument der Zulassungsbehörde (EPAR [11]) heißt es dazu auf S. 74f.:

„The overall safety profile of Dacogen was similar to low dose cytarabine and while some undesirable effects were seen more often with Dacogen (such as infections and febrile neutropaenia) it may be due to the longer exposure to Dacogen treatment (median 4 cycles Dacogen versus 2 cycles Cytarabine). The use of supportive anti-infectives and cytokines was also similar in both treatment arms.”

Insbesondere auch die überzeugenderen Effekte beim Ansprechen im Vergleich zum Gesamtüberleben und die Unterschiede des Gesamtüberlebens in Ost- und Westeuropa lassen die Vermutung zu, dass die Überlegenheit von Decitabin sich durch eine geringere Toxizität gezeigt haben könnte. In Osteuropa ist die höhere Toxizität der Vergleichstherapie möglicherweise durch einen erschweren Zugang zu unterstützenden Maßnahmen deutlicher zutage getreten.

Die EMA schreibt dazu in der „CHMP day 180 list of outstanding issues“ [9] S. 32:

“In addition the observed results are variable. The contrast between a highly variable and statistically borderline effect on OS and a more convincing effect on activity-related endpoints (such as responses) could well indicate that the difference between Dacogen and the comparators may be related to contrasting safety profiles at least as much as to activity. In this context, the marked heterogeneity observed within Europe between Western Europe (where a negative trend is reported) and Eastern Europe (with the most positive trend) could reinforce the hypothesis of Dacogen being superior only if the comparator is more toxic in the context of a more difficult access to supportive care.”

Vorgeschlagene Änderung:

Das Verträglichkeitsprofil ist mit dem von niedrigdosiertem Cytarabin zumindest vergleichbar. Die mit Decitabin in Zusammenhang stehenden (*drug-related*) SUE waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant und entsprechen sowohl in Bezug auf Häufigkeit und Intensität den beobachteten unerwünschten Ereignissen bestehender Therapien. Die Aussagen zur Verträglichkeit von Decitabin sind im Berichtsdokument richtig zu stellen und bei der finalen Bewertung zu berücksichtigen.

In der Studie DACO-016 war der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, gruppenübergreifend weitestgehend vergleichbar. Auch für Studienabbrüche und Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse waren die Anteile vergleichbar. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, darunter insbesondere febrile Neutropenien und Pneumonien, waren die Anteile höher in dem Interventionsarm. Myelosuppression und unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einer Myelosuppression (insbesondere Thrombozytopenien, Anämien und febrile Neutropenien) sind ihrer Art nach auch für die unbehandelte Erkrankung typisch, treten jedoch unter Decitabin häufiger auf. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

<p>G-BA S. 11 Zeile 11</p> <p>S. 65 Zeile 14</p>	<p><u>Berücksichtigung der Expositionszeit</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Aufgrund der längeren Expositionszeit unter Decitabin wurden expositions-adjustierte Auswertungen ergänzend durchgeführt.</p> <p>Der G-BA sieht die Relevanz dieser Ergebnisse aufgrund des <i>post-hoc</i> Status mit Einschränkung. Im Berichtsdokument heißt es dazu:</p> <p><i>„Eine beobachtete längere Expositionszeit unter Decitabin führte zu einer Durchführung von expositions-adjustierten Auswertungen hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben, Anzahl an UE und Transfusionsunabhängigkeit. Eine Anpassung führte insgesamt zu verbesserten Ergebnissen unter Decitabin. <u>Diese Ergebnisse sollten jedoch mit Zurückhaltung interpretiert werden, da eine Durchführung dieser Analysen nicht vorab im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyseplan (SAP) vorgesehen war.</u>“</i></p> <p><i>„Weiterhin wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse der vorher statistisch signifikant nachteilige Effekt unter Decitabin hinsichtlich der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ relativiert und zeigte keine statistische Signifikanz mehr.“</i></p> <p>Die Relevanz und der Umgang mit nachträglichen Analysen ist für Janssen-Cilag verständlich. Jedoch ist dies speziell im Punkt Expositionsadjustierung schwer nachvollziehbar. Daher nimmt Janssen-Cilag wie folgt Stellung:</p> <p>Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungsdauer lassen sich keine Nachteile für Decitabin hinsichtlich der Inzidenz und der Schwere von unerwünschten Ereignissen, die zu einem vorzeitigen Studienab-</p>	
--	---	--

<p>bruch oder zu Todesfällen geführt haben, feststellen. Diese Ergebnisse sind besonders vor dem Hintergrund, dass vor Einführung von Decitabin für ältere AML-Patienten aufgrund der hohen Toxizität der Chemotherapeutika nur sehr limitierte Behandlungsoptionen zur Verfügung standen, von tragender Bedeutung. Mit Decitabin existiert nun gerade für die besonders von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffene ältere AML-Patientenpopulation eine neue Therapie.</p> <p>Die EMA bewertet das Verträglichkeitsprofil von Decitabin als vergleichbar zu dem von niedrigdosiertem Cytarabin. Einige unerwünschte Ereignisse, die häufiger unter Decitabin beobachtet wurden, werden der längeren Expositionszeit zugeschrieben (EPAR [11] S. 74f.). Insofern dürfen diese Ergebnisse bei der finalen Bewertung nicht unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Expositionszeit und die „<i>drug-related</i> SUEs“ sind bei der Bewertung des Zusatznutzens und des Ausmaßes dieses Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><u>Verzerrung der Ergebnisse durch Patienten, die noch für eine intensive Chemotherapie tauglich waren</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Decitabin ist zugelassen für Patienten ≥ 65 Jahre mit neudiagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML gemäß WHO-Klassifikation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt [18]. Diese Population wurde im Wesentlichen in der Studie untersucht.</p> <p>Vom G-BA wurde richtig erkannt, dass es unter den eingeschlossenen Patienten Studienteilnehmer gab, die noch für eine Induktionstherapie geeignet waren. Es heißt dazu im Berichtsdocument:</p>	

G-BA
S. 68
Zeile
28

“Nach Angaben der EMA, waren ca. 6 % der eingeschlossenen Patienten noch für eine Induktionschemotherapie geeignet. Es bleibt daher unklar, ob Patienten, die möglicherweise noch von einer Induktionschemotherapie hätten profitieren können, die Ergebnisse dieser Studie verzerrt haben. Hinzu kommt der hohe Anteil an Patienten (60 %) im Alter von < 74 Jahren. Nach Empfehlungen eines internationalen Expertenpanels im Auftrag des European LeukemiaNet (ELN) können ältere Patienten aus klinischer Perspektive in die Alterskategorien 60 - 74 Jahre oder ≥75 Jahre eingeteilt werden. Nach Empfehlungen bei Patienten in einem Alter zwischen 60 und 74 Jahren, einem ECOG-Performance-Status unter 2 und einer Abwesenheit von Komorbiditäten, wird die Standardinduktionstherapie noch als plausible Therapieoption geraten (Döhner et al., 2010).

Anzumerken ist, dass vier Patienten ein Alter <65 Jahre aufwiesen.”

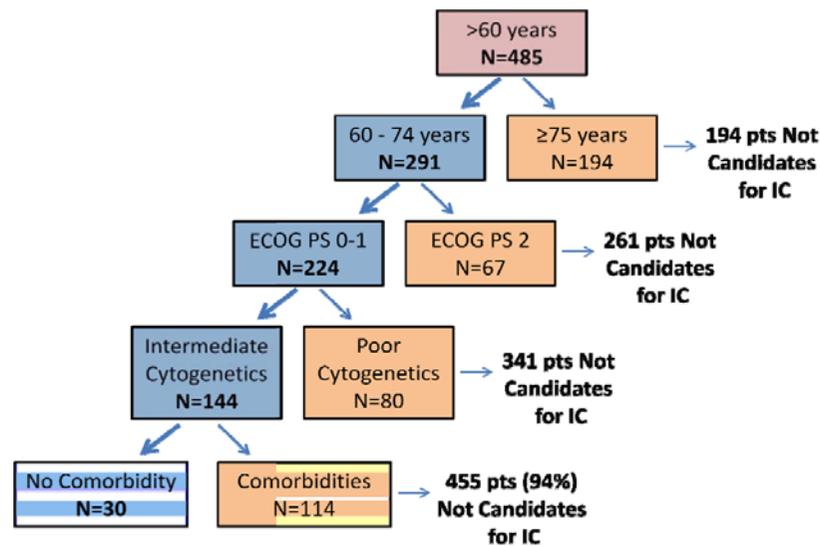
Um diesen Sachverhalt ausführlicher darzustellen und aufzuzeigen, dass diese 6 % keinen Einfluss auf das Studienergebnis hatten, nimmt Janssen-Cilag wie folgt Stellung:

Um die Eigenschaften der Patientenpopulation aus der Studie DACO-016 im Hinblick auf IC-(Induktionschemotherapie, Standard-Induktionstherapie)-Tauglichkeit zu bewerten, hat Janssen-Cilag die Daten unter Verwendung verschiedener Methoden bzw. Ansätze überprüft:

- Tauglichkeit der Studienteilnehmer gemäß anerkannten Behandlungsrichtlinien für standardmäßige IC. Entsprechende Analysen zum Gesamtüberleben liegen bei.
- Analyse des Gesamtüberlebens unter Ausschluss von Patienten, die nach Gabe der Studienarzneimittel eine IC erhalten haben.

Prüfung der Studienteilnehmer auf Tauglichkeit für standardmäßige IC gemäß anerkannten Behandlungsrichtlinien

Die Kriterien, wann Studienteilnehmer für eine intensive Chemotherapie "tauglich" oder "geeignet" sind, sind in internationalen Leitlinien festgelegt [2;5;12;25]. Die meisten Behandlungsrichtlinien stimmen darin überein, dass ältere Patienten (ab 75 Jahre) oder Patienten ab 60 Jahre mit einem *Karnofsky-Index* ("*performance status*") von >2, ungünstiger Zytogenetik, Begleiterkrankungen oder fehlender Bereitschaft zur intensiven Chemotherapie für eine standardmäßige Induktionschemotherapie (Standard-Induktionstherapie) nicht in Frage kommen. Janssen-Cilag hat die Population der Studie DACO-016 auf Grundlage dieser Kriterien auf IC-untaugliche Teilnehmer geprüft [20] (Abbildung 5).



ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group per IC = Induktionschemotherapie
 Abbildung 5: Gemäß Leitlinien IC-taugliche Teilnehmer in Studie DA-
 CO-016
 Quelle: Response to Day 120 [20], S. 9.

IC-untaugliche Studienteilnehmer wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 4,8 Monaten im TC-Arm und 7,5 Monaten im Decitabin-Arm auf. Diese Ergebnisse entsprechen den für die Gesamtpopulation der Studie erzielten Ergebnissen (Median für OS: 5,0 Monate im TC-Arm und 7,7 Monate im Decitabin-Arm).

Obwohl es sich um eine vergleichsweise kleine Gruppe (30 Patienten) handelte, wiesen die potentiell IC-tauglichen Patienten ein längeres, medianes Gesamtüberleben auf (6,8 Monate im TC-Arm und 12,0 Monate im Decitabin-Arm; Tabelle 4, Abbildung 6). Diese Daten zeigen, dass die IC-Tauglichkeit leitlinienkonform bewertet wurde; erwartungsgemäß überlebten Patienten ohne negative prognostische Faktoren insgesamt länger.

Es fiel auf, dass sowohl "IC-untaugliche" als auch "IC-taugliche" Patienten im Decitabin-Arm länger überlebten als im TC-Arm (medianes Gesamtüberleben: "IC-untauglich": 7,5 Monate vs. 4,8 Monate; "IC-tauglich": 12,0 vs. 6,8 Monate).

Die Daten weisen auf einen von der IC-Tauglichkeit unabhängigen Nutzen von Decitabin bezüglich der Überlebensdauer hin.

Tabelle 4: Übersicht zu den Ergebnissen des Endpunktes „Gesamtüberleben“ nach Tauglichkeit für eine Standard-Induktionstherapie (IC)

Table 3: Overall Survival by Suitability for Induction Chemotherapy

(Study DACO-016: Intent-to-Treat Analysis Set)

Descriptive ^a	- Candidate for Induction Chemotherapy -		- Not Candidate for Induction Chemotherapy -	
	Total TC (N=14)	DACOGEN (N=16)	Total TC (N=229)	DACOGEN (N=226)
Overall survival				
Number of Assessed	14	16	229	226
Number of Censored (%)	3 (21.4)	3 (18.8)	13 (5.7)	20 (8.8)
Number of Events (%)	11 (78.6)	13 (81.3)	216 (94.3)	206 (91.2)
25% Quantile (95% CI)	5.9(2.7; 6.8)	5.8(1.3; 9.4)	2.0(1.6; 2.6)	2.6(2.0; 3.4)
Median (95% CI)	6.8(5.9; 17.2)	12.0(6.2; 24.2)	4.8(4.0; 5.9)	7.5(5.7; 9.1)
75% Quantile (95% CI)	17.2(6.8; NE)	24.2(14.6; 28.3)	12.9(10.3; 14.4)	16.0(12.1; 17.9)
6 months survival rate (95% CI)	69.6(37.8; 87.4)	75.0(46.3; 89.8)	42.8(36.3; 49.1)	55.7(48.9; 61.9)
12 months survival rate (95% CI)	38.7(14.2; 63.0)	50.0(24.5; 71.0)	27.5(21.9; 33.4)	31.2(25.2; 37.3)
18 months survival rate (95% CI)	15.5(2.5; 38.9)	37.5(15.4; 59.8)	14.4(10.2; 19.3)	19.6(14.7; 25.0)
P-value ^b	0.5737		0.0515	
Hazard Ratio (95% CI) ^c	0.79 (0.34;1.83)		0.82 (0.68;1.00)	

CI = confidence interval.

^a Median, 25th, 75th quantiles, along with survival rates are based on Kaplan-Meier product limit estimates.

^b Two sided log-rank test stratified by age, cytogenetic risk, ECOG performance status.

^c Hazard ratio estimate is based on a Cox regression model stratified by age, cytogenetic risk, ECOG performance status.

A hazard ratio <1 indicates an advantage for DACOGEN.

Note: Overall survival time is reported in months.

Clinical Study Report Addendum, clinical cut-off of 29 October 2010.

teff813_add.rtf generated by deff813_add.sas, 09DEC2011 14:32

Quelle: Response to Day 120 [20], S. 12.

Figure 2: Overall Survival by Suitability for Induction Chemotherapy (CCO 2010)

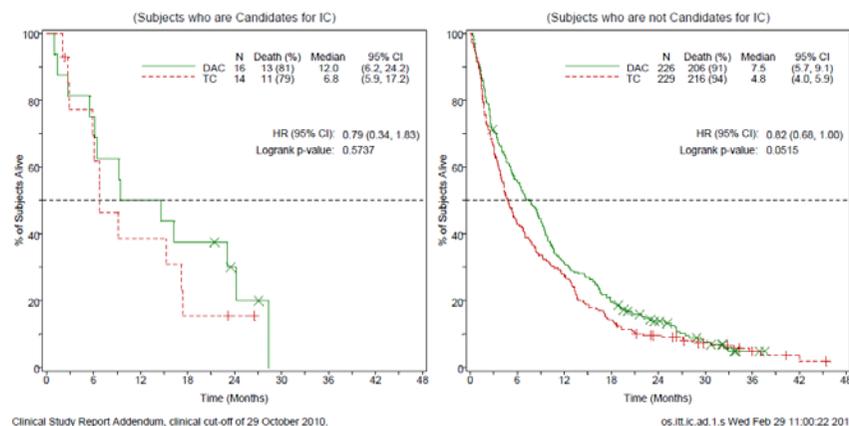


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach Tauglichkeit für eine Standard-Induktionstherapie

Quelle: Response to Day 120 [20], S. 13.

Subgruppenauswertungen weisen ähnliche Ergebnisse wie für die Gesamtpopulation der Studie auf.

Zusammenfassung

Die von Janssen-Cilag vorgenommene Beurteilung der IC-Tauglichkeit basierte auf anerkannten Leitlinien zur Behandlung der AML. Die Ergebnisse dieser Beurteilung lassen erkennen, dass mindestens 94 % der in der Studie DACO-016 eingeschriebenen Patienten nicht für eine Standard-Induktionstherapie (IC) in Frage kam. Die Analyse des Gesamtüberlebens dieser Patientengruppe zeigte verglichen mit der Gesamtpopulation der Studie DACO-016 keine bedeutsame Veränderung der Effektgröße. Die als potenziell IC-tauglich eingestuftem Teilnehmer zeigten unter Decitabin ein verlängertes Gesamtüberleben als unter Vergleichstherapie.

Analyse der nachträglich mit IC behandelten Teilnehmer (Response to Day 120 [20], S. 13ff.)

Der folgende Abschnitt befasst sich damit, welche Therapieergebnisse Studienteilnehmer hätten erzielen können, hätten sie eine IC als Erstlinientherapie erhalten.

Die Therapieergebnisse dieses theoretischen Szenarios können nicht hinreichend genau vorhergesagt werden. Dennoch wurden Daten zum Gesamtüberleben derjenigen Teilnehmer analysiert, die nach Studienabbruch eine IC erhalten hatten. Unabhängig davon, ob ein Teilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung für die Studie DACO-016 als tauglich für eine standardmäßige Induktionstherapie eingeschätzt wurde oder nicht, erhielten einige Studienteilnehmer (10,9 % bei CCO 2010) im Anschluss an die Studienbehandlung eine IC auf Cytarabin-Anthracyclin-Basis.

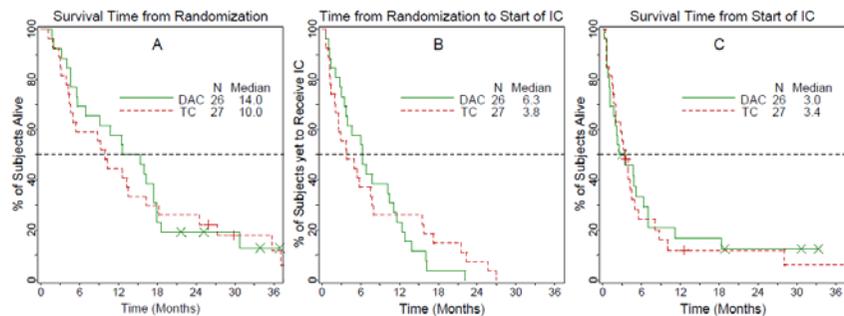
Zum Zeitpunkt des CCO 2009 betrug diese Gruppe 50 Patienten (25 Patienten aus jedem Arm) und zum Zeitpunkt des CCO 2010 53 Patienten (26 aus dem TC- und 27 aus dem Decitabin-Arm). Der Prüfplan sah keine Einschränkungen bei der Art der auf die Studienteilnahme folgenden Anschlusstherapie vor. Möglicherweise wurde eine intensive Chemotherapie für diese Patienten in Betracht gezogen, weil sich entweder aufgrund der Studientherapie ihr Status und somit ihre Tauglichkeit für eine derartige Behandlung verbessert hatte, oder weil sie schließlich doch zu einer solch intensiven Therapie bereit waren bzw. der Arzt bereit war, diese zu empfehlen. Von den 30 oben beschriebenen Teilnehmern, die gemäß den Richtlinien als IC-tauglich galten, erhielten 2 nachträglich eine IC. Janssen-Cilag hat den Einfluss der nachträglich mit IC behandelten Teilnehmer auf das Gesamtergebnis der Studie auf zweierlei Weise analysiert: eine Analyse des Gesamtüberlebens der vergleichsweise kleinen, mit IC behandelten Teilnehmergruppe und eine Analyse des Gesamtüberlebens unter Ausschluss der nachträglich mit IC behandelten Teilnehmer.

Analyse der Gesamtüberlebensdauer bei nachträglich mit IC behandelten Teilnehmern (Response to Day 120 [20], S. 14ff.)

Die Eingangsanamnese (erhoben zum Zeitpunkt der Randomisierung) der nachträglich mit IC behandelten Teilnehmer war derjenigen der nachträglich nicht behandelten Teilnehmer generell sehr ähnlich, allerdings zeigte sich bei den nachträglich mit IC Behandelten ein höherer Anteil von unter 75-Jährigen (85 % [n=45] versus 57 % [n=246]); keine Patienten mit 80 Jahren oder älter (0 % versus 16,7 % [n=72]).

Das Gesamtüberleben der 53 nachträglich mit IC behandelten Patienten zum CCO 2010 wird in Abbildung 7 aufgeführt. Das mediane Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Randomisierung betrug 10,0 Monate im TC-Arm und 14,0 Monate im Decitabin-Arm. Dies ist nicht überraschend, da diese Untergruppen-Analyse auf Grundlage einer systemimmanenten Verzerrung fußt: die Patienten mussten zunächst lange genug überleben, um nachträglich eine Therapie erhalten zu können.

Figure 3: Overall Survival of Subjects who Received Induction Chemotherapy (CCO-2010)



Clinical Study Report Addendum, clinical cut-off of 29 October 2010. osf.ic.ad.2.s Tue Jan 10 16:14:12 2012

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ für IC-taugliche Studienteilnehmer nach unterschiedlichen Zeitpunkten
Quelle: Response to Day 120 [20], S. 14.

Bei Berechnung des Gesamtüberlebens ab Therapiebeginn betrug das mediane Gesamtüberleben bei aus dem TC-Arm stammenden, nachträglich mit IC-Behandelten 3,4 Monate und bei den vormalig mit Decitabin-Arm behandelten Patienten 3,0 Monate. Die Sterberate 30 Tage nach Behandlungsbeginn betrug 18,9 % (4 zuvor mit Cytarabin und 6 zuvor mit Decitabin behandelte Patienten) und ist damit mehr als doppelt so hoch wie die während der Studie ermittelte vorzeitige Sterberate für Decitabin oder Cytarabin (Cytarabin 8,2% / Decitabin 8.8 %). Die Sterberate 60 Tage nach IC-Behandlungsbeginn betrug 34 % (1 Patient aus der SC-Gruppe, 7 Patienten aus der Cytarabin-Gruppe und 10 Patienten aus der Decitabin-Gruppe der Studie).

Diese Daten legen nahe, dass die nachträgliche IC-Behandlung mit einer hohen, therapiebedingten Sterblichkeit einhergeht und vermutlich keinen positiven Einfluss auf die Überlebensdauer ausübt. Bei den betroffenen Patienten ist jedoch keine Unterscheidung zwischen IC-bedingtem und krankheitsbedingtem Versterben möglich.

Analyse der Gesamtüberlebensdauer ohne nachträglich mit IC behandelte Teilnehmer (Response to Day 120 [20], S. 15 ff.)

Eine Analyse des Gesamtüberlebens auf Grundlage der Datenbasis vom CCO 2010 unter Ausschluss der nachträglich mit IC behandelten Studienteilnehmer wird in Abbildung 8 gezeigt. Die Datenbasis vom CCO 2010 wurde für diese Analysen herangezogen, da gegenüber CCO 2009 50 weitere Todesfälle aufgetreten sind und 3 weitere Patienten eine Induktionschemotherapie erhalten hatten. Die Ergebnisse (mediane Überlebensdauer von 4,8 Monaten im TC-Arm und 7,0 Monaten im Decitabin-Arm; HR von 0,80 und p-Wert von 0,0294) zeigen einen den Daten der Gesamtpopulation der Studie entsprechenden Vorteil durch eine Behandlung mit Decitabin.

Figure 4: Overall Survival Excluding Subjects who Received Subsequent Induction Chemotherapy (CCO-2010)

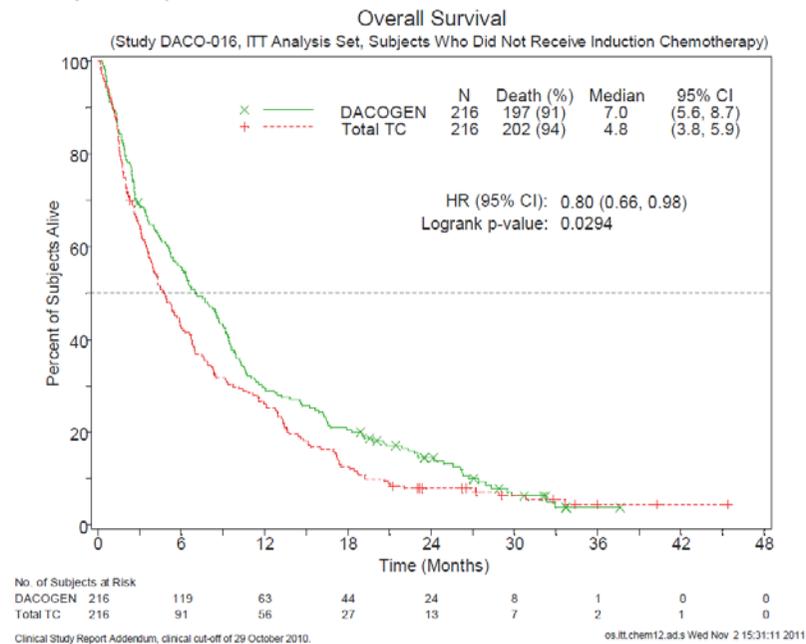


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven zum Endpunkt „Gesamtüberleben“

für Studienteilnehmer, die eine nachträgliche IC erhielten
Quelle: Response to Day 120 [20], S. 15.

Abschließende Zusammenfassung

Der Haupteinwand gegen die Studie DACO-016 stellte die Frage, ob nicht einige der in die Studie aufgenommenen Patienten für eine IC in Frage gekommen wären und somit nicht die bestmögliche Behandlung erhalten haben.

Wenngleich IC-Tauglichkeit kein ausdrückliches Ausschlusskriterium war, richtete sich die Studie DACO-016 nicht an Patienten, die für eine standardmäßige Induktionschemotherapie in Frage kamen. Dies zeigte sich auch in den Aufnahmekriterien (fortgeschrittenes Alter und ungünstige oder teilweise ungünstige Zytogenetik) sowie der Wahl der Vergleichstherapie (SC oder Chemotherapie mit niedrigdosiertem Cytarabin). Bei Bewertung nach Kriterien aus anerkannten Behandlungsrichtlinien kamen mindestens 94 % (455/485) der eingeschriebenen Patienten für eine standardmäßige Induktionschemotherapie nicht in Frage. Die betreffenden Kriterien werden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation [18] aufgeführt. Hinzu kommt, dass die nachträglich doch noch mit IC behandelten Patienten nach Einleitung der IC nur zwischen 3,0 und 3,4 Monaten (Median) überlebten und eine Sterberate von 18,9 % nach IC aufwiesen. Dabei gab es keinen bedeutsamen Unterschied zwischen den zuvor mit Cytarabin oder Decitabin behandelten Patienten.

Die Daten der (gemäß Leitlinien) als IC-untauglich eingestuftten Patienten (n=455) entsprachen in der Effektgröße den für die Gesamtpopulation der Studie erzielten Daten. Die Analyse unter Ausschluss der nachträglich mit IC behandelten Studienteilnehmer ergab ebenfalls, dass diese dem Gesamtergebnis der Studie entsprachen. Diese Ergebnisse werden zudem von Daten aus der Phase-2-Studie DACO-017 gestützt, die ausdrücklich Patienten im Alter von 60 oder mehr Jahren aufgenommen hatte, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie sowie Knochenmarks- oder Stammzellentransplantation in Frage ka-

<p>men.</p> <p><u>Für beide Studien ergaben die Analysen der IC-untauglichen Patienten ein durchweg positives Nutzen-Risiko-Profil für Decitabin. In der Patientengruppe mit begrenzten Therapiemöglichkeiten verlängert Decitabin gegenüber anerkanntem Therapiestandard bei nachgewiesenem und beherrschbarem Sicherheitsprofil die Gesamtüberlebensdauer.</u></p> <p>Mit Blick auf die Wahl der Therapie ist Decitabin nicht als Ersatz für die Standard-Induktionstherapie bei Patienten vorgesehen, die für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen oder dazu indiziert sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es kann nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse durch noch IC-taugliche Patienten ausgegangen werden. Die Studienpopulation ist deshalb repräsentativ für die Zulassungspopulation. Dies ist an den entsprechenden Stellen im Berichtsdokument richtig zu stellen und bei der finalen Bewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach §35a SGB V.</p>
<p><u>Behandlung mit supportiven Maßnahmen</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Unterstützenden Maßnahmen (<i>Supportive Care, SC</i>) waren in der Studie für alle Behandlungsarmen nicht ausgeschlossen und wurden (teilweise) eingesetzt. Die Zyklen der SC wurden sukzessive in einem 4-Wochen Intervall ab dem ersten Tag der Randomisierung begonnen und endeten mit Studienbeendigung.</p> <p>Die Behandlung mit Antibiotika, Antimykotika, Erythrozytenkonzentrat oder Vollbluttransfusionen, Frischplasma, Thrombozytenkonzentrat, Nahrungsergänzungsmitteln (enteral oder parenteral) und/oder gezielter externer Bestrahlung zur Schmerzsymptomkontrolle waren dagegen zulässig. Die Patienten durften Erythropoetin oder Darbepoe-</p>	

<p>G-BA S. 69 Zeile 8</p>	<p>tin erhalten. Dagegen war der Einsatz von G-CSF und GM-CSF ausschließlich zugelassen für die Behandlung von schweren Infektionen.</p> <p>Von den unterstützenden Maßnahmen ausgeschlossen waren: chirurgische Eingriffe, Immuntherapien, Biologikatherapien, Strahlentherapie (mit Ausnahme einer palliativen Intention), Antitumorale Hormontherapien und orale oder systemische Chemotherapien.</p> <p>Die begleitende Gabe von Antiinfektiva und Zytokinen war somit im Studienprotokoll vorgesehen.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass es ein Ungleichgewicht bei der Gabe von Antiinfektiva und Zytokinen zwischen den Behandlungsarmen gab. Es heißt dazu im Berichtsdokument:</p> <p><i>„Ein leichtes Ungleichgewicht zwischen den Studienarmen war auch hinsichtlich der begleitenden Gabe an Antiinfektiva und Zytokinen zu erkennen (Decitabin: 94 % vs. TC: 87 %), vor allem verursacht durch eine häufigere Gabe an Wachstumsfaktoren / Zytokinen unter Decitabin (vgl. Datenextraktionsbogen). Die höhere Gabe ist dabei möglicherweise auf die längere Expositionsdauer zurückzuführen.“</i></p> <p>Diese Einschätzung ist nur mit Einschränkung nachvollziehbar. Die EMA wertete dieses „leichte Ungleichgewicht“ zwischen den Studienarmen hinsichtlich der begleitenden Gabe an Antiinfektiva und Zytokinen als „similar in both treatment arms“ (EPAR [11] S. 75). Wie nehmen daher wie folgt Stellung:</p> <p>Es zeigt sich im Decitabin-Arm ein höherer Einsatz von Antiinfektiva und Zytokinen, was aber auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie z. B. Infektionen und febrile Neutropenien zurückzuführen ist, die aufgrund der längeren Expositionsdauer (Median vier Zyklen Decitabin vs. zwei Zyklen Cytarabin) im Decitabin-Arm öfter beobachtet wurden.</p>	
-----------------------------------	--	--

	<p>Es ist im dargestellten Fall nicht nachvollziehbar, warum der G-BA von einer bereits abgeschlossenen Bewertung der EMA an dieser Stelle abweicht und dieses unerwähnt lässt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Formulierung zum Einsatz von Antiinfektiva und Zytokinen ist an den entsprechenden Stellen im Dokument richtig zu stellen und bei der finalen Bewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Erläuterungen bezüglich der Behandlung mit supportiven Maßnahmen in den Behandlungsarmen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>G-BA S. 71 Zeile 8</p> <p>S. 78 Zeile 21</p>	<p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>In der Zulassungsstudie DACO-016 wechselte im TC-Arm ein erheblicher Teil der Patienten aus Westeuropa zu einer Behandlung mit dem Methyltransferase-Hemmer Azacitidin. Janssen-Cilag folgte der Aufforderung des CHMP und legte eine zusätzliche Analyse zum Gesamtüberleben vor, bei der die nachträglich mit einem Methyltransferase-Hemmer behandelten Patienten per Stichtag CCO 2010 ausgeschlossen wurden.</p> <p>Zur Verteilung der Patienten nach Regionen äußert sich der G-BA wie folgt im Berichtsdokument:</p> <p><i>„Dieser auffällige Wechsel, vor allem hin zu hypomethylierenden Mitteln, war nach Angaben einer zusätzlichen Analyse des pU vor allem für die westeuropäische Region zu verzeichnen (vgl. Tabelle 15).“</i></p> <p><i>„Auffällig sind jedoch drei Subgruppenergebnisse hinsichtlich der Überlebensanalysen, die sich von den positiven Ergebnissen unter Decitabin in der Gesamtpopulation unterscheiden. Patienten <70 Jahre, Patienten mit einem Anteil an Blasten im Knochenmark zwischen 20 % und 30 % und Patienten aus der westeuropäischen Region, bestätigten den Überlebensvorteil unter Decitabin nicht. Erklärungen können folgende Ungleichgewichte zwischen den Armen sein:</i></p>	

• *Subgruppe der Patienten mit einem Anteil an Blasten im Knochenmark zwischen 20 % und 30 %: Weniger Patienten mit gutem ECOG-Performance-Status bei gleichzeitig erhöhter Anzahl an Patienten u. a. mit einer sekundären AML unter Decitabin.*

• *Subgruppe der Patienten <70 Jahre: Mehr Patienten in der TC-Gruppe erhielten eine Folgetherapie mit einem DMT.*

• *Subgruppe der Patienten aus Westeuropa: Deutlich mehr Patienten in der TC-Gruppe aus der westeuropäische Region wechselten zu einer Therapie mit einer hypomethylierenden Substanz.*

Allgemein ist der Stellenwert dieser Subgruppenanalysen jedoch aufgrund der genannten methodischen Limitationen mit Zurückhaltung zu betrachten.

Um diesen Sachverhalt ausführlicher darzustellen und aufzuzeigen, dass dieser Umstand keinen Einfluss auf das Studienergebnis hatte, nimmt Janssen-Cilag wie folgt Stellung:

Es wurde durch Janssen-Cilag bestätigt [20], dass die Untergruppen-Analyse je nach Region heterogene Ergebnisse aufweist, diese jedoch aller Voraussicht nach klinisch nicht signifikant sind.

- Die tatsächliche oder vermeintliche Tendenz zu negativen Therapieergebnissen bei Patienten aus der westeuropäischen Region der Gesamtpopulation der Studie (CCO 2009) könnte auf ein Unausgewogenheit zwischen dem TC- und dem Decitabin-Arm in dieser Region, insbesondere im Hinblick auf prognostische Faktoren und nachträgliche Therapien, zurückzuführen sein.
- Die mediane Überlebensdauer der mit Decitabin behandelten Patienten der westeuropäischen Gruppe von 9,1 Monaten entspricht derjenigen aller anderen Regionen. Im Gegensatz dazu weicht die Gesamtüberlebensdauer im TC-Arm dieser Unter-

	<p>gruppe (Median 14,4 Monate) von derjenigen aller anderen Regionen, darunter Nordamerika/Australien (nordamerik. TC-Arm: Median 4,9 Monate) sowie Osteuropa (TC-Arm: Median 4,3 Monate) ab. Die Abschlussanalyse (CCO 2010) ergab für den TC-Arm in der westeuropäischen Population eine mediane Gesamtüberlebensdauer von 12,5 Monaten. Für als 'IC-untauglich' eingestufte Patienten aus dem TC-Arm der westeuropäischen Population betrug die mediane Gesamtüberlebensdauer 11,5 Monate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Bezug auf die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS = progression-free survival) und Ansprechrate wurden keine relevanten Unterschiede festgestellt. In allen Regionen zeigten sich Vorteile für die mit Decitabin behandelten Patienten. • Bei der Palliativtherapie ("supportive care") bestanden bezüglich Art und Anwendung zwischen den west- und osteuropäischen Studienteilnehmern keine relevanten Unterschiede. Der Hauptunterschied zwischen den Regionen West- und Osteuropa sowie zwischen Westeuropa und den übrigen Regionen bestand im Einsatz von demethylierenden Substanzen als nachträgliche Therapie. <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Den Erklärungen für Auffälligkeiten in den Subgruppen durch den G-BA kann gefolgt werden. Die Bewertung des Zusatznutzens muss deshalb für die gesamte Studienpopulation erfolgen.</p>	<p>Die Erläuterungen bezüglich der Subgruppenergebnissen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p><u>Prävalenz der Zulassungspopulation</u></p> <p>Darlegung Janssen-Cilag im Dossier:</p> <p>Für die Berechnung der Fallzahlen wurde in Ermangelung an Daten Bezug auf mehrere Studien genommen. Um die in der Indikation entsprechende Population zu errechnen (Patienten ≥ 65 Jahre, die nicht mehr für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind), wurde der</p>	

<p>IQWiG S. 11</p> <p>Zeile 26</p> <p>Zeile 31</p>	<p>Anteil AML-Patienten, die in der Vergangenheit eine Standard-Induktion (intensiven Chemotherapie, IC) erhalten hatten, von der inzidenten Population abgezogen. Dieser Anteil wurde mittels Registerdaten (AMLSG BiO-Studie) ermittelt und betrug 73 %. Hierbei ist zu beachten, dass in dieser Gruppe auch APL-Patienten enthalten sind, die zu fast 100 % einer intensiven Chemotherapie (ATRO + ATRA) zugeführt werden. Ferner wird darauf hingewiesen, dass es durch die erste Einführung einer zugelassenen Therapie in dieser Indikation zu Verschiebungen dieser Anteile kommen kann. Diese Verschiebungen können erst nach Markteinführung beurteilt werden.</p> <p>Das IQWiG äußert sich in seinem Bericht kritisch zur Verwendung dieser Daten, da es sich hier nur um Angaben aus einem Register handelt. Das Institut schlägt eine Spanne von 66-80% vor, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen. Es heißt dazu auf Seite 11:</p> <p><i>„Die Annahme des pU, dass 73 % der Patienten, die an AML leiden, eine Standard-Induktionstherapie erhalten, stützt sich nur auf eine Studie. In diese Studien wurden 1100 Patienten mit AML über eine Gesamtdauer von einem Jahr (Juli 2011 bis August 2012) eingeschlossen. Die Daten zur Therapieform wurden über einen Zeitraum von weniger als einem Jahr (von August 2011 bis 31. März 2012) gesammelt [10].“</i></p> <p><i>„Um der Unsicherheit dieser Datenlage gerecht zu werden, da es nur eine Studie gibt, wird die Reduktion der Zielpopulation im Folgenden mit einer Spanne von 66 bis 80 % berechnet und auf die GKV-Patienten (90,7 %) angewendet. Daraus ergibt sich abweichend vom pU eine Spanne von 306 bis 781 Personen in der Zielpopulation.“</i></p> <p>Die Kritik vom IQWiG ist berechtigt. Mit Hinblick auf die aktuelle Situation (Marktzulassung von DACOGEN® ist erfolgt) wurden erneut Daten aus diesem Register angefordert. Janssen-Cilag nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Aktuelle Daten der AMLSG BiO-Studie [29] zeigen, dass der Anteil der</p>	
--	---	--

AML-Patienten, die eine Standard-Induktion erhielten, nach Markteinführung von Decitabin nunmehr bei 49,5 % liegt. Für die Analyse wurden die ersten 3 Monate nach der Markteinführung von Decitabin (November 2012, Dezember 2012, Januar 2013) mit den entsprechenden Monaten des Vorjahres verglichen. Dabei ging der Anteil der Patienten mit einer intensiven Chemotherapie bei AML von 60,0 % auf 49,5 % zurück. Dieser Rückgang wurde statistisch signifikant durch den Anstieg von Therapien mit Decitabin von 5,0 % auf 12,0 % verursacht (Chi^2 4,649; $p=0,031$) Diese Reduktion ist nach Meinung von Professor Dr. Schlenk [30], dem Autor der Studie, wahrscheinlich auf eine zu hohe Rate intensiver Chemotherapie mangels fehlender zugelassener Medikamente vor der Einführung von Decitabin zurückzuführen.

Berücksichtigt man die absolute Reduktion des Anteils der Patienten mit intensiver Chemotherapie um 10,5 % auf die im Dossier vorgeschlagene und vom IQWiG nachvollzogene Kalkulation, so ergibt sich eine höhere Unsicherheit für den ermittelten Jahresanteil mit intensiver Chemotherapie. Danach könnte der Jahresanteil von 73,0 % mit intensiver Chemotherapie auch bei 62,5 % liegen. Die Zielpopulation von Decitabin für die GKV könnte sich unter Zugrundlegung dieses Wertes auf 830 Patienten, unter Zugrundelegung der gemessenen 49,5 % auf bis zu 1218 Patienten erhöhen. Wenngleich es sich hier um erste Daten auf Basis einer kleinen Patientenpopulation handelt, so deuten diese Daten doch eine Tendenz an, dass die tatsächlich Patientenpopulation sogar noch über dem oberen vom IQWiG vorgeschlagenen Limit (*306 bis 781 Personen*) liegen könnte. Das ist bei den im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss auszuweisenden Patientenzahlen zu berücksichtigen.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. Bauer M, Ostermann H. DRGs in Transfusion Medicine and Hemotherapy in Germany [online]. Transfus Med Hemother. 2012 URL: <http://www.karger.com/Article/Pdf/337337>.
2. Buechner T, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Haferlach T, Schnittger S, et al. Treatment of older patients with AML. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56 (2): 247-259.
3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv). 28.12.2010 [Zugriff: 22.2.2013]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
4. Deutscher Bundestag. Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss) - Drucksache 17/3698. 10.11.2010 [Zugriff: 22.2.2013].
5. Doehner H, Estey E, Amadori S, Appelbaum F, Büchner T, Burnett A, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115 (3): 453-474.
6. Duerr H. IPCW analysis report, Tables 2.1 and 2.2 (JSN101 DACO-016) [unveröffentlicht]. 15-1-2013.
7. Eisai Inc. Statistical Analysis Plan: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 13-11-2009.
8. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 22.1.2000 [Zugriff: 22.2.2013]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>.
9. European Medicines Agency. CHMP day 180 list of outstanding issues [unveröffentlicht]. 24-5-2012.
10. European Medicines Agency. Dacogen CoRapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report Clinical Aspects [unveröffentlicht]. 2012.
11. European Medicines Agency. Dacogen: EPAR - Public assessment report. 2012 [Zugriff: 23.10.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002221/WC500133571.pdf.
12. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v158-v161.
13. Gattermann N, Hofmann WK, Meessen A, Schmitz S, Tsamaloukas A, Vollmer T, et al. Myelodysplastic syndromes: aspects of current medical care and economic considerations in Germany. Onkologie 2008; 31 (8-9): 477-484.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon. 15.3.2012 [Zugriff: 22.2.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. 6.9.2012 [Zugriff: 22.2.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Decitabin. 1.2.2013 [Zugriff: 22.2.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
17. Gupta P, LeRoy SC, Luikart SD, Bateman A, Morrison VA. Long-term blood product transfusion support for patients with myelodysplastic syndromes (MDS): cost analysis and complications. Leuk Res 1999; 23 (10): 953-959.
18. Janssen-Cilag GmbH. Dacogen® 50mg Pulver, Stand: September 2012 [unveröffentlicht]. 10-10-2012.
19. Janssen-Cilag GmbH. Darstellung der rechtlichen Situation [unveröffentlicht]. 21-2-2013.
20. Janssen-Cilag Limited. Response to Day 120 CHMP Clinical Questions on Marketing Authorisation Application EMEA/H/C/002221/0000 for DACOGEN® [unveröffentlicht]. 8-3-2012.
21. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, Eisai Inc. Clinical Study Report: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 4-4-2011.
22. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, Eisai Inc. Zusatzanalysen 2: Randomized Phase 3 Trial of Decitabine Versus Patient's Choice With Physician's Advice of Either Supportive Care or Low-dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [unveröffentlicht]. 4-4-2012.
23. Kuhne F, Mittendorf T, Germing U, Tesch H, Weinberg R, Grabenhorst U, et al. Cost of transfusion-dependent myelodysplastic syndrome (MDS) from a German payer's perspective. Ann Hematol 2010; 89 (12): 1239-1247.
24. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V.(MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 25.3.2004 [Zugriff: 22.2.2013]. URL: http://www.mds-ev.de/media/pdf/Gutachten_Subgruppenanalysen.pdf.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology [online]. www.nccn.org. 2012 [Zugriff: 19.02.2013]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
26. Pereira A, Nomdedeu M. Transfusion intensity, not the cumulative red blood cell transfusion burden, determines the prognosis of patients with myelodysplastic syndrome on chronic transfusion support [online]. American Journal of Hematology. 2013

27. Pinchon DJ, Stanworth SJ, Doree C, Brunskill S, Norfolk DR. Quality of life and use of red cell transfusion in patients with myelodysplastic syndromes. A systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84 (10): 671-677.
28. Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics* 2000; 56 (3): 779-788.
29. Schlenk R. Analyse der molekular- und zytogenetischen sowie klinischen Daten bei Patienten mit Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie die im Rahmen der AMLSG BiO Studie diagnostiziert und deren Behandlungsdaten in der AMLSG-Metadatenbank erfasst sind - Vergleich zweier Rekrutierungskohorten Zeitraum Kohorte-1: 01.11.2011-31.01.2012 / Zeitraum Kohorte-2: 01.11.2012-31.01.2013 [unveröffentlicht]. 2013.
30. Schlenk, R and Tomeczkowski, T. Aussagen zu Therapieoptionen in der AMLSG Bio Studien. Personal Communication vom 19-2-2013
31. Schrezenmeier, H, Müller, M, and Seifried, E. Thrombozyten-Transfusionen: Aktuelle Aspekte und Kommentar zu Kapitel 2 „Thrombozytenkonzentrate“ der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer 2008. 2010 [Zugriff: 19.2.2013]. URL: http://www.drk-haemotherapie.de/data/ausgabe_16/beitraege/Thrombozyten-Transfusionen.pdf.
32. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 81.
33. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol* 1999; 107 (1): 69-79.
34. Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: log rank test]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 Suppl 1: e39-e41.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	19. Februar 2013
Stellungnahme zu	Decitabin
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Decitabin wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Der Bericht des G-BA zum Nutzen von Decitabin und die Berechnungen des IQWiG zu Patientenzahl und Kosten sind detailliert und Methoden-orientiert durchgeführt.</p> <p>Die wesentlichen Inhalte der Frühen Nutzenbewertung von Decitabin bei AML und Kritikpunkte lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Decitabin ist ein effektives Medikament zur Behandlung der Akuten Myeloischen Leukämie ($\geq 20\%$ Blasten). Bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, führt es zur Reduktion krankheitsbezogener Parameter und zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.• Decitabin kann zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die diesbezüglichen Daten stammen aus einer nachträglichen Analyse der internationalen Zulassungsstudie. An dieser Zulassungsstudie waren keine deutschen Zentren beteiligt. Es ist nicht klar, ob sich die Auswahl der Patienten in der Zulassungsstudie und die Durchführung der supportiven Therapie	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vollumfänglich auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragen lassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die spezifischen unerwünschten Ereignisse von Decitabin betreffen vor allem die Blutbildung. Sie sind in Intensität und Häufigkeit vergleichbar mit denen einer Therapie mit niedrig-dosiertem Cytarabin. • Mangels umfassender und flächendeckender Register ist die Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland nicht exakt zu bestimmen. Ein Vorteil für die Patienten ist die verkürzte und bequeme Applikation von Decitabin. Aufgrund der potenziell ambulanten Applikation ist eine Zunahme der AML Therapie im niedergelassenen Sektor vorstellbar. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine bösartige Erkrankung von Vorläuferzellen des blutbildenden Knochenmarks. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten, ihre Häufigkeit beträgt etwa 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Inzidenz steigt mit dem Alter auf über 100 Fälle pro 100.000 Einwohner im Alter über 70 Jahren an [1].</p> <p>Der natürliche Verlauf der AML führte 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten zum Tode. Erst nach Einführung intensiver Chemotherapie (Daunoblastin, Cytarabin) wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Bei Patienten unter 60 Jah-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ren liegen die Raten kompletter Remissionen inzwischen bei über 70%, die Rate anhaltender Remissionen nach 5 Jahren über 30% [2]. Die Heilungsrate kann durch Konsolidierung mit allogener Stammzelltransplantation weiter gesteigert werden. Bei Patienten über 60 Jahren ist die Chemotherapie weniger effektiv: Die Rate kompletter Remissionen liegt bei etwa 50%, die Rate anhaltender Remissionen bei 15%.</p> <p>Die AML ist klinisch und biologisch heterogen. Die Unterschiede in den Remissionsraten sind vor allem auf die altersabhängig unterschiedliche Biologie der Erkrankung zurückzuführen. Über 50 prognostisch relevante genetische Aberrationen wurden inzwischen identifiziert. Chemotherapie-sensitive Typen finden sich präferenziell bei jüngeren, Chemotherapie-resistente Typen häufiger bei älteren Patienten. Dazu kommt eine unter der intensiven Chemotherapie erhöhte Therapie-assoziierte Mortalität bei älteren und komorbiden Patienten.</p> <p>Die AML zeigt nicht selten Beziehungen zum myelodysplastischen Syndrom (MDS), etwa durch ein MDS in der Vorgeschichte oder MDS-typische Morphologie bzw. Zytogenetik. Hinweise auf ein MDS finden sich gehäuft bei älteren Patienten. Klinisch werden AML und MDS durch die Blastenzahl (20%) abgegrenzt, wobei auch aufgrund der Zulassung von 5-Aza-Cytidin (Vidaza®) Patienten bis 30% Blasten oft weiterhin dem MDS zugeordnet werden.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
<p>3. 1. Therapie von älteren Patienten mit AML</p> <p>Therapieoptionen bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter AML sind in Tabelle 1 zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 1: Therapieoptionen bei älteren Patienten mit AML</p> <table border="1" data-bbox="152 624 1070 999"> <thead> <tr> <th>Therapie</th> <th>1. Therapieziel</th> <th>2. Therapieziel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Induktion + Konsolidierung / Erhaltung (auch mit allogener SZT)</td> <td>komplette Remission</td> <td>langdauernde Remission, Heilung</td> </tr> <tr> <td>palliative Chemotherapie</td> <td>Remission</td> <td>Verlängerung der Über- lebenszeit</td> </tr> <tr> <td>supportive Therapie</td> <td>Symptomlinderung</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Standard bei der palliativen Chemotherapie ist Cytarabin oder 5-Azacytidin (bis 30% Blasten [3]). Für letztgenanntes wurde bei MDS Patienten mit bis zu 30% Blasten (IPSS INT-2, HIGH) ein Überlebensvorteil im Vergleich zur Standardtherapie (rein supportiv, niedrigdosiertes Cytarabin) gezeigt. Die früher eingesetzte, orale Alternative Hydroxyharnstoff ist zytoreduktiv wirksam, erreicht aber keine Remission [4].</p>	Therapie	1. Therapieziel	2. Therapieziel	Induktion + Konsolidierung / Erhaltung (auch mit allogener SZT)	komplette Remission	langdauernde Remission, Heilung	palliative Chemotherapie	Remission	Verlängerung der Über- lebenszeit	supportive Therapie	Symptomlinderung			
Therapie	1. Therapieziel	2. Therapieziel												
Induktion + Konsolidierung / Erhaltung (auch mit allogener SZT)	komplette Remission	langdauernde Remission, Heilung												
palliative Chemotherapie	Remission	Verlängerung der Über- lebenszeit												
supportive Therapie	Symptomlinderung													

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine internationale Definition für den ‚älteren‘ Patienten gibt es nicht. Die Entscheidung über die Art der Therapieempfehlung für Patienten ≥ 60 Jahre wird von folgenden Faktoren bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biologie der AML mit Prädiktion des Ansprechens und der Heilungsrate - Verfügbarkeit eines HLA kompatiblen Stammzellspenders - Allgemeinzustand und Komorbidität <p>Auf der Basis der Ergebnisse deutscher Studiengruppen wurde ein Web-basierter Score für Patienten ≥ 60 Jahre entwickelt [5]. Er erlaubt eine bessere individuelle Abschätzung der Chancen auf eine komplette Remission mit intensiver Chemotherapie und des Risikos für frühe, auch Therapie-assoziierte Mortalität.</p> <p>3. 2. Decitabin 3. 2. 1. Grundlagen</p> <p>Decitabin gehört chemisch zur Gruppe der Pyrimidin-Analoga (Cytarabin, 5-Fluorouracil, Gemcitabin u.a.). Der wesentliche pharmakologische Effekt ist die Hemmung der DNS Methyltransferase mit DNS Hypomethylierung mit zytotoxischen Effekten, aber auch mit Induktion von Differenzierung und Apoptose.</p> <p>Decitabin ist wirksam in der Behandlung von Patienten mit Myelodys-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>plastischem Syndrom und von Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie. Die FDA hatte Decitabin (Dacogen®) im Jahr 2006 als Medikament zur Behandlung von Patienten mit definierten Stadien des Myelodysplastischen Syndroms (MDS, bis 30% Blasten) und zur Behandlung von Patienten mit chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) zugelassen.</p> <p>Decitabin ist chemisch verwandt mit 5-Azacytidin (Vidaza®), zugelassen von der EMA zur Behandlung von Patienten mit bestimmten Formen des Myelodysplastischen Syndroms (MDS), der AML bis 30% Blasten und der chronischen myelomonozytären Leukämie, siehe 3.1..</p> <p>3. 2. 2. Nutzen für den Patienten</p> <p>Der potenzielle Nutzen von Decitabin für Patienten mit AML oder MDS wurde in drei Phase III-Studien getestet, siehe Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Decitabin bei Patienten mit AML oder MDS</p> <table border="1" data-bbox="150 1114 1084 1380"> <thead> <tr> <th>Studie / Erstautor</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neu</th> <th>N¹</th> <th>RR² (HR³)</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>LQ⁵ (HR³)</th> <th>ÜL⁶ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kantarjian, 2006 [6]</td> <td>MDS⁷, Risiko inter-</td> <td>BSC⁸</td> <td>Dec</td> <td>170</td> <td>0 vs 17⁹, 12 p <</td> <td></td> <td>+28% p < 0,05</td> <td>7,8 vs 12,1¹³ n. s.¹⁰</td> </tr> </tbody> </table>	Studie / Erstautor	Risikogruppe	Kontrolle	Neu	N ¹	RR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	LQ ⁵ (HR ³)	ÜL ⁶ (HR ³)	Kantarjian, 2006 [6]	MDS ⁷ , Risiko inter-	BSC ⁸	Dec	170	0 vs 17 ⁹ , 12 p <		+28% p < 0,05	7,8 vs 12,1 ¹³ n. s. ¹⁰	
Studie / Erstautor	Risikogruppe	Kontrolle	Neu	N ¹	RR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	LQ ⁵ (HR ³)	ÜL ⁶ (HR ³)											
Kantarjian, 2006 [6]	MDS ⁷ , Risiko inter-	BSC ⁸	Dec	170	0 vs 17 ⁹ , 12 p <		+28% p < 0,05	7,8 vs 12,1 ¹³ n. s. ¹⁰											

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	mediär/ hoch				0,001						
Lüb- bert, 2011 [7]	MDS, Risiko inter- mediär/ hoch; Alter ≥ 60 Jahre	BSC	Dec	23 3	0 19 ¹²	vs	3,0 6,6	vs	Fati- gue: p < 0,0036	8,5 vs 10,1 n. s.	
							0,68 ¹¹		p = 0,004		
DACO- 016 Kant- arjian, 2012 [8]	AML, Zytoge- netikin- terme- diär / ungüns- tig, Alter ≥ 65 Jahre	Cyt oder BSC	Dec	48 5	7,8 17,8 ¹³	vs				5,0 vs 7,7 0,85 (0,69- 1,04) n. s.	
									p = 0,001		

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ LQ – Lebensqualität; ⁶ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ AML – Akute Myeloische Leukämie, MDS – Myelodysplastisches Syndrom; ⁷Therapie: BSC – Best Supportive Care, Cyt – Cytarabin, Dec – Decitabin, ⁸ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode**; ⁹ n. s. – nicht signifikant; ¹⁰ **Hazard Ratio für Neue Therapie (Konfidenzintervall)**; ¹¹ komplette und partielle Remissionen; ¹² Zeit bis zur Entwicklung einer AML oder bis zum Tod; ¹³

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>komplette Remission und komplette Remission ohne Normalisierung der Thrombozyten;</p> <p>Die AML Studie (DACO-016) umfasste 485 Patienten. Die AML war definiert durch $\geq 20\%$ Blasten im Knochenmark. Die Behandlung mit Decitabin führte zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate im Vergleich zur Therapie mit Cytarabin und supportiver Therapie. Die Überlebenszeit wurde um 2,7 Monate verlängert. Die Ergebnisse bei der AML sind denen beim MDS vergleichbar. Auch hier wurden Remissionsraten von 15-20% erreicht. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde in der europäischen Studie mehr als verdoppelt.</p> <p>3. 2. 3. Schaden für den Patienten</p> <p>Decitabin wurde in der AML Studie intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Das Medikament ist subjektiv gut verträglich. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der randomisierten DACO-016 Studie im Vergleich zu Cytarabin auftraten, waren Thrombozytopenie (40 vs 35%), Anämie (34 vs 27%), febrile Neutropenie (24 vs 16%), und Pneumonie (20 vs 16%).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat als Vergleichstherapie die Konzepte des Kontroll-Arms der Zulassungsstudie verwandt. Diese bestanden aus dem Einsatz von niedrig-dosiertem Cytarabin bei 88% und von ausschließlich supportiven Maßnahmen bei 12% der Patienten. Die Verwendung von Cytarabin entspricht dem Stand des Wissens [3]. Die Dosierung von Cytarabin in der DACO-016 Studie liegt an der unteren, empfohlenen Grenze. Bei der ebenfalls möglichen, zweimal täglichen Dosierung wäre eine höhere Remissionsrate, aber auch eine ausgeprägtere hämatologische Toxizität zu erwarten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. Kapitel 5 §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p> <p>Demnach ergeben sich aus den Ausführungen keine Änderungen für die Nutzenbewertung von Decitabin nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der G-BA Bericht analysiert sehr detailliert den Einfluss von Decitabin auf Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und weitere Patienten-relevante Endpunkte wie Lebensqualität, Transfusionsbedarf und Hospitalisation. Eine zusammenfassende Kategorisierung der Ergebnisse (erheblich, beträchtlich oder gering) findet sich im G-BA Bericht nicht. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
	<p>4. 3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Versorgungssituation in Deutschland</p> <p>Wir sind nicht sicher, ob die Patienten der Zulassungsstudie in allen Kriterien den Patienten entsprechen, die in Deutschland derzeit mit einer nicht-intensiven Chemotherapie behandelt werden. Über viele Jahre wurde in Deutschland eine intensive Chemotherapie auch für ältere Patienten empfohlen. Allogene Stammzelltransplantationen</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden erfolgreich auch bei Patienten ≥ 65 Jahre durchgeführt. Entsprechend bestehen in den Zentren umfangreiche Erfahrungen vor allem in der supportiven Therapie zur Vermeidung und Beherrschung lebensbedrohlicher Komplikationen. Mit palliativer Chemotherapie oder ausschließlich supportiver Therapie werden vor allem Patienten in AML-unabhängig schlechtem AZ behandelt. In der Zulassungsstudie waren 75,7% der Patienten in gutem oder gering beeinträchtigten Allgemeinzustand, i.e. ECOG Status 0 oder 1. Möglicherweise würden einige dieser Patienten in Deutschland intensiver behandelt. Aktuellere Beobachtungen weisen daraufhin, dass bei einer Verbesserung des Allgemeinzustands bei älteren Patienten auch die spätere Einleitung eines kurativen Therapiekonzeptes mit allogener Stammzelltransplantation möglich ist (Bridging, [9]).</p> <p>Der Einwand einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Daten betrifft auch die Prognose von Patienten mit ausschließlich supportiver Therapie im Kontroll-Arm. Supportive Therapie bedeutet bei AML-Patienten vor allem die Gabe von Erythrozyten- bzw. Thrombozyten-Konzentraten sowie antibiotische Therapie. Durch die seit den 90er Jahren erstellten Leitlinien der AGIHO (Arbeitskreis für Infekti-</p>	<p>Der Überlebensvorteil von Decitabin gegenüber der Vergleichstherapie wird fast ausschließlich von den osteuropäischen Patienten getragen (45,8 % der eingeschlossenen Patienten), während sich in Frankreich, Spanien, den Vereinigten Staaten von Amerika, Australien, Kanada und Taiwan kein Effekt zeigte. Die Gründe für diesen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>onen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO) ist der Standard der supportiven Therapie in Deutschland hoch. 45,7% der Patienten in der Zulassungsstudie wurden in osteuropäischen Zentren behandelt, nur 17,5% der Patienten kamen aus Westeuropa. In einer Subgruppen-Analyse der Überlebenszeit nach geographischem Hintergrund lag der Hazard Ratio zugunsten von Decitabin für die osteuropäischen Patienten bei 0,75, für die westeuropäischen Patienten bei 1,03 [8].</p>	<p>Unterschied sind unklar; es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass regionale Unterschiede in der Supportivtherapie und Versorgung der Patienten mit AML maßgeblich dazu beigetragen haben, sodass die Anwendbarkeit der Gesamtstudien-daten auf die Situation in Deutschland begrenzt ist und der in der Gesamtstudie erhobene Wert für den medianen Überlebensvorteil für Patienten in Deutschland unter dem Wert von 2,7 Monaten liegen könnte.</p>
	<p>4. 4. Häufigkeit der Erkrankung</p> <p>Exakte Daten zur Indikation ‚Nicht-intensive Chemotherapie bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter AML‘ liegen für Deutschland nicht vor. Eine strenge Altersbegrenzung auf ≥ 65 Jahre lehnen wir aus ärztlicher Sicht ab. Der aus den deutschen Studiendaten abgeleitete Score zur Abschätzung von Remissionschancen mit intensiver Therapie versus früher Mortalität ist für Patienten ≥ 60 Jahren geeignet.</p> <p>Basierend auf zusammengefassten Schätzungen aus verschiedenen Quellen geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Zielpopulation von 585, das IQWiG von einer Spanne von 306 – 781 Patienten aus.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Informationen über bisherige Verordnungen aus dem Datenbestand der gesetzlichen Krankenkassen könnten zur Klärung der Zahlen beitragen.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 8. Auflage: 116 – 120, 2012.
2. Krug U, Röllig C, Koschmieder A et al.: Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 or older with acute myeloid leukaemia: a web-based prediction of outcomes. *Lancet* 376:2000-2008, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)62105-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62105-8)
3. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al.: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label phase III study. *Lancet Oncology*. 2009;20:223-232. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70003-8)
4. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al.: Comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered eligible for intensive treatment. *Cancer* 109:1114-1124, 2007. DOI: [10.1002/cncr.22496](https://doi.org/10.1002/cncr.22496)
5. Krug U, Büchner Th, Berdel T, Müller-Tidow C: The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Deutsche Ärzteblatt* 108:863-870, 2011. DOI: [10.3238/arztebl.2011.0863](https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0863)
6. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS et al.: Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 106:1794-1803, 2006. DOI: [10.1002/cncr.21792](https://doi.org/10.1002/cncr.21792)
7. Lübbert M, Suci S, Baila L et al.: Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 29:1987-1996, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.9245](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.9245)
8. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Multicenter, randomized, open-label, phase III trial on decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-2677, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429)
9. Lübbert M, Bertz H, Müller MJ, Finke J: When azanucleoside treatment can be curative: nonintensive bridging strategy before allografting in older patients with myelodysplastic syndrome / acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* Nov 5, 2012 (Epub ahead of print); DOI: [10.1200/JCO.2012.46.4222](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.4222)

5.3 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	22.02.2013
Stellungnahme zu	Decitabin / Dacogen
Stellungnahme von	Celgene GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7, Zeile 28-30	<p>Modul 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt in Modul 1.2 aus: <i>„Decitabin wird ausschließlich in die DNS eingebaut und wirkt im Vergleich zu Azacitidin weitaus potenter und selektiver“.</i></p> <p>Zu dieser Aussage finden sich keine Quellenangaben, die eine potentere Wirkung von Decitabin belegen würden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Streichung der Wörter „weitaus potenter“ zu: <i>„Decitabin wird ausschließlich in die DNS eingebaut und wirkt im Vergleich zu Azacitidin weitaus potenter und selektiver“.</i></p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>
Seite 16, Zeile 2-3	<p>Modul 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer äußert sich zu den Kriterien der Entscheidungsfindung von Therapieoptionen wie folgt: <i>„Validierte Kriterien für die Entscheidungsfindung, welcher ältere Patient mit einer AML von welcher Therapieoption profitiert,</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><i>existieren nicht“.</i></p> <p>Diese Aussage ist insofern unvollständig, als dass es Leitlinien gibt, die die Wertigkeit ihrer Therapieempfehlungen in Verbindung mit dem Grad der Evidenz angeben wie z.B. die Leitlinien der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und dabei Konsensus- und Evidenzkategorien formulieren. (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2012)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>„Nicht für alle Patienten mit einer akuten myelischen Leukämie (AML) gibt es validierte Kriterien zur Entscheidungsfindung, welcher ältere Patient von welcher Therapieoption profitiert.“</i></p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>
<p>Seite 16, Zeile 17-19</p>	<p>Modul 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer äußert sich in Modul 1 zum bisherigen Stand der therapeutischen Alternativen bis zum Inverkehrbringen von Decitabin. <i>„Decitabin bietet den Patienten der Zielpopulation erstmals eine zugelassene Therapieoption, die das Leben der Patienten signifikant verlängert,...“</i></p> <p>Diese Aussage ist – wie auch vom pharmazeutischen Unternehmer an anderen Stellen seines Dossiers angegeben – in-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>soweit unvollständig, als das für einen Teil der Zielpopulation (nämlich für Patienten mit einem Blastenanteil zwischen 20%-30%) bereits eine Therapieoption (Azacitidin) besteht, die sowohl zugelassen ist, als auch gezeigt hat, dass sie das Überleben im Vergleich zu herkömmlichen Therapien (auch zu best supportive care) verlängert. (Celgene GmbH, 2012)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>„Decitabin bietet für einen Teil der Patienten der Zielpopulation (Patienten mit einem Blastenanteil größer 30%) erstmals eine zugelassene Therapieoption, die das Leben der Patienten signifikant verlängert. Für die Patienten innerhalb der Zielpopulation mit einem Blastenanteil zwischen 20%-30% besteht bereits eine zugelassene Therapieoption (Azacitidin), die das Überleben im Vergleich zu herkömmlichen Therapien (auch zu best supportive care) verlängert.“</i></p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>
<p>Seite 35, Zeile 32-34</p>	<p>Modul 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in Modul 3.2.2 folgende Schlussfolgerung auf: <i>„Obwohl es das Gesamtüberleben verlängert, ist Azacitidin nur bei Patienten indiziert, die an der</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nach beiden Klassifizierungssystemen am wenigsten aggressiven Form der AML leiden.“</i></p> <p>Diese Aussage, die sich auf AML-Patienten mit Leukozytenzahlen $<10 \times 10^9/l$ bezieht, ist erneut stark vereinfachend, da – wie der pharmazeutische Unternehmer an anderen Stellen des Dossiers ausführt – die Aggressivität der Erkrankung im Wesentlichen nicht durch die Leukozytenzahlen bestimmt wird, sondern zu einem weitaus höheren Grad durch die zytogenetische Veränderung, sowie durch das Vorliegen einer de novo versus sekundären AML.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Aussage sollte gestrichen werden. Azacitidin ist in dem betreffenden Teil der Zielpopulation indiziert bei erwachsenen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit 20-30% Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO).</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>
Seite 35, Zeile 35-41 und Seite 36, Zeile 1-7	<p>Modul 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>An dieser Stelle werden im direkten Vergleich an unterschiedlichen Patientenkollektiven und Studiendesigns Rückschlüsse auf das Überleben mit Vidaza bei AML $>30\%$ Blasten gezogen:</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Al-Ali et al. (2012) [2] veröffentlichte jüngst eine einarmige Phase-II-Studie der Ost-deutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO), bei der insgesamt 40 Patienten mit AML eingebracht wurden. Hiervon waren 20 Patienten neu diagnostiziert und weitere 20 Patienten nach einer Vorbehandlung rezidiert. 5-Azacitidin wurde an den Tagen 1-5 mit jeweils 75 mg/m² verabreicht und am Tag 28 wiederholt. Im Median erhielten die Patienten in der Folge drei Zyklen der Behandlung. Die aggregierte Response (CR, PR und hämatologisches Ansprechen) betrug in der Gruppe der neudiagnostizierten Patienten 50 %. Die Overall Response (CR=10 %, PR=15 %) war 25 %. Nach einem medianen Follow-up von 13,1 Monaten betrug das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit neu diagnostizierter AML 7,7 Monate vs. 2,9 Monate für Patienten mit einem Rezidiv. Aus dieser Studie geht hervor, dass im Vergleich zu der oben beschriebenen AZA-001-Studie bei einer vergleichbaren Patientenpopulation wie in der DACO-016 Studie auch kein längeres Gesamtüberleben mit 5-Azacitidin erreicht wird.“</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht hier erste Daten einer Azacitidin Phase-III-Studie mit wenigen Patienten mit einer Decitabin-Phase-III-Studie, ohne auf die Patientencharakteristika beider Kohorten wie z.B. zytogenetisches Risiko, Alter, Allgemeinzustand, etc. genau einzugehen. Zudem fehlt durch</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das einarmige Design der Studie von <i>Al-Ali et al. (2012)</i> der Vergleich zur Standardtherapie (Kontrollgruppe). Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob das Patientenkollektiv ein eher besseres oder schlechteres Gesamtrisiko im Vergleich zu anderen Kontrollkollektiven aufwies. Der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte direkte Vergleich ist ohne Berücksichtigung weiterer Faktoren daher nicht zulässig bzw. darf nicht wie beschrieben dargestellt werden.</p> <p>Der Bezug zur AZA-001-Studie an MDS-Patienten ist in diesem Zusammenhang unklar. Sollte die Subanalyse der Patienten <30% Blasten gemeint sein, so muss darauf hingewiesen werden, dass mit Azacitidin ein signifikanter Überlebensvorteil von 8,5 Monaten vs. Conventional Care Regimen (CCR) erreicht wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine direkte Vergleichbarkeit beider Kollektive ist nicht gegeben. Aufgrund diverser methodischer Mängel der gewählten Vorgehensweise erscheint die Schlussfolgerung des pharmazeutischen Unternehmers als nicht gerechtfertigt.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 37, Zeile 7-11	<p>Modul 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt in Modul 3.2.2 aus:</p> <p><i>„Zusammenfassend kann gesagt werden, dass, im Gegensatz zu Patienten vor dem 60. Lebensjahr, für Patienten ≥60 Jahre keine allgemein anerkannten Therapiestrategien existieren. Mit den aktuellen Therapieoptionen sind die Prognosen weiterhin schlecht, so dass Symptomkontrolle und Krankheitsstabilität für Patienten ≥65 Jahre immer noch als Therapieziele im Vordergrund stehen. Dabei sollten lange Hospitalisierungen vermieden werden.“</i></p> <p>Für AML-Patienten mit einem Blastenanteil <30% und Mehrlieniendysplasie besteht seit 2008 eine Zulassung für Azacitidin. Diese Therapie zeigte in der Zulassungsstudie Aza-001 (Fenaux et al., 2009) sowie der Subanalyse der Patienten <30% Blasten (Fenaux et al., 2010) einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber konventionellen Therapie-schemata (Conventional Care Regimen (CCR), der unabhängig vom Alter der Patienten beobachtet wurde. Die Analyse belegt, dass Azacitidin das mediane Gesamtüberleben um 8,5 Monate auf 24,5 Monate vs. CCR (p = 0,005) verlängerte. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben war vs. CCR mehr als verdreifacht (50,2 vs.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>15,9%, $p=0,0007$) und auch die Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten vs. CCR signifikant erhöht (41 vs. 18%, $p=0,04$). Dabei konnte für Azacitidin auch gezeigt werden, dass die Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen vs. CCR signifikant reduziert wurden (26,0 vs. 50,9 Tage, $p < 0,0001$).</p> <p>Somit besteht seit 2008 zumindest für AML Patienten <30% Blasten eine zugelassene Therapieoption mit deutlicher und signifikanter Verbesserung der Prognose, die sowohl für jüngere als auch ältere Patienten zugelassen ist.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>
Seite 63, Zeile 1-8	<p>Modul 3.3.1. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung – Angaben zur Behandlungsdauer</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der pharmazeutische Hersteller schreibt im Modul 3 seines Nutzendossiers, dass die Berechnung der Jahrestherapiekosten allein auf Basis des Decitabin- Behandlungsarmes erfolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden im Folgenden ausschließlich Angaben zu Decitabin gemacht, da: - a) die zusätzliche Gabe von SC in der zulassungsrele- 	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>vanten Studie nach Ermessen des Arztes in allen Studienarmen möglich war [8].</i></p> <p>- <i>b) Cytarabin [2] als niedrigdosierte Monotherapie in Deutschland nicht für die Behandlung der AML zugelassen ist.</i></p> <p>-</p> <p><i>Hingegen erfolgt die Darstellung der klinischen Evidenz in Modul 4 dieses Dossiers gegenüber der gerade beschriebenen Vergleichsarme aus der Zulassungsstudie.“</i></p> <p>Dies ist nicht sachgerecht, da davon auszugehen ist, dass sich die Zusammensetzung der Supportive Care je nach Therapiearm unterscheiden wird. Eine rechnerische gegenseitige Herausstreichung wäre allein in dem Fall legitim vorzunehmen, bei dem die Supportivtherapien in beiden Studienarmen exakt gleich (verteilt) wären, wovon nicht auszugehen ist. Eine rein selektive Berücksichtigung des Supportive Care Armes in Modul 4 ist zudem über das gesamte Dossier nicht konsistent.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kosten der Supportive Care für die zweckmäßige Vergleichstherapie und für die zu bewertende Therapie gemäß der Verbräuche aus der Zulassungsstudie sollten Berücksichtigung finden. Sämtliche kausal der zugrunde liegenden Erkrankung zuordenbare Kosten und zusätzlich notwendige GKV-Kosten sollten für die Berechnung der Jahrestherapiekosten einbezogen werden.</p>	<p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>gen werden. Eine Weglassung dieser Kostenelemente verzerrt die letztlich in Modul 3.3.5 darzustellende Differenz von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie und ist somit nicht repräsentativ für die GKV-Kostenbelastung durch diese Erkrankung.</p>	<p>notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.</p>
<p>Seite 66, Tabelle 3-6A</p>	<p>Modul 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Tabelle 3-6 A: Berechnung der Arzneimittelkosten (GKV-Perspektive) von Decitabin bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (pro eine Infusion á 50 mg)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Bei der Berechnung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Dacogen gibt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Kosten als Abgabe als Fertigarzneimittel an.</p> <p>Dies entspricht allerdings nicht dem geforderten tatsächlichen Apothekenabgabepreis für die Krankenkassen, da das zu bewertende Arzneimittel als Infusionslösung verabreicht wird und die damit zusammenhängenden Kosten für eine parenterale Zubereitung nicht berücksichtigt werden. Der pharmazeutische Unternehmer erläutert selbst, dass es sich um eine Fehleinschätzung der realen Kosten zulasten der GKV handelt, be-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>rücksichtigt jedoch dennoch nicht die Kosten für eine parenterale Zubereitung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Berücksichtigung der tatsächlichen Apothekenabgabepreise und der tatsächlich den Krankenkassen entstehenden Kosten unter Berücksichtigung der Kosten für die parenterale Zubereitung in Höhe von EUR 79 je Zubereitung. (Deutscher Apothekenverband e.V., 2012)</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>
<p>Seite 67, Tabelle 3-7</p>	<p>3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Obwohl Decitabin als Infusionslösung verabreicht wird, führt der pharmazeutische Unternehmer nicht die zusätzliche Kostenpauschale für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ auf, die ein onkologisch qualifizierter Arzt im Rahmen seiner ambulanten Behandlung von den Kran-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kenkassen vergütet bekommt.</p> <p>Dies führt zu einer Fehleinschätzung der realen Kosten zulasten der GKV.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Berücksichtigung der zusätzlichen Kostenpauschale für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ anhand gemittelter Vergütungspauschalen der verschiedenen Kassenärztlichen Vereinigungen. (GKV-Spitzenverband und Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2013)</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. CELGENE GMBH 2012. Fachinformation Vidaza (Azacitidin).
2. DEUTSCHER APOTHEKENVERBAND E.V. 2012. Hilfstaxe für Apotheken.
3. FENAUX, P., MUFTI, G. J., HELLSTROM-LINDBERG, E., SANTINI, V., FINELLI, C., GIAGOUNIDIS, A., SCHOCH, R., GATTERMANN, N., SANZ, G. & LIST, A. 2009. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The Lancet Oncology*, 10, 223-232.
4. FENAUX, P., MUFTI, G. J., HELLSTROM-LINDBERG, E., SANTINI, V., GATTERMANN, N., GERMING, U., SANZ, G., LIST, A. F., GORE, S., SEYMOUR, J. F., DOMBRET, H., BACKSTROM, J., ZIMMERMAN, L., MCKENZIE, D., BEACH, C. L. & SILVERMAN, L. R. 2010. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 28, 562-9.
5. GKV-SPITZENVERBAND & KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG 2013. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“.
6. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) 2012. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2.

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.02.2013
Stellungnahme zu	Decitabin / Dacogen®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios / Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 01. Februar 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die von ihm erstellte Nutzenbewertung zusammen mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für das Orphan-Medikament Decitabin (Dacogen®) von Janssen Cilag GmbH zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der WHO, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, veröffentlicht.</p> <p>Decitabin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Decitabin basiert auf der Zulassungsstudie DACO-016 und erfolgt gegenüber dem in dieser Studie verwendeten Komparator, einer Therapie der Wahl (TC), definiert als Cytarabin oder unterstützende Maßnahmen (individuell verschieden). Bei der DACO-016 handelt es sich um eine international multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene Vergleichsstudie der Phase III.</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde in der Zulassungsstudie das Gesamtüberleben erhoben. Weitere Endpunkte waren Remission, progressionsfreies (PFS), ereignisfreies (EFS) und rezidivfreies Überleben (RFS) sowie die Häufigkeit und Dauer von Hospitalisierungen bzw. Nächten im Krankenhaus, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Der Hersteller beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheidet der G-BA in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung.</p> <p>Auch diesmal hat der G-BA allerdings seine Aussage zum Zusatznutzen vorenthalten. Hierdurch wird die Stellungnahme zur G-BA-eigenen Bewertung deutlich erschwert.</p>	
<p>G-BA Bewertung</p> <p>Zusammenfassung der Bewertung und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Kombination mit 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente, 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen sowie 2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU</p> <p>Der G-BA merkt zum Endpunkt Mortalität zusammenfassend an, dass zum primären Erhebungszeitpunkt ein statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil von 2,7 Monaten unter Decitabin beobachtet werden konnte, welcher zum späteren Analysezeitpunkt (CCO 2010) eine statistische Signifikanz erreichte. Dieser positive Effekt zeigte sich, zu beiden Zeitpunkten, fortsetzend hinsichtlich durchgeführter Sensitivitätsanalysen in denen Patienten hinsichtlich einer nachfolgenden krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) zensiert bzw. bei Erhalt einer hypomethylierenden Substanz nach Absetzen der Studienmedikation ausgeschlossen wurden. Die Daten zum Zeitpunkt CCO 2010 und die Sensitivitätsanalyse im Bezug auf den Ausschluss von Patienten, die nach Beendigung der Studie eine hypomethylierende Substanz erhielten, sind laut G-BA als ungeplante post-hoc Auswertungen zu werten. Datengetriebene post-hoc Analysen sind kritisch zu sehen, da hier die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse besonders hoch ist. Nach Auffassung des vfa ist zwar eine post-hoc Analyse nicht mit einer laut Studienprotokoll geplanten Analyse gleichwertig, dennoch gilt es auch hier, die generierte Evidenz zu einem kardinalen Endpunkt zu berücksichtigen und kritisch ob ihrer Belastbarkeit zu diskutieren. Da die Möglichkeit eines cross-overs bei Krankheitsprogression bestand ist durchaus auch eine post-hoc Analyse von Relevanz, wenn es um eine Aussage hinsichtlich der Mortalitätsreduktion geht.</p>	<p>Zum primären Analysezeitpunkt CCO 2009 zeigte sich ein Trend zu einer verlängerten medianen Gesamtüberlebenszeit (2,7 Monate) unter Decitabin gegenüber der TC-Gruppe, der nicht statistisch signifikant war (HR = 0,85; 95 %-KI [0,69; 1,04]). Diese Auswertung CCO 2009 für Oktober 2009 wurde nach Schließung der Datenbank im Mai 2010 durchgeführt. Zusätzlich erfolgte im Mai 2010 eine weitere Analyse mit allen bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen Ereignissen, in der sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zeigte. Nach Vorlage dieser Ergebnisse wurde die post-hoc Analyse CCO 2010 für den Zeitpunkt Oktober 2010 mit der europäischen Zulassungsbehörde vereinbart. Für diese ergänzende Analyse CCO 2010 zeigten die Ergebnisse keine Veränderung hinsichtlich der medianen Überlebenszeit; jedoch erreichten sie, basierend auf einem Log-Rank-Test, eine statistische Signifikanz. Die Kaplan-Meier-Kurven kreuzen sich im vorliegenden Fall,</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Morbidität merkt der G-BA zusammenfassen an, dass hinsichtlich der a priori definierten Morbiditätsendpunkte in der DACO-016-Studie statistisch signifikante Vorteile unter Decitabin hinsichtlich des EFS, des PFS und des Parameters „komplette Remission plus Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl“ (CR+CRp) erreicht werden konnten. Dieser Ansicht schließt sich der vfa an. Des Weiteren lautete es: das Ansprechkriterium der kompletten Remission (CR) als eigenständiger Studienendpunkt und die Anzahl der Nächte im Krankenhaus wurden lediglich deskriptiv dargestellt. Wenn auch ohne statistischen Vergleich, konnten positive Effekte unter Decitabin beobachtet werden. Der Endpunkt CR kann als wichtiger Prognosefaktor gesehen werden,</p>	<p>was eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse erschwert. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zusätzlich einen Wilcoxon-Rank-Test durchgeführt, der zu CCO 2009 und CCO 2010 statistische Signifikanz aufwies. Um den Gesamt Alpha-Fehler aufgrund der zusätzlichen Analysen auf $\leq 5\%$ zu begrenzen, erfolgte eine Adjustierung des Alpha-Fehlers für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Basis der Lan-DeMets alpha spending Funktion mit der O'Brien-Fleming-Methode für insgesamt vier Analysezeitpunkte: CCO 2009 (mit Einbeziehung der geplanten zwei Interimsanalysen) und CCO 2010; die zusätzliche Analyse vom Mai 2010 wurde dabei nicht berücksichtigt. Es bleibt daher unklar, ob der Gesamt-Alpha-Fehler für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Analyse CCO 2010 durch die Nichtbeachtung der zusätzlichen Interimsanalyse von Mai 2010 nicht doch $> 5\%$ ist.</p> <p>Zur Operationalisierung der CR in der Studie DACO-016 gehören morphologische Kriterien, im Wesentlichen die Blastenzahl, sowie das Kriterium der Transfusionsunabhängigkeit über mindestens eine Woche vor der Feststellung einer kompletten Remission. Der kurze Zeitraum von nur einer Woche Transfusionsunabhängigkeit erlaubt keine Beurteilung der Patientenrelevanz des Endpunktes CR. Ein statistischer Vergleich zwischen</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>welcher für die Therapieentscheidung relevant ist. Der vfa ist der Auffassung, dass auch eine deskriptive Betrachtung von Ereignissen, die sich keinem Vergleich zuführen ließen, supportiv für die Gesamtbetrachtung eines Arzneimittels im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eingesetzt werden können.</p> <p>Der G-BA fährt fort: bei den Zielgrößen PFS und EFS handelt es sich jeweils um kombinierte Endpunkte, die jeweils aus Morbiditätsparametern und dem Gesamtüberleben zusammengesetzt sind. Die Endpunktkomponente „Tod“ wird bereits über den primären Endpunkt erhoben. Die weiteren Endpunktkomponenten sind als Surrogatendpunkte zu sehen bzw. erscheinen in ihrer Patientenrelevanz aufgrund der vorliegenden Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Aufgrund der Möglichkeit eines Crossovers nach Progression ist das Verzerrungspotential, insbesondere hinsichtlich der Endpunktkomponente des Gesamtüberlebens, als hoch einzustufen. Nach Auffassung des vfa gilt es zwar das Verzerrungspotenzial zu diskutieren, nichtsdestotrotz aber auch die beschriebenen Endpunkte zu berücksichtigen, da sie als kombinierte bzw. zusammengesetzte oder komposite Endpunkte trotz der Inklusion von Mortalität als Teilkomponente und somit als konkurrierendes Ereignis, weitere Rückschlüsse hinsichtlich des Krankheitsverlaufs unter Decitabin ermöglichen, die durchaus von Patientenrelevanz sind. Ein progressionsfreies Überleben ist für betroffene Patienten höchstrelevant, v. a. wenn keine Standard-Induktions-therapie in Frage kommt. Die Wertigkeit aus klinischer</p>	<p>den Therapiearmen wurde für den Endpunkt CR nicht durchgeführt. Zudem fehlen Daten zur Dauer der CR. Die Aussagekraft der weiteren im Dossier aufgeführten responsebezogenen Endpunkte ist unklar. Darüber hinaus liegen für einen hohen Anteil an Patienten keine Auswertungen vor.</p> <p>Auf der Grundlage der responsebezogenen Endpunkte (inklusive der CR) können keine Aussagen zur Morbidität und damit zur Quantifizierung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.</p> <p>Bezüglich der Endpunkte „Ereignisfreies Überleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ ergab sich eine statistisch signifikante Verlängerung der ereignisfreien bzw. progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Decitabin. Bei diesen Endpunkten handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Morbiditätskomponenten (z. B. zellhistologische Befunde) stellen Surrogatendpunkte dar. Aufgrund ihrer Zusammensetzung sind diese Endpunkte in ihrer Patientenrelevanz fraglich und werden für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatz-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lagen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) abzuleiten. Die Beschreibung des 'Overall QoL score' lässt vermuten, dass es sich um eine Subdomäne handelt und nicht der Gesamtscore des EORTC QLQ-C30 gemeint ist. In den vorliegenden Auswertungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Lebensqualitätsparameter. Neben dem allgemein geringen Anteil an zurückerhaltenen Fragebögen und einer unzureichenden Darstellung des (adäquaten) Umgangs mit Lost-to-follow-up Patienten und Protokollverletzern führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt. Auch die fehlende Krankheitsspezifität des QLQ-C30-Fragebogens ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Nach Auffassung des vfa ist der Umgang mit Lost-to-follow-up Patienten in onkologischen Krankheitsbildern eine Herausforderung, auch u. a. aufgrund ethischer Implikationen. Ferner ist die Erhebung des Endpunktes Lebensqualität zu begrüßen, da sie sicherlich einen patientenrelevanten Endpunkt in der Onkologie darstellt. Die Operationalisierung des Overall QoL score durch den Hersteller im Rahmen der eingereichten Zulassungsstudie sollte zumindest in der nachfolgenden Anhörung klargelegt werden. Operationalisierungen auf Ebene einzelner Domänen bzw. Subdomänen stellen keine Seltenheit dar und dienen v. a. der adäquaten indikations- bzw. krankheitsspezifischen Lebensqualitätserhebung, so dass sie nicht per se und von vornherein abzulehnen sind. Der G-BA moniert u. a. auch die fehlende Krankheitsspezifität des QLQ-C30-Fragebogens. Dieser Auffassung schließt sich der vfa nicht an, da es sich hier um einen Fragebogen zu Erhebung der Lebensqualität von Krebspatienten handelt – die myeloische Leukämie stellt zweifelsfrei eine hämatologische Krebserkrankung dar – und somit eine weitaus höhere Krankheitsspezifität im Rahmen der entsprechenden psychometrischen Eigenschaften dieses Fragebogens im Vergleich zu einem rein generischen Erhebungsinstrument wie dem SF36 oder SF6D bzw. dem EQ-5D oder anderen hier zu erwarten ist.</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität liegen für Decitabin Daten des onkologespezifischen, krankheitsübergreifenden Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 vor. Es liegen jeweils die Auswertungen für die Subskala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (Global Health/Quality of Life Status)“ (Fragen 29 und 30 des EORTC-Fragebogens) und für die Fatigue-Subskala (Fragen 10, 12 und 18 des EORTC-Fragebogens) vor. Zum definierten Auswertungszeitpunkt 1. Tag des 3. Zyklus zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der geringen Rücklaufquote der Erhebungsbögen (69,1 %) lassen sich keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ ableiten.</p>
<p>IQWiG-Bewertung Hintergrund Im Rahmen seiner Bewertung (i) zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und (ii) zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Robert Dengler, Schwerpunktpraxis Hämatologie und Onkologie, Regensburg) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieses externen Beraters dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse seiner Bewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, Bewertungen auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch nachdrücklich zu fordern.</p> <p>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</p> <p>In diesem Abschnitt führt das IQWiG an: „Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.“ Der vfa möchte hierzu anmerken, dass bereits im Rahmen des Stellungnahme-verfahrens und der Anhörung beim G-BA für das Bewertungsverfahren substanzielle Informationen durch klinische und andere Sachverständige sowie durch die pharmazeutischen Hersteller generiert werden können und somit Informationen bereits vor und nicht alleine mit der Beschlussfassung ergänzt werden können.</p> <p>2.2.2 Prävalenz & Inzidenz in Kombination mit 2.3.5 Jahrestherapiekosten</p> <p>Dort lautet es: „Damit errechnet der pU auf Basis des Bevölkerungsanteils der 65-Jährigen und Älteren des Jahres 2010 eine mittlere Anzahl von 2442 jährlich neu Erkrankten in der genannten Altersgruppe. Die Anzahl der Zielpopulation reduziert der pU um 73 %, nämlich die Patienten, die an AML leiden und eine Standard-Induktionstherapie erhalten haben. Mit dem Anteil der GKV-Patienten (90,7 %) multipliziert resultiert eine Zielpopulation von 598 Patienten.“ Und weiter: „An der Berechnung</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ist problematisch, dass ein Mittelwert aus den Inzidenzraten verschiedener Studien gebildet wird, wenn der pU zuvor deren unterschiedliche Verlässlichkeit diskutiert hat und daher schon selbst die Studie von Hellenbrecht et al. kritisiert.“ Das IQWiG fährt fort: „Bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation durch das Institut wurden die Daten aus dem Jahr 1999 nicht berücksichtigt, weil sie nicht aktuell sind und mit sehr großer Unsicherheit behaftet sind. Aus den genannten Gründen wurde eine Spanne für die Zielpopulation errechnet. Der obere Wert wurde aus der Inzidenz von 15 / 100 000 Einwohnern mit 65 Jahren und älter pro Jahr aus den 2 aktuellen Quellen gebildet. Aus den Daten des RKI aus dem Jahr 2008 wurde der untere Wert errechnet. Für die Berechnungen wurden Bevölkerungsdaten aus dem Jahr 2011 zugrunde gelegt. Die Annahme des pU, dass 73 % der Patienten, die an AML leiden, eine Standard-Induktionstherapie erhalten, stützt sich nur auf eine Studie. In diese Studien wurden 1100 Patienten mit AML über eine Gesamtdauer von einem Jahr (Juli 2011 bis August 2012) eingeschlossen. Die Daten zur Therapieform wurden über einen Zeitraum von weniger als einem Jahr (von August 2011 bis 31. März 2012) gesammelt.</i></p> <p><i>Um der Unsicherheit dieser Datenlage gerecht zu werden, da es nur eine Studie gibt, wird die Reduktion der Zielpopulation im Folgenden mit einer Spanne von 66 bis 80 % berechnet und auf die GKV-Patienten (90,7 %) angewendet. Daraus ergibt sich abweichend vom pU eine Spanne von 306 bis 781 Personen in der Zielpopulation“. Dazu gilt es folgendes anzumerken: i) Da es sich bei epidemiologischen Studien in den meisten Fällen um Prävalenzstudien (Querschnittstudien) handelt, muss das Alter der Erhebung anders als bei experimentellen Interventionsstudien nicht zwangsläufig einen Mangel darstellen, sondern die methodische Umsetzung (Vollständigkeit, Repräsentativität, Rekrutierung etc.) im Einzelfall diskutiert werden. ii) Bei unterschiedlichen Quellen mit jeweils divergierenden Aussagen gilt es nicht allein, eine Spannweite aus diesen Quellen zu definieren, um die einhergehende Unsicherheit zu operationalisieren. Vielmehr muss dezidiert auf die methodische Qualität und Aussagesicherheit eingegangen werden. Eine unreflektierte Übertragung der Ergebnisse zur Definition einer Spannweite stellt eine übersimplifizierende Vorgehensweise dar. Das Vorgehen der pU eine mittlere Anzahl von jährlich neu Erkrankten zu errechnen kann durchaus zielführend sein, wenn</i></p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Inputquellen als gleich sicher bzw. mit einem ähnlichen Verzerrungspotenzial behaftet gelten. Eine andere, zur Spannweitenkalkulation alternative, Möglichkeit wäre die Bildung eines anhand der Robustheit der Studienaussage gewichteten Mittelwertes gewesen. iii) Dass sich die Annahme des pU, dass 73 % der Patienten, die an AML leiden, eine Standard-Induktionstherapie erhalten, sich nur auf eine Studie stützt, muss keinen Mangel von vornherein darstellen. Vielmehr geht es um die Qualität und Belastbarkeit dieser Quelle, die diskutiert werden sollte. Das IQWiG wendet hierfür eine Spanne von 66 bis 80 % im Sinne einer Stressanalyse an, ohne auf die Plausibilität und die Rationale seiner Annahme näher einzugehen.</p> <p>2.3.5 Jahrestherapiekosten</p> <p>Das IQWiG lässt bei seiner Kalkulation zu den Jahrestherapiekosten seine aus der vorher dargestellten Annahme zu den an AML leidenden und eine Standard-Induktionstherapie erhaltenden Patienten errechnete Spanne von 306 bis 781 Patienten einfließen und ermittelt somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 34 458 170 € bis 87 947 160 €, die die Umsatzschwelle von 50 10⁶ € für Orphan Drugs inkludieren. Dieses Vorgehen ist in Anbetracht der Tatsache, dass der pU in seiner eigenen Kalkulation mit einem Punktschätzer in Höhe von 598 Patienten diese Umsatzschwelle mit 67 339 942,80 € bereits übertrifft zu hinterfragen, da die Erwartung des pU klar das Potenzial der Überschreitung im Unterschied zum IQWiG-Vorgehen dokumentiert und somit für den Kostenträger eine sicherere Aussage darstellt.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Decitabin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. März 2013
von 10.10 Uhr bis 11.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Fleischmann

Herr Dr. Angermund, anstelle von Frau Dr. Rudolph

Herr Dr. Tapprich

Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Prof. Dr. Böhler

Herr Völkl

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine Damen! Meine sehr geehrten Herren! Herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung zu Decitabin. Wir sind in dieser Zusammensetzung ja mittlerweile schon weitestgehend ein eingespieltes Team.

Wir unterhalten uns heute nach einem schriftlichen Stellungnahmeverfahren über ein Orphan Drug, ein Präparat bzw. einen Wirkstoff zur Behandlung der AML. Stellungnahmen haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren abgegeben der vfa, die DGHO, Celgene GmbH und Janssen-Cilag GmbH. Wir haben hier eine Reihe von Vertretern der genannten Gesellschaften und Organisationen. Ich begrüße ganz herzlich Herrn Dr. Fleischmann, Herrn Dr. Angermund, der anstelle von Frau Dr. Rudolph hier ist, Herrn Dr. Tapprich und Herrn Dr. Tomczkowski von Janssen-Cilag; ich begrüße Frau Professor Böhler und Herrn Völkl von Celgene GmbH; Herr Professor Wörmann ist ständiger Gast als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; schließlich begrüße ich Frau Dabisch und Herrn Dr. Dintsios vom vfa.

Wir haben für die heutige Anhörung einen Zeitrahmen von anderthalb Stunden angesetzt. So viel Zeit ist angesichts der verschiedenen Punkte, die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen worden sind, wohl auch notwendig.

Zum einen geht es – ich will das jetzt nur kurz anreißen – um rechtliche Fragen, hier konkret um die bei Orphan Drugs immer im Raum stehende Frage der Bindungswirkung der Zulassung unter besonderer Berücksichtigung der vom Gesetzgeber gewollten Privilegierung von Orphan Drugs. Hierzu ist auch eine rechtliche Stellungnahme vorgelegt worden.

Dann geht es um inhaltliche Fragen, insbesondere natürlich um Mortalität als primären Endpunkt. Hier stellt sich die Frage, wie mit den beiden im Raum stehenden Studien umzugehen ist. Die erste dokumentiert eine etwas längere Überlebensrate, während bei der zweiten, die aus Sicht der Vorbewertung ein Stück weit valider ist, ein etwas geringerer Überlebensvorteil am Ende herauskommt.

Dann geht es um weitere Fragen sekundärer Endpunkte. Es geht um Fragestellungen hinsichtlich der Morbidität. Es geht um die Frage, welchen Wert Transfusionsunabhängigkeit hat. Es geht um die Frage, in welchem Verhältnis positive Effekte, insbesondere der Effekt „Primärer Endpunkt Überleben“, zu Nebenwirkungen stehen, die mit dem Präparat verbunden sind, ob diese Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen signifikant gravierender oder nicht gravierender sind.

Neben der Frage der Zielpopulation, wo man sich noch einmal über zwei oder drei Annahmen, die das IQWiG gesetzt hat, unterhalten muss, geht es um die letztlich entscheidende Frage nach dem Ausmaß des Zusatznutzens, also ob 2,7 Monate oder 2,2 Monate oder 2,3 Monate ein beträchtlicher Überlebensvorteil – ja oder nein? – sind.

Damit habe ich grob umrissen, was Gegenstand der unterschiedlichen Stellungnahmen war und welche Fragestellungen heute erörtert werden sollen. Wir wollen so verfahren, dass Sie die Möglichkeit haben, zunächst in einleitenden Statements Stellung zu nehmen. Meine Bitte wäre wie immer, dass nicht in Gänze vorgelesen wird, was Sie uns hier zu Protokoll gegeben haben. Ich habe für die zwei Anhörungen, die heute Morgen stattfinden, einen Aktenordner. Wenn all das vorgelesen würde, dann hätten wir ein kleines Zeitproblem, und es würde letzt-

lich auch dem Erkenntnisgewinn nicht förderlich sein, weil die hier Anwesenden die Stellungnahmen gelesen haben. Sie sind auch entsprechend ausgewertet und dann diskutiert worden. Meine Bitte wäre, dass Sie sich auf die aus Ihrer Sicht wesentlichen, relevanten bzw. streitigen Punkte beschränken, sodass wir auch seitens der Bänke Gelegenheit haben, in einen Diskurs mit Ihnen einzutreten.

Meine letzte Bitte wäre, dass Sie jeweils, bevor Sie das Wort hier ergreifen, Ihren Namen und die Organisation bzw. das Unternehmen, das Sie vertreten, nennen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Wir führen heute – wie immer bei diesen Veranstaltungen – ein Wortprotokoll. Es ist für die Protokollanten einfach besser, wenn man am Ende auch weiß, wer was gesagt hat; wobei es manchmal besser wäre, man wüsste nicht, was man gesagt hätte; aber das sei an dieser Stelle einfach so in den Raum gestellt. So viel zu den Präliminarien.

Ich frage, wer von Ihnen möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Guten Morgen an Sie alle und vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. Ich erlaube mir, das aus Sicht von Janssen-Cilag zu tun. Eingangs möchte ich ganz kurz meine Kollegen vorstellen. Es gab auch eine kleine Änderung: Frau Dr. Rudolph darf ich erkrankungsbedingt entschuldigen. Wir hatten angekündigt, dass wir Herrn Dr. Angermund dafür mitbringen, und er ist auch hier zu meiner Linken vertreten. Zu meinen Kollegen: Dabei sind neben mir – ich bin Leiter der Abteilung Marktzugang bei Janssen-Cilag Deutschland – Dr. Ralf Angermund; er ist Internist, Hämatologe und internistischer Onkologe und leitet den medizinischen Fachbereich für Hämatologie und Onkologie bei Janssen-Cilag. Dr. Christoph Tapprich, auch Internist, Hämatologe und internistischer Onkologe, ist der zuständige Medical Manager für Hämatologie bei Janssen-Cilag. Dr. Jörg Tomeczkowski schließlich ist Biologe und in der Abteilung Marktzugang für das Produkt Dacogen® bzw. den Wirkstoff Decitabin zuständig.

Wir möchten an dieser Stelle – Herr Hecken, Sie hatten ja darum gebeten – nicht im Detail wiederholen, was im Dossier und in der Stellungnahme schon ausreichend vorgebracht wurde. Aber bitte lassen Sie uns nichtsdestotrotz einige wesentliche Aspekte hervorheben, die aus unserer Sicht für die Bewertung von Dacogen® von entscheidender Bedeutung sind und in jedem Falle in die Entscheidung über das Ausmaß des Zusatznutzens dieses Produktes einfließen sollten.

Kurz zum Hintergrund: Dacogen®, Wirkstoff Decitabin, ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie gemäß der WHO-Klassifizierung, und zwar Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt. Dacogen® deckt einen erheblichen medizinischen Bedarf ab, denn einem großen Teil der relevanten Patientengruppe, nämlich älteren Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt, stehen bisher keine oder nur sehr eingeschränkt zufriedenstellende Therapiealternativen zur Verfügung.

Bei der AML handelt es sich – das ist hier auch zu bedenken – um eine hoch aggressive, bösartige Erkrankung. Unbehandelt führt sie innerhalb von fünf Monaten nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei fast allen Patienten zum Tode. Die ungünstige Prognose ist von einer hohen Morbidität begleitet. Das sind vor allem allgemeines Schwächegefühl, Müdigkeit, Blutungsneigungen und Infektionen. Die ge-

ringe Anzahl der therapeutischen Optionen mit unzureichender Wirksamkeit und Verträglichkeit definieren hier den therapeutischen Bedarf.

Dacogen® stellt, wie von uns im Dossier und in der Stellungnahme umfassend ausgeführt, eine im Sinne der Verfahrensordnung bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens für die Patienten mit AML dar. Dies rechtfertigt aus unserer Sicht die Bewertung mit der Kategorie „beträchtlicher Zusatznutzen“. Unter Berücksichtigung der besonderen Schwere und der Besonderheit dieser speziellen Erkrankung sollten die primären Therapieziele sowie das Gesamtbild der verfügbaren Evidenz im Vordergrund der Entscheidung über den Zusatznutzen stehen und angemessen gewürdigt werden. Lassen Sie mich hier die wesentlichen Elemente kurz zusammenfassen. Es sind vor allem zwei Punkte, auf die es ankommt: der Punkt Remission und – das hatten Sie ja auch schon angedeutet – der Punkt Gesamtüberleben.

Zunächst zum Punkt Remission. Eine fundamentale Bedeutung in der AML kommt der Remissionserzielung zu. Die Remission ist entsprechend der Leitlinie das grundlegende Therapieziel. Die Patientenrelevanz der Remission steht aus unserer Sicht außer Frage. Remission heißt für den Patienten die Freiheit von den mit einer AML verbundenen Symptomen, also Schwäche, Müdigkeit, Blutungsneigung, Infektionen, und damit verbunden auch die Chance auf einen Überlebensvorteil, der sich in der hier relevanten Studie bei Patienten mit Remission durchaus auf 19 bis 20 Monate belaufen hat. Für die Remission wurde der Zusatznutzen von Dacogen® eindeutig festgestellt, und zwar in einer Bedeutung und Signifikanz, die nach unserer Ansicht schon alleine rechtfertigen, von einem beträchtlichen Zusatznutzen zu sprechen.

Dieser beträchtliche Zusatznutzen bestätigt sich aus unserer Sicht auch beim Punkt Überleben. Es wurde von der EMA festgestellt, dass es sich hier um einen klinisch hochrelevanten Nutzen handelt, wenn man die Verlängerung des Gesamtüberlebens anschaut. Diese beträgt 2,7 Monate oder, wenn man den Ausgangswert im Vergleichsarm anschaut, 54 Prozent. Diese Verlängerung des Überlebens ist relevant und entspricht aus unserer Sicht definitiv einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Man muss nun Folgendes bedenken: In dem am 1. Februar veröffentlichten Berichtsdokument zur Bewertung von Dacogen® werden bezüglich der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben sicher nachvollziehbare Einwände vorgebracht. Nichtsdestotrotz sollten wir aber gerade bei einer solchen Erkrankung immer einen angemessenen Fokus auf die Gesamtschau der Evidenz legen und eine angemessene und ausreichende Diskussion um potenziell verzerrende Effekte führen, um nicht in die Gefahr einer Fehleinschätzung des Zusatznutzenpotenzials zu laufen. Wichtig ist auch, dass man klar sieht, welche Analysen der Zulassungsstudie vorgeplant waren und welche Analysen auf Anforderung oder in Absprache mit den Zulassungsbehörden zustande kamen.

Bitte erlauben Sie uns, dass wir vor diesem Hintergrund und aufgrund von potenziellen Unklarheiten zum Punkt Gesamtüberleben hier noch etwas genauer ins Detail gehen. Die relevante Zulassungsstudie von Dacogen®, die DACO-016, zeigt eine Überlebensverlängerung zugunsten von Dacogen®: absolut die schon erwähnten 2,7 Monate und relativ 54 Prozent. Allerdings – und das wird auch im verfügbaren Berichtsdokument zur Nutzenbewertung von Dacogen® aufgeführt – ist diese Verlängerung im ursprünglichen Auswertungszeitpunkt statistisch nicht signifikant. Der dazugehörige p-Wert ist 0,107, das heißt, man sieht einen star-

ken Trend hin zur Signifikanz und zum Vorteil von Dacogen[®], aber es kann noch nicht definitiv von einem Vorteil von Dacogen[®] gesprochen werden.

Es wäre aus unserer Sicht nun aber nicht richtig und würde wesentliche Teile der vorliegenden Evidenz ignorieren, wenn der G-BA nur auf dieser Basis zu dem Schluss kommen würde, dass kein Überlebensvorteil von Dacogen[®] vorliegt. Der G-BA sollte vielmehr das Gesamtbild der Analysen in Bezug auf Überlebensvorteile anschauen; dann müsste er zu dem Schluss eines relevanten Vorteils kommen. Dabei sind einige Punkte zu beachten. Zu deren Erläuterung würde ich gerne an Herrn Dr. Tomeczkowski übergeben.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Guten Morgen! Ich möchte jetzt gerne ein paar Worte über die Phase-III-Studie verlieren. Es war eine randomisierte Phase-III-Studie. Zunächst ist dabei zu berücksichtigen, dass diese Studie zwei Auswertungszeitpunkte hatte: eine vorgeplante Analyse im Oktober 2009 und eine weitere Analyse ein Jahr später im Oktober 2010. Dabei möchten wir betonen, dass die weitere Analyse 2010 auf Anforderung des CHMP zustande kam und als Weiterführung der Studie geplant war. Der nicht signifikante p-Wert von 0,107 – dies haben wir eben schon gehört – bezieht sich auf diese Analyse 2009. In der Analyse 2010 wurde die Signifikanz erreicht. Allerdings ergibt sich auch schon für die Analyse 2009 ein statistisch signifikanter Vorteil, und zwar dann, wenn man den eigentlich angebrachten Wilcoxon-Test anwendet. Bei einem stratifizierten Wilcoxon-Test bekommt man ein Ergebnis von $p=0,0458$; das liegt also unter 0,05. Dies gilt auch, wenn man eine vorgeplante Sensitivitätsanalyse betrachtet. Es gab also zwei Auswertungen zum Zeitpunkt 2009, die ein statistisch signifikantes Ergebnis liefern.

Zunächst möchte ich etwas zur Aussagekraft des statistischen Tests sagen. Die vorgeplante Analyse 2009 wurde mit dem sogenannten Log-Rank-Test gemacht; das Ergebnis war nicht signifikant. Es gibt allerdings gute Gründe dafür, dass dieser Test im Fall von Dacogen[®] gar nicht angemessen war und eigentlich durch einen anderen Test hätte ersetzt werden müssen. Wir beziehen uns hier auf einen Artikel der Autoren Andreas Ziegler, Stefan Lange und Ralf Bender – zwei der Autoren arbeiten beim IQWiG –, die darauf verweisen, dass der Log-Rank-Test bei sich überkreuzenden Überlebenszeitkurven nicht aussagekräftig ist; in diesem Fall sollte der Log-Rank-Test durch einen Wilcoxon-Test ersetzt werden. Bei Dacogen[®] liegt bei der Überlebenszeitanalyse genau diese Fallkonstellation vor: Die Überlebenszeitkurven überkreuzen sich zum Ende hin. Dies kann man auf Seite 97 des Berichtsdokuments des G-BA sehen.

Ersetzt man nun den Log-Rank-Test durch den Wilcoxon-Test, so ergibt sich für den Auswertungszeitraum 2009, also den primären Endpunkt, ein statistisch signifikantes Ergebnis. Weitere ergänzend durchgeführte Tests lieferten ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse. Das heißt, mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit kam die Nichtsignifikanz des primären Endpunktes aufgrund eines nicht angemessenen und eigentlich gar nicht aussagekräftigen Testverfahrens zustande.

Der zweite Punkt wäre dann noch eine Sensitivitätsanalyse. Auch darauf möchte ich kurz eingehen. Ein Grund, warum sich die Überlebenszeitkurven überkreuzt haben, könnte der Einsatz weiterer nicht vorgesehener Therapien gewesen sein. Das heißt, ein Teil der Patienten erhielt, nachdem die Behandlung mit Dacogen[®] oder im Vergleichsarm beendet war, weitere Behandlungen mit aktiven Substanzen. Diese hatten natürlich einen Einfluss auf das Ergebnis. Insbesondere im Vergleichsarm wurden die Patienten unter anderem auch mit Dacogen[®] weiterbehandelt. Wenn diese weiteren Therapien aus der Analyse entfernt werden

oder die Patienten in einer anderen Analyse mit vermindertem Gewicht dargestellt werden, ergibt sich zum vorgesehenen Auswertungszeitpunkt 2009 ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Dacogen®. Diese Sensitivitätsanalyse war vorgeplant und findet sich auch im statistischen Analyseplan. Insofern ist sie bei der Interpretation der Daten zwingend zu berücksichtigen.

Jetzt noch einmal kurz zum Auswertungszeitpunkt 2010. Wie schon bereits erwähnt, wurde auf Anforderung der EMA das Gesamtüberleben zusätzlich noch einmal ein Jahr später ausgewertet. Das ist die Analyse 2010. Diese Auswertung wurde zwar erst nach dem Schließen der Datenbank geplant, allerdings handelte es sich lediglich um die Fortführung der Studie mit weiteren Todesfällen. Dadurch, dass wir weitere Todesfälle hatten, also mehr Events, hatten wir zu diesem Auswertungszeitpunkt auch eine höhere Power. Dies ist deshalb als zusätzliche Evidenz bei der Beurteilung des Endpunktes zu berücksichtigen und nicht als eine klassische datengetriebene Post-hoc-Analyse infrage zu stellen, bei der man im Nachhinein in die Datenbank geht und dann analysiert, ob es signifikante Effekte gab.

Abschließend möchte ich noch sagen, dass die EMA als zuständige Zulassungsbehörde diese Analysen anerkannt hat, insbesondere die Auswertung 2010, und in ihr positives Gesamturteil über Dacogen® einfließen ließ.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Zusammenfassend und abschließend lässt sich also sagen: In Bezug auf das Gesamtüberleben liegt lediglich eine statistisch signifikante Analyse vor, die auf Basis eines nicht angemessenen Testverfahrens zustande kam. Alle anderen Analysen, die zum Teil davor geplant waren, zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Aus der Zusammenschau der Analysen zum Zeitpunkt 2009 und 2010 ergibt sich also insgesamt ein sehr deutliches Bild für einen Überlebensvorteil von Dacogen®. Dieses Gesamtbild zu ignorieren wäre nicht angemessen, würde zu verzerrten Entscheidungen führen und auch dem Bedarf in der Praxis nicht gerecht werden. Die Gesamtschau rechtfertigt aus unserer Sicht in jedem Fall die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens.

Aus unserer Sicht wirft die Bewertung von Dacogen® vor allem zwei Fragen auf, über die wir gerne mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss bzw. dem Unterausschuss Arzneimittel diskutieren.

Erstens geht es um die Rolle der Remission. Remission ist ein zentraler und für die Patienten relevanter Parameter, insbesondere aufgrund der dadurch gegebenen Chance auf ein verlängertes Überleben. Wir sehen schon alleine auf Basis dieses Parameters einen beträchtlichen Zusatznutzen und würden natürlich gerne Ihre Sichtweise dazu erfahren.

Zweite Frage: Wie geht man mit einer Situation um, wie hier im Falle der Analyse des Overall Survival zum Zeitpunkt 2009, in der die vorgeplante Analyse aufgrund der erklärbaren Probleme nur einen Trend auf Vorteil liefert, während alle anderen Analysen ein klar positives Ergebnis im Sinne eines statistisch signifikanten Überlebensvorteils liefern?

Wir freuen uns auf die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Fleischmann. – Ich glaube, wir sollten uns zunächst auf folgende Diskussion konzentrieren: Wie gehen wir mit den unterschiedlichen Studien, mit der vorgeplanten 2009er- und – so wie Sie es jetzt vorgetragen

haben – der von Anfang an als zweiter Planung vorgesehenen 2010er-Studie, und den hier generierten Daten um? Wie sind die Daten, die dort gewonnen worden sind, zu bewerten?

Ich frage jetzt die Bänke und das IQWiG: Gibt es hierzu Fragen, Erörterungsbedarfe, Nachfragen? Wer möchte? Wer fängt an? – Bitte schön, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Sie sprachen eben vom Endpunkt Remission. Wenn ich mich richtig erinnere, sind in die Definition nur Labor- und ähnliche Parameter, aber nicht die von Ihnen angesprochenen patientenrelevanten Symptome eingegangen. Ist das so korrekt?

Herr Dr. Angermund (Janssen-Cilag): Die Remissionskriterien sind im Protokoll festgelegt. Bei der akuten myeloischen Leukämie handelt es sich also um morphologische Kriterien, das heißt im Wesentlichen um die Blastenzahl. Die patientenrelevanten Outcomes, zum Beispiel Fatigue und Nebenwirkungen, kommen in der AML-Definition der Remission nicht vor.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Darf ich das noch ergänzen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja klar, Sie dürfen.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Zur Definition der kompletten Remission gehörte auch die Transfusionsfreiheit. Das heißt, die Patienten mussten mindestens eine Woche transfusionsfrei sein, um überhaupt in die Gruppe „komplette Remission“ zu kommen. Wir haben festgestellt, dass die Patienten, die mit Dacogen® behandelt wurden, signifikant häufiger ein transfusionsfreies Intervall von acht Wochen hatten. Deswegen sehen wir das Erreichen der Remission als patientenrelevant an. Zusätzlich gibt es neue Arbeiten, die zeigen, dass das Erreichen einer Remission positiv mit einer Lebensverlängerung korreliert; das ist in der neueren Arbeit auch validiert worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Olberg, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Olberg: Ich habe eine Nachfrage zu Ihren Ausführungen zur Auswertung 2010. Sie sagten anfangs, dass diese Analyse auf Aufforderung durchgeführt worden ist. Sie haben ja als Technik eine Alpha Spending Funktion gewählt, was eine sehr flexible Methodik ist. Sie erlaubt, dass man nicht alle Analysen vorab erklären muss. Können Sie vielleicht noch einmal ganz kurz erläutern, inwiefern die Auswertung 2010 sozusagen abgesprochen war, auf Aufforderung erfolgt ist oder wirklich a priori, sage ich jetzt einmal, bei der Erstellung der Studienpläne geplant worden ist?

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Ja, das ist richtig. Es gab den Auswertungszeitpunkt Oktober 2009. Die Datenbank wurde im Mai 2010 geschlossen, und man hat im Mai 2010 eine Analyse zum Endpunkt 2009 durchgeführt. Man hat aber die zusätzlichen Todesfälle, die in der Zeit bis zum Schließen der Datenbank aufgetreten sind, auch ausgewertet. Man hat gesehen, dass man ein signifikantes Ergebnis bekommt. Darüber hat man mit dem CHMP diskutiert; man hat das dem CHMP vorgelegt und gesagt: Es sieht so aus, dass wir ein signifikantes Ergebnis bekommen, wenn wir weitere Todesfälle haben. Daraufhin hat das CHMP angefordert, dass man ein Jahr später, also im Oktober 2010, noch einmal eine Analyse macht, und man hat diese Analyse dann ab dem Zeitpunkt geplant. Es gab also einen neuen CRF, man hat die Daten kontrolliert erhoben, und es gab auch für den Auswertungszeitpunkt 2010 ein zusätzliches Amendment, das auch im statistischen Analyseplan vorhan-

den ist. Die zweite Auswertung ist also praktisch nach dem Öffnen der Datenbank geplant worden.

Zu Ihrer Frage zum Signifikanzniveau. Ursprünglich waren zwei Interimsanalysen geplant. Man hat dann die p-Werte nach der Alpha Spending Function of the O'Brien-Fleming Type, die Sie eben erwähnt hatten, adjustiert. Man hat dann für den eigentlich vorgesehenen Auswertungszeitpunkt ein Signifikanzlevel von 0,046 ermittelt. Jetzt kam ja eine weitere Analyse dazu. Man hatte kein Signifikanzniveau und hat gesagt: Okay, dann betrachten wir den ursprünglich geplanten Auswertungszeitpunkt als Interimsanalyse und berechnen nach der gleichen Methode dann, welches Signifikanzlevel wir zum Zeitpunkt 2010 hätten. Dieses Signifikanzniveau, errechnet über diese Methode, würde 0,039 betragen, und unser p-Wert für 2010 lag bei 0,037, also darunter. Ich hatte ja eingangs schon erwähnt, dass das ein Ergebnis ist, das mit dem Log-Rank-Test berechnet wurde, der aber möglicherweise nicht aussagekräftig ist, weil die Ereignisse nicht proportional zueinander sind. Wenn man in dieser Situation dann noch einmal den Wilcoxon-Test macht, dann bekommt man sogar einen p-Wert von 0,03. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Olberg? – Okay. Dann haben wir Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die Fragen, die ich danach hatte, wie das genau gelaufen ist, wurden jetzt eigentlich beantwortet. Sie haben also ein offizielles Amendment gemacht haben und auch einen statistischen Analyseplan, den Sie für multiples Testen korrigiert haben. Ist das richtig?

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Also, ich bin kein Statistiker. Das ist, glaube ich, nicht korrigiert für multiples Testen. Man hatte ja vorher festgelegt, dass man zwei Interimsanalysen machen möchte. Nachdem die Behörde eine weitere Analyse angefordert hatte, hat man gesagt: Okay, dann haben wir jetzt drei Interimsanalysen. Bei multiplem Testen würde man gucken, wie häufig man eigentlich testen will, und dann eben entsprechend das Signifikanzniveau nach unten bringen. Aber hier war es eben nicht multiples Testen, sondern es gab eine zusätzliche Interimsanalyse, und man hat die gleiche Methode, die man für die Adjustierung der Interimsanalysen genutzt hat, ein weiteres Mal genutzt, um an dieses Signifikanzniveau zu kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das für Sie okay, Frau Müller, oder möchten Sie noch einmal nachfragen?

Frau Dr. Müller: Ich kann es im Moment nicht ganz nachvollziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe es auch nicht so richtig verstanden.

Frau Dr. Müller: Es handelt sich also sozusagen um eine zusätzliche Interimsanalyse, die nicht geplant war. Die ursprünglich geplante Endanalyse wurde sozusagen – wie soll man sagen – umbewertet. Eine zusätzliche Analyse kam also auf jeden Fall dazu?

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Richtig, ja. Es ist eine zusätzliche Analyse und es ist letztendlich auch bei der EMA der Diskussionspunkt, welche Aussagekraft sie hat. Sie ist zwar zusätzlich dazugekommen, war aber, nachdem man entschieden hatte, sie kommt dazu, vorab wiederum geplant mit einem entsprechenden Amendment. Aber man hatte natürlich schon einmal in die Datenbank hineingeguckt.

Festzuhalten ist aber – das möchte ich an dieser Stelle noch einmal betonen –, dass auch das Ergebnis aus 2009 signifikant sein kann, wenn man da den Wilcoxon-Test anwendet. Das ist zusätzliche Evidenz zum Zeitpunkt 2010. Wir können aber auch zum Zeitpunkt der Auswertung von 2009 schon Signifikanz sehen, wenn man diesen Wilcoxon-Test anwendet oder auch weitere Tests.

Herr Dr. Angermund (Janssen-Cilag): Vielleicht ganz kurz: Dieses Amendment wurde, wie besprochen, mit der EMA/CHMP abgestimmt. Damit ist auch der statistische Analyseplan und auch das Amendment einschließlich des statistischen Teiles und auch die zugrundeliegende Alpha-Wert-Signifikanz zu erreichen. Das Signifikanzniveau ist mit der EMA/CHMP besprochen und von diesen genehmigt worden als akzeptabel in diesem Falle und wurde dann entsprechend in einem statistischen Analysisreport mit den entsprechenden formalen Bestandteilen umgesetzt. Das wurde dann den Behörden vorgelegt und von diesen dann auch, weil es im Rahmen auch mit den Behörden abgestimmt war – das ist von denen entsprechend auch eingefordert worden –, umgesetzt und auch von der EMA in deren Bewertung akzeptiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich habe jetzt Herrn Kulig, Herrn Carl und Herrn Wörmann. Herr Kulig, bitte.

Herr Dr. Kulig: Wir sammeln jetzt so langsam die Informationen. Trotzdem muss ich zum gleichen Punkt noch einmal nachhaken, weil es mir noch nicht ganz klar ist. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auch ein Schaubild eingebracht, in dem der zeitliche Verlauf zu sehen ist. Sie haben eben gesagt, die primäre Studienplanung, worauf auch die Fallzahlplanung basierte, war der Auswertungszeitpunkt 2009, weil dann die Zahl der Todesfälle erreicht wurde, für die die primäre Fallzahlplanung gemacht wurde. Wurden die dann auch 2009 ausgewertet? Sie sagten ja, die Datenbank war offen und wurde erst im Mai 2010 geschlossen. Hat man die dann länger laufen lassen, weil man da dachte, ja gut, vielleicht gibt es doch noch Ereignisse, die eventuell eine Signifikanz ermöglichen? Oder wurde wirklich 2009 geschlossen und dann noch einmal im Mai 2010? Das ist mir noch nicht klar. Und wann ist dann wirklich die 2010er-Analyse gelaufen? Wann ist da die Datenbank geschlossen worden? Noch einmal: Der zeitliche Ablauf – also Oktober 2009, Schaubild, Mai 2010, dann später noch einmal die Planung des Analyseplans – ist mir leider noch nicht so klar.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Oktober 2009 war der geplante Auswertungszeitpunkt. Das heißt aber nicht, dass ich dann in die Datenbank reingehe und sie öffne, sondern ich will zu diesem Zeitpunkt nur meine Ereignisse, also Todesfälle, auswerten. Geschlossen wurde die Datenbank erst im Mai 2010. Vorher hatte man also gar nicht die Möglichkeit, da hineinzugucken. Man hat das erst im Mai 2010 gemacht. Dann hat man ausgewertet zum Zeitpunkt 2009, so wie man sich das vorgenommen hatte. Aber jetzt war ja zwischen Oktober und Mai noch einmal ein halbes Jahr vergangen. Das heißt, wir hatten ja noch mehrere Ereignisse in dieser Datenbank. Man konnte jetzt sagen: Okay, wir gucken, was denn zum Zeitpunkt, wie es geplant war – 2009 – passiert ist. Und man hat gesehen: Es ist nicht signifikant. Weil aber in diesem halben Jahr noch weitere Patienten verstorben waren, hat man dann geguckt: Was würden wir denn kriegen, wenn Mai 2010 unser Auswertungszeitpunkt wäre? Das hat man sich auch angeguckt und hat gesehen, dass man einen p-Wert von 0,02 erreicht hatte. Das hat man der Behörde vorgelegt und hat gefragt, wie man damit umgehen soll. Und dann hat die Behörde gesagt: Okay, wenn das so ist, dann lassen

wir die Studie jetzt weiterlaufen, dann haben wir noch mehr Todesfälle. Wir erhöhen die Power und werten dann noch einmal zum Zeitpunkt 2010 aus.

Man ist also nicht 2009 in die Datenbank reingegangen. Deswegen ist auch die eine Sensitivitätsanalyse, die auch positiv ist – das kann man nur schwer verstehen –, erst nach diesem ursprünglichen Auswertungszeitpunkt festgelegt worden. Aber geöffnet hat man die Datenbank erst im Mai 2010. Als man das gesehen hat, hat man sie komplett wieder geschlossen und bis Oktober 2010 gewartet. Die Datenbank wurde dann im Dezember 2010 erneut geöffnet; und da hat man alle Analysen gemacht, und zwar jetzt für zwei Auswertungszeitpunkte.

Herr Dr. Angermund (Janssen-Cilag): Noch einmal vielleicht zur Verdeutlichung: Wir haben den Clinical Cut-off – so nennen wir das – im Oktober 2009; das heißt, wir haben die Ereignisse bis zum Oktober 2009 bewertet. Das bedeutet aber nicht, dass im Oktober 2009 in der Datenbank schon alle Seiten des Dokumentationsbogens vorliegen. Da sind noch Fragen – „queries“ – offen, die zu klären sind. Das heißt, es dauert immer eine ganze Weile, bis dann die Datensätze zum Clinical Cut-off im Oktober 2009 in der Datenbank komplett sind, sodass man die Datenbank schließen kann. Diese Datenbank wurde dann im Mai 2010 geschlossen, und in dieser Zwischenzeit sind natürlich noch weitere Todesfälle gemeldet worden. So kam das zustande.

Im ersten Clinical Cut-off mit der entsprechenden Auswertung sind also alle Daten von Patienten enthalten, die das Ereignis, das Event, bis zum Oktober 2009 hatten. Wegen Rücklauf der Dokumentationsbögen, Eintragungen in die Datenbank, Klärung der offenen Fragen ist diese Datenbank für diese Analyse im Mai 2010 geschlossen worden und die Auswertung für Oktober 2009 gemacht worden. Des Weiteren wurde dann ein neuer Clinical Cut-off gesetzt – für die zweite Auswertung –, und zwar auf Basis Mai 2010; und da hat es bis Oktober gebraucht, bis die CAF-Seiten da waren und die Datenbank wieder geschlossen worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Direkt dazu Herr Eyding, dann Herr Carl, Herr Wörmann, Frau Müller.

Herr Dr. Eyding: Jetzt bin ich auch ein bisschen verwirrt. Sie haben jetzt ja eigentlich zwei Interimsanalysen. Sie haben die vom Oktober 2009 und die vom Mai 2010. Diese müsste man ja eigentlich auch als Interimsanalyse begreifen. Ist dafür auch adjustiert worden, oder ist das nicht der Fall gewesen? Hat man nur eine genommen?

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Mai 2010 war keine offizielle Interimsanalyse. Das wüsste ich.

(Herrn Dr. Eyding: Sie haben die Daten!)

– Gut.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gut oder nicht gut.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Ich weiß nicht, ob dafür adjustiert wurde. Ich kenne eben nur die beiden vorgesehenen Interimsanalysen und den Zeitpunkt 2009 als weitere Analyse, sodass man drei Interimsanalysen hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Carl, bitte.

Herr Dr. Carl: Ich würde gerne von Ihnen noch einmal wissen, warum Sie uns heute die Änderungen eines statistischen Signifikanztestes mitteilen und auf welcher mathematischen Grundlage das passiert. Also: Warum ist der Wilcoxon-Test in diesem Fall eher in der Lage, die Null-Hypothese abzulehnen? Warum war der Log-Rank-Test in dem Fall der falsche Test? Und wie sind Sie darauf gekommen?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Wir sind eigentlich über den Artikel von Professor Bender zum Log-Rank-Test darauf gekommen. Den Wilcoxon-Test haben wir ja schon im Dossier erwähnt. Die Rationale dafür, den zu machen, bzw. was wir aus dem Artikel gelernt haben, ist, dass der Log-Rank-Test die späten Ereignisse höher gewichtet, also genau dort, wo es das Cross-over, die Überkreuzung der Lebenszeitkurven, gegeben hat, was möglicherweise auch durch weitere Therapien verursacht worden ist, die hauptsächlich im Vergleichsarm gegeben wurden. Wenn jetzt der Log-Rank-Test gerade zum Ende der Ereignisse die Signifikanz zu ermitteln versucht, dann versucht er, zwei Aussagen zu treffen: einmal eben, wo Dacogen® besser ist, und einmal, wo Dacogen® zum Schluss hin schlechter ist. Und das kann er eigentlich nicht, also hat er gar keine Aussagekraft. So habe ich das zumindest gelernt. Der Wilcoxon-Test gewichtet dagegen mehr in der Mitte oder weiter vorne. Da sind die Kurven deutlich auseinander. Deswegen nimmt der Wilcoxon-Test, wenn Sie so wollen, eigentlich eine Zensierung der Patienten bzw. eine Zensierung der weiteren Therapien, die gegeben wurden, vor.

Das Gleiche haben wir auch mit einer Modellierung gemacht. Da kommen wir auf ähnliche Ergebnisse. Hier haben wir praktisch Patienten in der Analyse ein anderes Gewicht gegeben, wenn die Wahrscheinlichkeit für eine weitere Therapie steigt. Wenn die ein niedrigeres Gewicht bekommen und andere Patienten ein höheres Gewicht, dann kriegen Sie genau das gleiche positive Ergebnis. Diese IPCW-Methode, mit der man eben solche Cross-over-Ereignisse modellieren kann, macht also nichts anderes als der Wilcoxon-Test. Das haben wir mit Statistikern diskutiert und eben auch in dem Artikel von Professor Bender nachgelesen, der auch schreibt, dass der Log-Rank-Test in dieser Situation eigentlich keine Aussagekraft hat. Die Aussagekraft oder das Ergebnis zum 2009er-Zeitpunkt hängt eigentlich nur davon ab, wie der statistische Test gewichtet. Wir haben mit anderen Statistikern gesprochen, und die haben gesagt: Ja, dann guckt doch einmal, wenn ihr weitere Tests macht, ob die auch alle positiv sind. – Wir haben dann für die Statistiker auch noch Tests nach Tarone, Peto, modified-Peto und Fleming gemacht; all diese sind zum Zeitpunkt 2009 positiv. Das haben wir zwar im Dossier nicht erwähnt, aber im Anhang zum Modul 5 sind all diese Tests zu finden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Carl, sofort dazu.

Herr Dr. Carl: Ich habe dazu eine Zusatzfrage an das IQWiG. Können Ihre Spezialisten für die Statistik diese Erklärungen fachlich unterstützen?

Herr Dr. Gerber-Grote: Wir haben beim IQWiG nur den Kostenteil und den Epidemiologieteil gemacht. Wir können das natürlich als Frage noch einmal mitnehmen. Aber wir sind ja heute nicht offiziell zum Nutzteile hier. Den haben wir nicht bewertet und nicht gelesen. Deswegen werden wir uns da heute eines Kommentars enthalten müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist auch korrekt so, weil das Fragestellungen sind, die wir intern im Unterausschuss diskutieren müssen, sollen und werden. – Wir gehen jetzt weiter. Herr Professor Wörmann, Frau Müller, Herr Bartmann. Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann: Ich habe ein bisschen Sorge, dass wir hier in einem patientenfreien Raum diskutieren. Ich bin von der DGHO, aber ich habe über mehrere Jahre eine der großen deutschen AML-Studien betreut mit über 3.000 Patienten und war dort für die älteren Patienten zuständig. Das mittlere Alter für AML in Deutschland ist zurzeit 70 Jahre. Das heißt, mehr als die Hälfte der Patienten ist grundsätzlich für diese Art von Therapie qualifiziert. Die Diskussion, die wir haben, ist im Moment eigentlich nicht hauptsächlich, ob Decitabin ein gutes Präparat ist, sondern ob es einen kurativen Anspruch bei den Patienten gibt. Für diejenigen, bei denen das nicht so ist, ist Decitabin eine der Optionen.

Ich glaube – Sie dürfen das auch zitieren –, wenn nur die Überlebenszeit verlängert würde, wäre ich nicht sicher, ob ich dem Präparat einen Nutzen zusprechen würde. Zwei Monate Verlängerung würden mir nicht reichen. Es muss bei diesen Patienten um mehr und andere Dinge wie Lebensqualität gehen. Es handelt sich um akute Leukämie. Da kommen keine Patienten zum Arzt mit einem Knoten oder so. Vielmehr haben sie eine Sepsis oder eine schwere Entzündung oder eine Anämie und brauchen Bluttransfusionen oder bluten. Zur Diskussion kommt also hinzu: Kann ich noch eine lebensqualitätsbewertete Zeit herausholen, oder ist das bei den Patienten nicht mehr drin? Decitabin würden wir deswegen dort positionieren, weil die Möglichkeit besteht, eine Remission zu haben. Ich sehe auch, dass das, was wir bei einer Remission erleben, wenn einer also keine Bluttransfusion mehr braucht, keine Sepsis mehr hat und nicht blutet, in der Studie nicht gut abgebildet ist. Das ist manchmal auch nicht einfach, einen 80- oder 85-Jährigen, wenn Sie ihm solch ein Präparat geben, am Anfang einen Lebensqualitätsbogen ausfüllen zu lassen, um dann sehen zu können, ob es ihm wirklich besser geht.

Klinisch ist Remission ein hoher Wert für diese Leute. Ich glaube, die Position von Decitabin ist, dass das Medikament es schafft, bei einem Teil der Patienten Remissionen zu erzielen, also ein progressionsfreies Überleben, bei dem dann die Symptome nicht mehr auftreten. Wenn dann auch noch mit irgendeiner statistischen Methode eine signifikant höhere Überlebenszeit gemessen wird, ist das ein Plus. Das würde mir aber als einzelner Zusatznutzen nicht reichen. Ich würde mich dagegen wehren, hier nur über Überlebenszeit und nur über Statistik zu reden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. Damit keine Missverständnisse aufkommen: Wir werden nicht nur über die Frage der Überlebenszeit reden. Diese 2,7 oder 2,3 oder 2,2 Monate sind nicht das alleinige Kriterium. Aber der pharmazeutische Unternehmer hat angeführt, dass allein hieraus – insofern sehe ich da einen kleinen Widerspruch – ein beträchtlicher Vorteil und ein beträchtlicher Zusatznutzen zu generieren sind. Hierbei spielen noch eine Reihe von anderen Komponenten, die Sie ansprechen, eine Rolle: Wie ist die Compliance des Patienten? Welche Symptome hat er in Zukunft?

Wir sind jetzt zunächst beim Abschichten des ersten Teils. Wir diskutieren deshalb auch nicht im patientenfreien Raum, sondern wir sind jetzt bei Statistiken und Wahrscheinlichkeitsrechnung, um dann im zweiten Schritt zu folgenden Fragen zu kommen: Welche Auswirkungen hat die Gabe dieses Wirkstoffs auf den Zustand des Patienten? Mit welchen Nebenwirkungen ist dies verbunden? Welche Vorteile treten auf? Beides muss getrennt betrachtet

werden, weil wir es auch nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung getrennt klassifizieren und bewerten. Ich nehme aber mit Interesse zur Kenntnis, dass Sie als doch sehr profunder Kenner der Materie sagen, dass allein die Verlängerung des Überlebens, egal ob es um 2 oder 2,7 Monate geht, für sich genommen kein glücklich machendes Faktum ist – ich formuliere es jetzt einfach einmal um –, sondern dass andere wesentliche Parameter, die die Situation des Patienten und seine Allgemeinbefindlichkeit während des Überlebens verbessern, hinzutreten müssen.

Wir gehen jetzt in der Rednerliste weiter. Frau Müller, Herr Bartmann, Herr Eyding, Frau Teupen.

Frau Dr. Müller: Herzlichen Dank für Ihre Ausführungen. Sie haben recht. Allein ein Überlebensvorteil, auch wenn es Overall Survival ist, ohne Betrachtung des Gesamtbildes kann noch nicht zu einem Urteil führen. Trotzdem ist es für uns wichtig, zu wissen, wo wir dabei stehen. Darüber zu diskutieren, wie wir das einordnen, ist ebenfalls ganz wichtig.

Dazu, wo wir beim Survival stehen, hätte ich noch eine letzte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – ich fasse mich kurz –, um das noch einmal klarzumachen; denn es ging aus meiner Sicht etwas durcheinander. Zu welchen Zeitpunkten gab es einen Data Cut-off? Welcher davon war geplant? Stichwort Database Lock: Wann war der erste Database Lock? Das hatten Sie, glaube ich, schon gesagt: im Mai 2010. Sie haben dann – so habe ich es verstanden – zwei Analysen gemacht. Die erste Analyse war eine geplante, die später in eine nicht geplante Interimsanalyse umgedeutet wurde, und die zweite war eine sowieso nicht geplante Interimsanalyse. Das war sozusagen ein Database Lock, aber zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten des Data Cut-off. Ist das richtig? Könnten Sie das noch einmal darstellen? Wie ging es dann weiter? Wie oft wurde die Datenbank entlocked, und zu welchen Zeitpunkten gab es einen Data Cut-off? Die Frage ist also: Bis zu welchem Zeitpunkt gucke ich mir die Daten an? Welche Zeitpunkte haben Sie für die verschiedenen Analysen gewählt? Das ist mir immer noch nicht ganz klar. Vielleicht könnten Sie ganz kurz etwas dazu sagen.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Der erste Database Lock – das haben wir auch im Zeitstrahl in der Stellungnahme abgebildet – war am 5. Mai 2010. Vorgesehener Auswertungszeitpunkt war der 28. Oktober 2009. Für diesen Zeitpunkt wurde analysiert. Weil es zu dem Zeitpunkt weitere Todesfälle gab, wurde dann noch einmal auch zu dem Zeitpunkt analysiert. Dann wurde wieder verschlossen; der nächste Database Lock war im Dezember 2010. Man hat dann noch einmal für Oktober 2010 analysiert. Es gab also zwei Database Locks, im Mai 2010 und Dezember 2010, und zwei Auswertungszeitpunkte.

(Frau Dr. Müller: Zwei oder drei?)

- Es müssten drei sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Streiche zwei, setze drei. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich ziehe meine Frage zurück.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Frage zum Überleben. Es tut mir leid, aber ich muss noch einmal darauf zurückkommen. Bei meiner Frage geht es um die regionalen Differen-

zen, die man gesehen hat. Man könnte jetzt ketzerisch sein und sagen: Wir haben mehr Todesfälle unter Behandlung mit Decitabin, wir haben mehr SUE, wir haben mehr Infektionen. Wir haben in Westeuropa, wo wir eine bessere Begleitbehandlung haben und wo mehr Patienten mit hypomethylierenden Substanzen im Vergleichsarm behandelt worden sind, keinen Überlebensvorteil. Wäre es nicht eigentlich die angemessene Strategie, nicht Decitabin zu geben, sondern nur dann, wenn man den Anlass sieht, auf Decitabin oder eine andere hypomethylierende Substanz zu wechseln, wenn also die Response verloren geht oder andere Gründe dafür sprechen, das Therapieregime zu wechseln? Denn eigentlich sieht man keinen Vorteil, sondern eher Nachteile bei den Aspekten, die Herr Wörmann zu Recht angesprochen hat, nämlich mehr SUE, mehr Todesfälle unter der Behandlung und mehr Infektionen bei Patienten unter Decitabin. Diese regionalen Differenzen finde ich interessant, weil es ja auch Erklärungen dafür gibt, wie die regionalen Differenzen zustande gekommen sind.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Wenn Sie mehr Todesfälle, mehr SUE ansprechen, dann muss man sagen, dass das nicht signifikant ist, wenn man das wirklich direkt mit Cytarabin vergleicht und wenn man die längere Behandlungszeit berücksichtigt; für Dacogen[®] waren es ja 4 Zyklen vs. 2 Zyklen im Vergleichsarm. Wenn man das mitberücksichtigt, dann ist die Todesrate im Dacogen[®]-Arm niedriger; das gilt auch für die SUE. Im Vergleich zum Cytarabin gibt es keinen signifikanten Unterschied, und auch expositionszeitadjustiert gibt es keinen Nachteil. Die EMA hat ja im EPAR geschrieben, dass das Adverse Event Profile ausgeglichen ist.

Wenn Sie jetzt die Vorteile im TC-Arm für Westeuropa ansprechen, dann muss man sagen, dass dort überproportional viele Patienten im TC-Arm weitere Behandlung bekommen haben. Es waren 35 Patienten, und davon haben 50 Prozent noch eine Folgebehandlung bekommen, von der sie anscheinend profitiert haben. Wir haben auch überproportional viele Patienten mit einem sehr guten ECOG-Status, ECOG 0, gehabt. Auch das ist eher ein Vorteil für Cytarabin gewesen; denn bei diesen Patienten wirkte Cytarabin noch sehr gut. Dadurch sind die Ergebnisse für Westeuropa zustande gekommen.

Herr Dr. Angermund (Janssen-Cilag): Ich darf dazu ergänzen. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Westeuropa im TC-Arm ist deutlich besser im Verlauf als in Osteuropa, in Nordamerika und in Asien. Wenn Sie zustimmen, dass dieser Effekt – wir spekulieren nur; wir wissen natürlich nicht, was diesen Effekt bewirkt hat; wir nehmen es hypothetisch an – durch die Sekundärtherapie mit hypomethylierenden Substanzen zustande gekommen ist, dann hat dies zu einem bestimmten Zeitpunkt, wie Sie sagten, zum Beispiel im Progress, stattgefunden. In den ersten drei Monaten haben wir hier einen Abfall von 5, 10, 20 Prozent der Patienten; diese sind in den ersten zwei, drei Monaten gestorben. Für diese Patienten würde die Sekundärtherapie natürlich nicht in Betracht kommen, sodass man dann eigentlich schließen müsste: Wenn das Decitabin verantwortlich ist, wenn die sekundären hypomethylierenden Substanzen verantwortlich sind für die Überlebenszeitverlängerung, dann würden die Patienten, die es am Anfang bekommen haben, davon nicht profitieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Die erste Frage hat sich schon fast erledigt; Sie sprachen ja von den Kaplan-Meier-Kurven. Diese werden Sie ja auch zur Proportionalitätsannahme, zum Ausschließen des Testes gemacht haben.

Ich habe noch eine andere Anmerkung, weil der Patientenvertretung Lebensqualität immer sehr wichtig ist. Sie haben ja auch den QLQ-C30 auf die Lebensqualität erhoben. Er ist ja nicht signifikant, auch wenn es natürlich eine offene Studie ist. Ich habe nun eine Frage zu der Fatigue-Subskala. Ich weiß es nicht genau, ich kenne sie nicht so detailliert, aber eigentlich gibt es ja drei Domänen in dem Fragebogen, die validiert sind. Wie gehen Sie mit den einzelnen Fatigue-Subskalen um? Vielleicht könnten Sie kurz etwas dazu sagen.

Herr Dr. Angermund (Janssen-Cilag): Die Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu messen ist eine recht komplexe Angelegenheit, weil es dafür keinen EORTC-Subscore oder -Summenscore gibt, er vielmehr aus einzelnen verschiedenen Domänen innerhalb dieser 30 Fragen besteht. Die verschiedenen Domänen können Sie unterschiedlich zählen. Einige sind symptom-basiert, zum Beispiel Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Appetit, Magen-Darm-Problematik, andere sind nicht symptomorientiert, zum Beispiel Fatigue. Diese Domänen an sich sind auch validiert. Für die Fatigue sind die Fragen 10, 12 und 18 des EORTC-Fragebogens relevant. Es sind also insgesamt drei von diesen 30 Fragen. Es gibt andere Domänen. Zum Beispiel ist die globale Quality of Life unterschiedlich davon zu sehen. Das sind zwei andere Fragen, nämlich die Fragen 29 und 30 des EORTC-Fragebogens. Darüber hinaus gibt es noch weitere Domänen, zum Beispiel die soziale Situation, die finanzielle Situation des Patienten und, wie auch schon erwähnt, die Symptomatik.

Die Analyse des Ganzen ist sehr komplex. Nehmen wir einmal als Beispiel einen 75-jährigen AML-Patienten; diese Altersgruppe wurde von Herrn Wörmann auch schon angesprochen. Er ist wahrscheinlich Rentner. Nehmen wir einmal an, dass er verheiratet ist, ein Kind oder ein Enkelkind hat. Nun bekommt er eine akute myeloische Leukämie und leidet an den Symptomen Infektion, Anämie mit dem Fatigue-Syndrom. Die AML-Patienten, die zur stationären Aufnahme kommen, sind in der Regel schwerkranke Patienten. Betrachten wir jetzt einmal nur die Lebensqualität dieses Patienten. Er hat einerseits eine Fatigue. Ist das die gesamte Einschränkung der Lebensqualität, die dieser Patient hat? Mit Sicherheit nicht. Vielleicht hat er darüber hinaus Sorgen, dass seine Ehefrau, wenn er diese Erkrankung nicht überlebt, eventuell mit der Rente in finanzielle Schwierigkeiten kommt; das kann ihm schon Sorge machen. Das heißt, die finanzielle Dimension ist wichtig. Es könnte sein, dass er im sozialen Umfeld etwas isoliert wird. Das heißt, es gibt eine soziale Dimension, die bei der Gesamtlebensqualität ebenfalls eine Rolle spielt. Es gibt zum Beispiel die Rollenfunktion. Welche Rolle im Leben spielt dieser individuelle Patient? Nehmen wir auch hier ein Beispiel: Vor seiner AML kam er mit seinen 75 Jahren relativ gut zurecht und ist vielleicht mit seinem Enkelkind zum Fußballplatz gegangen. Das war für ihn die Rolle des Großvaters, die er jetzt mit der Erkrankung nicht mehr wahrnehmen kann. Führt das bei diesem Patienten auch zu einer Einschränkung der Lebensqualität? Dies wird dann in dem Rollenfunktionsscore, also einem Subscore des Lebensqualitätsfragebogens, abgebildet.

Kommt dieser Patient nun in eine komplette Remission, dann kann sich zum Beispiel durch die Transfusionseinheit die Fatigue-Symptomatik deutlich bessern. Viele andere Aspekte könnten dann ebenfalls besser werden, zum Beispiel die Rollenfunktion. Andere Dimensionen könnten sich dadurch auch verschlechtern, zum Beispiel könnte er mehr darüber nachdenken, wann er ein Rezidiv bekommt, und darüber, dass er sterben könnte. Auch könnte dann die finanzielle Dimension für diesen Patienten höhere Relevanz haben.

Das Problem bei unseren Auswertungen ist folgendes: Wir haben uns in der Auswertung auf zwei Kernfragen fokussiert. Das ist zum einen die Overall Quality of Life, also die Frage, wie

die Lebensqualität im Ganzen ist, und das ist zum anderen die Fatigue, weil sie beispielsweise mit Anämie klinisch sehr eng korreliert. Das Problem, das wir bei dieser Auswertung haben – hier müssen wir in unserer Studiendurchführung besser werden –, liegt bei der Compliance. Wir haben Missing Values in einer Größenordnung von über 30 Prozent. Das bedeutet: Wir hätten es gerne ausgewertet, aber leider ist die Auswertung zu unsicher. In diesen Punkten hat unsere Auswertung keine signifikanten Ergebnisse gebracht. Aber, wie gesagt, wir haben Missing Values von über 30 Prozent. Wir sagen: Normalerweise ist unser Cut-off bei der Lebensqualitätsanalyse. Da müssen wir eine Compliance von mindestens 80 Prozent haben. Wir gehen teilweise mit unter 60 Prozent in diese Analysen, und das ist schwierig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Angermund. – Frau Olberg.

Frau Olberg: Ich habe jetzt noch eine Rückfrage, und zwar zur Auswahl der Domänen. Sie haben ja eben erläutert, dass Sie zwei Domänen sozusagen herausgepickt haben: Overall Quality of Life und Fatigue. Könnten Sie noch einmal kurz erläutern, wieso Sie keine anderen Domänen als Endpunkt definiert haben. Beispielsweise – das haben Sie ja eben erwähnt – wird dort auch der Schmerz abgefragt, oder es geht um Rollenfunktionen. Es geht also quasi darum, wie die Auswahl zustande gekommen ist und welche Fragen das genau betrifft. Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage betrifft nicht die Lebensqualität, sondern ist ganz allgemein gemeint. Eben habe ich aufgeschnappt, dass die Patientenpopulation in der Studie einen recht guten allgemeinen Zustand hat. Sie haben circa 75 Prozent der Patienten in der Studie, die den ECOG 0 und 1 abdecken. Gleichzeitig wären 6 Prozent der Patienten in der Studie noch für eine Standard-Induktionstherapie infrage gekommen. Jetzt lautet Ihr Indikationsgebiet aber: für die keine Standard-Induktionstherapie infrage kommt. Wie schätzen Sie das ein? Haben diese Patienten, die wahrscheinlich intensiver therapiert worden wären, weil sie die Therapie noch bekommen hätten, einen Einfluss auf die Ergebnisse? Warum haben Sie sozusagen den Ausschluss einer Standard-Induktionstherapie nicht als Kriterium definiert? - Dazu würde ich gerne noch einmal um Erläuterung bitten.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag): Bei Quality of Life sind alle zehn Domänen ausgewertet worden. Die Ergebnisse finden sich über alle Zyklen. Die Ergebnisse finden sich auch im Clinical Study Report. Es sind aber nur die beiden, Fatigue und Global Quality of Life, wie Herr Angermund schon ausführte – Fatigue mit drei Fragen und Global Quality mit zwei Fragen – vorher im statistischen Analyseplan festgelegt worden; da wollte man die Veränderung von Baseline zu Zyklus 3 ermitteln. Aber ausgewertet ist alles.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich danke Frau Olberg noch einmal für die Konkretisierung meiner Frage. Das hatte ich eigentlich auch so gemeint.

Noch ein Hinweis: Die Patientenvertretung bevorzugt eigentlich den Begriff „Adherence“ anstelle von Compliance. Darauf wollte ich noch einmal hinweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Olberg erinnert an die Beantwortung der zweiten Frage.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Ich hatte eben gesagt, dass es gute Risiken gab, aber damit meinte ich nicht „in der Studie“, sondern „für Westeuropa“. Dort gab es überproportional gute Risiken. In der Studie selber war eine Hochrisikogruppe. Dort hatten 36 Prozent eine Hochrisiko-Zytogenetik, 26 Prozent einen ECOG-2-Status und 35 Prozent eine schwer zu behandelnde sekundäre AML als Folge einer Vorerkrankung wie MDS oder ausgelöst durch Chemotherapie etc. Die Population selber war schon eine Hochrisikogruppe. Nur in Westeuropa gab es überproportional viele gute Risiken, wovon dann überproportional der Vergleichsarm profitiert hat. Deswegen sehen wir dort ja keine eindeutigen Ergebnisse.

Dann zu Ihrer Frage der intensiven Chemotherapie: Das ist richtig. Wir haben im Nachhinein die ECOG-Kriterien angewendet und sind auf 6 Prozent Patienten gekommen, die eine intensive Chemotherapie hätten erhalten können. Wir haben diese dann von der Auswertung ausgeschlossen, haben aber die gleichen Effektstärken bekommen. Die Effektstärken waren 5 Monate Überleben im Vergleichsarm und 7,7 im Dacogen[®]-Arm, also zusätzlich 2,7; wenn man noch die für intensive Chemotherapie geeigneten Patienten herausrechnet, dann erhält man 4,8 zu 7,5. Auf der anderen Seite haben die Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet waren, in der Tat länger gelebt, aber hier haben die Patienten im Dacogen[®]-Arm genauso davon profitiert wie die nicht für eine intensive Chemotherapie geeigneten Patienten. Dort war der Unterschied 6,8 Monate zu 12 Monate. Auf der anderen Seite: Wenn die Patienten wirklich noch eine intensive Chemotherapie bekommen haben – das waren immerhin 10 Prozent pro Arm –, dann gab es eine sehr hohe Anfangsmortalität von 18,9 Prozent. Normalerweise liegt die Anfangsmortalität bei hypomethylierenden Substanzen niedriger; bei uns lag sie nur bei 9 Prozent. Das heißt, wenn Sie wirklich eine intensive Chemotherapie geben, dann erkaufen Sie das auch durch eine höhere Anfangsmortalität. In der Folge haben die Patienten, die eine bekommen haben, dann aber nicht gelebt. Das waren dann im Vergleichsarm 3 Monate und im Dacogen[®]-Arm 3,4 Monate.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Olberg, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Olberg: Sie hatten eben erwähnt, Sie haben die Patienten herausgerechnet. Jetzt die Frage: Sind die Patienten zu den vorliegenden Auswertungen 2009/2010 herausgerechnet gewesen?

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): Nein, da sind sie mit drin. Es gibt diese zensierten Analysen; das ist richtig. Es gibt zum Zeitpunkt 2009 und 2010 zensierte Analysen, aber nicht dort, wo die für intensive Chemotherapie Geeigneten herausgerechnet wurden, sondern es wurden diejenigen herausgerechnet, die noch weitere Therapien bekommen haben, oder dann noch einmal speziell diejenigen, die nur hypomethylierende Substanzen erhalten haben.

Es gibt also zu zwei Auswertungszeitpunkten jeweils drei Analysen: einmal ohne Zensierung und zweimal mit Zensierung. Und von diesen sechs Analysen ist eigentlich nur die erste nicht signifikant gewesen mit Log-Rank. Alle anderen Analysen sind signifikant; und die erste ist auch mit Wilcoxon signifikant.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung von Frau Günther und eine von Herrn Eyding. Dann würde ich vorschlagen, dass Sie als pharmazeutischer Unternehmer noch kurz bei einer der Beantwortungen anreißen, was es aus Ihrer Sicht für Probleme bei der Zielpopulation – also IQWiG: Zahlen zu niedrig angenom-

men – gibt. Dann würde ich gerne noch kurz auf die Dinge, die Herr Wörmann vorgetragen hat, auf die Dinge, die der Mitbewerber vorgetragen hat, und auf das, was vfa vorgetragen hat, eingehen. Ich glaube nämlich, wir drehen uns jetzt so ein bisschen im Kreis. Wir können noch bis heute Nachmittag um 15 Uhr Exegese betreiben, ohne dass am Ende eine weitergehende Klarheit kommt. – Also, Frau Günther und dann Herr Eydung.

Frau Günther: Ich habe in der Tat eine Frage zur Zielpopulation. Sie haben ja in der Stellungnahme die Zielpopulation deutlich nach oben korrigiert, auch unter der Annahme, dass jetzt nicht mehr 73 Prozent, sondern nur noch 49,5 Prozent für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen. Deswegen kommen jetzt deutlich mehr Patienten für Decitabin infrage. Wie lässt sich das erklären, dass der Anteil der Patienten auf einmal viel niedriger geworden ist? Wie definiert sich denn „für eine Standardtherapie nicht mehr infrage kommen“, und warum sind das jetzt offenbar andere Kriterien als vorher, da das ja um ein Drittel gesunken zu sein scheint?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Ich habe noch einen Kommentar zu den Patientenzahlen, die wir in der Stellungnahme angegeben haben. Wir hatten in unserem Dossier eine Zielpopulation von jährlich 598 Patienten geschlussfolgert auf Basis dieser Quote von 73 Prozent. Wenn ich den IQWiG-Bericht richtig verstehe, war das so weit in Ordnung bis auf die Unsicherheit, die bei diesen 73 Prozent herrschte. Deshalb wurde sozusagen ein Range um diesen Wert herumgelegt, sodass sich die Zahl dann auf 306 bis 781 Patienten beläuft.

Wir hatten jetzt in unserer Stellungnahme lediglich noch einmal auf einige frühe Auswertungen aus dem Register hingewiesen, die darauf hindeuten – wobei da natürlich sehr viele verschiedenste Einflüsse reinspielen können; das Medikament ist ja erst seit kurzem im Markt, und es war auch die Weihnachtszeit dazwischen –, dass sich möglicherweise diese 73 Prozent verändern. Damit deutet sich eine Tendenz an, dass diese 781, der obere Wert, der im IQWiG-Bericht genannt wird, noch einmal überschritten werden könnten. Ob das wirklich so ist, das wissen wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Das muss sich, glaube ich, durch weitere Analysen bestätigen. Aber das war einfach für uns aus Sicht dieser Analyse aus dem Register wichtig, dass wir hier darauf hinweisen: Möglicherweise wird dieser obere Wert von 781 noch einmal überschritten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Günther?

Frau Günther: Noch eine kurze Nachfrage: Mir ging es noch um „für eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommen“. Wenn man dafür vorher infrage gekommen ist, warum ist jetzt, wo es Decitabin gibt, auf einmal die Situation, dass man dafür nicht mehr infrage kommt? Welche Kriterien sprechen also dafür, dass man für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommt?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, wir müssen zuerst den pharmazeutischen Unternehmer lassen, und dann dürfen Sie.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Selbstverständlich!)

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag): In der Tat sehen wir, was die intensive Chemotherapie angeht, einen Rückgang von 10 Prozentpunkten, von 60 auf 49 Prozent. Wir können auch nur spekulieren, warum das so ist. Wir haben das mit dem Autor der Studie auch

diskutiert, warum er glaubt, dass das jetzt zurückgegangen ist. Er hatte das vorher auch so ein bisschen angekündigt. Deswegen haben wir eben noch eine weitere Analyse gemacht und geguckt, ob das in der Tat so eintritt. Er hat gesagt, dass aufgrund zu wenig zugelassener Medikamente die Patienten vielleicht doch zu häufig intensive Chemotherapien bekommen und dass sich das möglicherweise jetzt verändert.

Ich hatte ja schon gesagt: Einen kurativen Ansatz über eine intensive Chemotherapie erkaufte man sich gerade bei Älteren immer über eine hohe Mortalität. Es ist sicherlich immer eine Abwägungssache, auch des Arztes, zu entscheiden: Mache ich eine intensive Chemotherapie oder nicht? Das Risiko – das haben wir ja in der Studie gesehen, und ich habe es auch gerade gesagt – von Patienten, die eine intensive Chemotherapie bekommen haben, innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben, liegt bei 20 Prozent. Der Arzt muss ständig abwägen, ob er dieses Risiko eingeht. Vor dem Hintergrund weiterer zugelassener Medikamente nimmt er wahrscheinlich eine andere Risikoabwägung vor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzend, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da muss ich widersprechen. Entscheiden tut immer der Patient. Vielleicht sollte Herr Rambach die Frage beantworten, ob das so ist. Die Situation ist: Patienten werden aufgeklärt, welche Möglichkeiten sie haben. In der Vergangenheit war die Alternative: entweder intensive Chemotherapie oder Abwarten. Das ist für Patienten schwer aushaltbar. In dem Moment, wo ein ambulant applizierbares Medikament da ist, entscheiden sich mehr Patienten für eine ambulante Version, wenn die Endergebnisse einigermaßen identisch sind. Insofern hat eine ambulant zu gebende Therapie durchaus einen Vorteil für Patienten.

Dazu kommt als Zweites: Wir lernen zunehmend, welche älteren Patienten nicht von einer intensiven Therapie profitieren. Das ist ein Lerneffekt der letzten fünf bis sieben Jahre, der sich bei den Ärzten zunehmend durchsetzt. Deswegen auch mehr die Beratung, Patienten nicht mehr intensiv zu behandeln, wenn wir keine besseren Medikamente haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Jetzt haben wir noch Herrn Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine kurze Frage an Herrn Wörmann. Ich hadere immer noch ein bisschen mit den Westeuropa-Daten. ECOG 0 ist jetzt als eine Erklärung angeboten worden. Sind denn ECOG-0-Patienten diejenigen, die in der Praxis mit der Erkrankung am ehesten in Westeuropa auftauchen, das heißt, sind die Daten anwendbar, so wie sie sind, oder ist es eher nicht so? Kommen die eher in einem schlechteren Zustand?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch ich hadere mit den Westeuropa-Daten. Ich habe auch in unserer Stellungnahme gesagt: Wir sind nicht sicher, wie weit die Studie wirklich auf Deutschland komplett übertragbar ist. ECOG-0-Patienten mit einer AML habe ich lange nicht mehr gesehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es jetzt noch weitere unmittelbare Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer? Ansonsten würden wir das, was Herr Wörmann für die DGHO vorgetragen hat, und das, was der zweite pharmazeutische Unternehmer und der vfa in ihren Stellungnahmen vorgetragen haben, jetzt noch kurz durchgehen. Ich

würde vorschlagen, wir fangen mit Herrn Wörmann an. – Herr Bartmann, Sie hatten sich noch gemeldet. Entschuldigung.

Herr Dr. Bartmann: Ich hätte noch eine Frage an Herrn Wörmann. Ich komme dabei noch einmal auf diese Studie zurück. Das Cytarabin wurde ja in einer bestimmten Dosierung gegeben. Ich wollte, weil das auch erwähnt wurde, nachfragen, inwieweit die Gabe von 20 mg der Praxis entspricht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt 20 oder 40 mg. Es gibt eine randomisierte Studie zu Cytarabin gegen Hydroxyharnstoff, aber keine zu den Dosierungen. Viele Ärzte, die Patienten in einem etwas besseren Zustand haben, neigen dazu, 40 mg/m² zu geben. Das Risiko, wenn man in dieser Studie 40 statt 20 gibt, ist allerdings, dass die Rate unerwünschter Ereignisse unter 40 mg höher ist als unter 20 mg. Insofern ist es ein bisschen Kaffeesatzleserei, weil wir die Studie nicht haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Damit sind, glaube ich, auch schon zwei Punkte angesprochen, die Sie in Ihrer Stellungnahme für die DGHO erwähnt hatten. Zum einen war die ECOG-0-Studie angesprochen worden. Sie hatten sich zur Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Versorgungssituation in Deutschland eingelassen. Sie hatten angesprochen, dass es hier Unterschiede bei der Prognose geben könnte. Dann – eben hatten wir es auch schon kurz angerissen – hatten Sie auch Anmerkungen zur Häufigkeit der Erkrankungen gemacht und die strenge Altersbegrenzung von 60 und älter aus ärztlicher Sicht infrage gestellt. Sie hatten sich auch zur Stellung von Decitabin im Versorgungsgeschehen insgesamt eingelassen. Sie haben eben wiederholt, dass es zur Behandlung von MDS- und AML-Patienten wirksam ist und dass die Ergebnisse bei AML und MDS vergleichbar sind, dass es zu einer Verbesserung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit kommt. Sie hatten sich zur Dosierung eingelassen und hatten eben auch gesagt, dass höhere Dosierungen höhere Remissionsraten, aber auch höhere Toxizität zur Folge haben. Dies ist relativ logisch; das ist selbst für mich als Jurist eindeutig nachvollziehbar, ohne vorher noch ein medizinisches Proseminar besucht zu haben.

Ich frage jetzt die Bänke: Gibt es zu dem, was Herr Professor Wörmann in seiner schriftlichen Stellungnahme vorgetragen hat, ergänzende Fragen über das hinaus, was hier schon beantwortet worden ist? Ich glaube, wir sind hier auf alle Punkte eingegangen. – Das ist nicht der Fall. Herr Wörmann, möchten Sie noch ergänzend etwas vortragen?

(Herr Prof. Dr. Wörmann verneint)

Dann haben wir die Stellungnahme von Celgene. Celgene übt Kritik an den Aussagen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei geht es zum einen um die Wertung, Decitabin sei weitaus potenter als Azacitidin als erste zugelassene Therapieoption, zum anderen werden die Unterschiedlichkeiten bei den Kosten herausgearbeitet. Ich frage die Bänke – wir haben das ja alles gelesen –: Gibt es dazu Fragen? – Das ist nicht der Fall. Möchten Sie ergänzend noch etwas vortragen? Sie haben es ja schriftlich vorgetragen. Ich glaube, das, was Sie schreiben, ist nachvollziehbar, und es wird von uns auch überprüft werden.

Dann frage ich den vfa: Gibt es aus Ihrer Sicht noch etwas, das vorzutragen wäre? Sie hatten ja wie üblich gemeinhin kritisiert, dass wir im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs im Dossier, das von der Geschäftsstelle als Entwurf gefertigt und vom Unterausschuss zum Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens gemacht wird, keine eindeutige

Klassifizierung mit einer möglichen „Endbenotung“ haben. Wir hatten schon mehrfach darüber diskutiert. Wir sagen: Es gibt hierzu zum einen keine Rechtspflicht, zum anderen ist es auch der besonderen Situation der Orphan Drugs geschuldet, bei denen ja kraft Gesetzes ein Zusatznutzen generell schon als belegt gilt und bei denen man dann gerade im Stimmnahmeverfahren wirklich in den Feinabschichtungen diskutieren muss.

Das ist anders als bei den klassischen Bewertungsverfahren, bei denen möglicherweise dann auch kein Zusatznutzen am Ende steht. Vor diesem Hintergrund muss für einen vernünftigen Diskurs und für eine vernünftige Argumentation zumindest einmal in eine bestimmte Richtung Klarheit bestehen, wenngleich – das möchte ich an dieser Stelle auch betonen; das habe ich Ihnen ja auch beim letzten Mal gesagt, weil wir es ja regelmäßig auf der Tagesordnung haben und die jeweiligen Antworten schon entsprechend einrücken können – dem, was das IQWiG in seiner Nutzenbewertung, in seinem Dossier schreibt, zwar kraft der Rechtsprechung eine gewisse Richtigkeitsvermutung zukommt, dies aber keineswegs bindend für den Gemeinsamen Bundesausschuss ist. In mehreren Fällen sind wir nach oben und nach unten davon abgewichen. Dies ist also sicherlich ein wertvoller Anhaltspunkt, aber keine verbindliche Festlegung, auf deren Basis rechtsicher von Ihnen argumentiert werden kann. Das war im Wesentlichen das, was Sie vorgetragen hatten. Ich gebe Ihnen gerne Gelegenheit, das hier noch vertieft darzustellen. Sie können darauf auch verzichten. Beides wäre uns gleichermaßen recht oder würde uns erfreuen.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich mache es sehr kurz. Ich kann die rechtlichen Erläuterungen, die Sie hier vorgetragen haben, nachvollziehen. Ich beziehe mich in unserer Stellungnahme nur auf die Schwierigkeit, dann auch entsprechend Stellung zu nehmen. Das macht die Sache nicht einfacher.

Es gibt trotzdem einen Punkt, an dem ich festhalten möchte. Dabei geht es um die Annahme des IQWiG, dass eine Studie, die aus dem Jahr 1999 stammt und damit älter ist, nicht einbezogen wird. Dafür gibt es zwei Gründe. Das IQWiG nennt die Unsicherheit der Daten. Diesen Punkt kann ich akzeptieren. Das Alter reicht mir aber bei einer Studie mit epidemiologischen Auswertungen als Begründung nicht aus. Bei uns ist die Datenlage schlecht; in Deutschland ist die Epidemiologie aus bekannten Gründen nun einmal nicht wie in Skandinavien. Ich verstehe diese Vorgehensweise nicht so ganz. Ich würde ältere Studien nicht generell ausschließen. Die Epidemiologie ändert sich nicht so schnell, dass man innerhalb von zehn Jahren ein anderes Krankheitsbild hat oder dass sich die Bevölkerungsanteile innerhalb von zehn Jahren rapide oder massiv verändern. So ist der Genpool in Deutschland nicht veränderbar. Also das missfällt mir; das muss ich sagen.

Das Zweite ist: Das IQWiG hat einen Stresstest gemacht mit 10 Prozent nach oben und nach unten. Wie Sie sehen, entsteht so die Spanne von 73 auf 80 Prozent und von 73 runter auf 66 Prozent. Das muss man dann methodisch allerdings auch begründen. Man kann Stressanalysen auch mit der Hälfte und mit Verdopplung machen: mit 5 Prozent, mit 1 Prozent, mit 0,5 Prozent. Ich hätte gerne – das habe ich in der Stellungnahme auch ein bisschen moniert – die entsprechende Herleitung.

Übrigens habe ich heute zum ersten Mal erfahren, dass man sich im IQWiG im Rahmen von Orphan Drugs, wenn das IQWiG nur die Zielpopulation und die Kosten zu bewerten hat, die anderen Module nicht anschaut. Ich persönlich muss sagen, dass ich mir diese schon aus eigenem Interesse, aus Neugier anschauen würde. Das hat mich schon ein bisschen verwundert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie sollten Ihre persönliche Neugier nicht an die Stelle der Regelungen in der Verfahrensordnung und Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses setzen. Wir sind auch alle neugiergetriebene und neugiergenerierte Wesen. Faktum ist aber, dass wir ausdrücklich festgelegt haben, dass die Bewertung und die Dossierbewertung bis auf die zwei in Rede stehenden Aspekte eben beim Gemeinsamen Bundesausschuss im Unterausschuss Arzneimittel erfolgt. Es gibt jenseits der Frage der Neugier sicherlich auch das Faktum, dass a) Zeit begrenzt ist und dass b) Wissen nur dann, wenn nötig, gewonnen werden kann; es geht ja auch um Unterlagenschutz. Ob der eine oder andere heimlich etwas liest, ist etwas anderes, als ob er es offiziell bewertet. Zur Bewertung ist – diese Option lässt das Gesetz ausdrücklich offen – der Unterausschuss Arzneimittel berufen. Erste Feststellung.

Zweite Feststellung. Ich nehme mit Befriedigung zur Kenntnis, dass Sie meine rechtlichen Betrachtungen zumindest als nachvollziehbar bezeichnet haben. Das ist mehr, als ich gemeinhin an einem solchen Tag erwarten kann.

Drittens. Sie hatten eine methodische Frage an das IQWiG gestellt, die Herr Gerber-Grote Ihnen jetzt gerne beantworten wird. Bitte schön, Herr Gerber-Grote.

Herr Dr. Gerber-Grote: Danke, Herr Hecken. – Es geht um die Studie Hellenbrecht et al. (2003), die im Dossier auf Seite 44 zitiert wird. Da sagt ja selbst der pharmazeutische Hersteller, da es sich um eine Studie handelt, in der Daten aus den USA von 1995 bis 1999 auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet werden, dass dies die Limitation ist, die in dieser Studie herrscht, also dass regionale Faktoren etc. – all dies wird in dem entsprechenden Ansatz genannt – eben nicht bewertet werden können und die Studie deswegen nicht herangezogen werden kann. Ich kann Ihnen insofern recht geben, dass das Argument der Aktualität hier vielleicht etwas verkürzt dargestellt war. Wir haben aber darauf verzichtet, diesen Absatz zu zitieren, in dem der pU ja selber die weiteren Argumente beibringt.

Das Zweite ist sicherlich eine längere methodische Diskussion. Wie geht man damit um, wenn man entsprechend Unsicherheit in der Studie hat und diese in irgendeiner Form als Sensitivitätsanalyse hier vorlegen muss? Es ist bekannt, dass man auch Meta-Analysen zu epidemiologischen Daten machen kann; dies wird aber derzeit noch sehr problematisch gesehen. Deswegen verzichten wir an den Stellen, wo vielleicht mehrere Studien zusammenzufassen sind, darauf, diese Meta-Analyse zu machen. Wenn natürlich nur eine Studie vorliegt, müssen wir in irgendeiner Form pragmatisch vorgehen. Ich denke, eine 10-Prozent-Regel ist ein sinnvolles pragmatisches Vorgehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Aus meiner Sicht sind alle Fragen gestellt. Ich sehe auch keine Wortmeldungen mehr. – Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei Ihnen allen, die Sie an der heutigen Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das, was im schriftlichen Verfahren vorgetragen wurde, und die neuen Erkenntnisse, die heute vorgetragen worden sind, bewerten – Sie werden auch im Wortprotokoll der heutigen Anhörung wiederfinden, was Sie hier gesagt haben – und dann zu einer Entscheidungsfindung kommen, die hoffentlich alle vorgetragenen Argumente in der angemessenen Art und Weise aus Sicht einer Optimierung der Patientenversorgung und unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Evidenz am Ende inkludieren wird.

Danke, dass Sie da waren. Guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11.36 Uhr