

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ruxolitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2014
von 10.03 Uhr bis 11.06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Holler
Herr Dr. Hilf
Frau Dr. Bachhuber
Frau Dr. Weiß

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Frau PD Dr. Hübner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr PD Dr. LeCoutre

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

Herr Dr. Rasch
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens Ruxolitinib, zweiter Durchgang, kann man sagen. Es ist als Orphan bei uns im Gemeinsamen Bundesausschuss schon einmal mit einem geringen Zusatznutzen bewertet worden. Nunmehr ist die 50-Millionen-Schwelle überschritten, und damit hat eine „normale“ Bewertung stattgefunden. Es liegt uns eine Dossierbewertung des IQWiG vom 12. August 2014 vor, die Basis des Stellungnahmeverfahrens war und auch die Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist. Im Gegensatz zur seinerzeitigen Beurteilung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei dem in Rede stehenden Wirkstoff.

Die zentralen Fragestellungen, die sich für uns heute in der Anhörung ergeben, neben anderen Fragen, die Sie selbstverständlich ansprechen können, ist natürlich die Frage, die sehr wichtig für das Ergebnis der Bewertung ist, ob und in welchem Umfang die COMFORT-II-Studie in die Bewertung einbezogen werden kann. Dann wäre ich auch sehr interessiert an der Einschätzung der Kliniker zum Schadenspotenzial und zur Mortalität. Das sind Fragestellungen, die auch in verschiedenen Stellungnahmen eine Rolle gespielt haben.

Im Stellungnahmeverfahren haben Novartis, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, medac, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der vfa Stellungnahmen abgegeben. Ich begrüße heute hier Herrn Dr. Haller, Herrn Dr. Hilf, Frau Dr. Bachhuber und Frau Dr. Weiß von Novartis, Herrn Professor Ludwig und Frau Privatdozentin Dr. Hübner für die AkdÄ, Herrn Erdmann und Herrn Meier von medac, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor LeCoutre für die DGHO sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Orben vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Üblicher Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, Firma oder entsendende Institution nennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich würde wie üblich der Firma Novartis als pharmazeutischem Unternehmer die Gelegenheit geben, sich als Erstes mit den aus Ihrer Sicht relevanten Punkten auseinanderzusetzen. Die Stellungnahme noch einmal herunterzuspulen, ist überflüssig. Die entscheidenden Punkte sind adressiert. Daran würden sich die Fragen anschließen, und die anderen Stellungnehmer haben die Möglichkeit zur Ergänzung oder zu Nachfragen. Wer möchte beginnen? – Herr Holler, bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis): Guten Morgen! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, ein kurzes Statement von unserer Seite vorzuschicken. Die Bewertung von Ruxolitinib ist sicherlich ein besonderes Verfahren, besonders in mehrerlei Hinsicht. Als bisher einziges Orphan-Arzneimittel durchläuft Ruxolitinib die frühe Nutzenbewertung ein zweites Mal, aufgrund der gesetzlich definierten Umsatzschwelle. Diese Tatsache trägt der hohen Akzeptanz des Wirkstoffs bei den Patienten und Ärzten Rechnung. Das erfordert gemäß Sozialgesetzbuch ein umfangreicheres Bewertungsverfahren.

Trotz der hohen Akzeptanz hat sich an der Patientengruppe, die zu behandeln ist, und am Solistenstatus von Ruxolitinib nichts geändert. Nach wie vor hat Ruxolitinib einen Orphan-Status bei der EMA. Eine Chance dieses Verfahrens ist sicherlich, dass die Neubewertung die Möglichkeit gibt, weitere Langzeitdaten aus den Zulassungsstudien COMFORT I und II zu berücksichtigen.

Ganz kurz zur Erinnerung zum Krankheitsbild. Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung, die das Knochenmark vernarbt. In der Folge ist die Blutbildung sehr stark gestört. Die Patienten sind aufgrund von Symptomen oftmals stark eingeschränkt, extreme Milzvergrößerung, Bauchbeschwerden, Gewichtsverlust, konstitutionelle Symptome, Muskel- und Knochenschmerzen und ständige Müdigkeit. Ebenfalls geht die Erkrankung mit einer hohen Mortalitätsrate einher. Das mediane Gesamtüberleben nach der Diagnose beträgt in etwa sechs Jahre. Bei 15 bis 20 Prozent der Patienten kommt es zum Übergang in eine akute myeloische Leukämie, wodurch die Lebenserwartung auf weniger als sechs Monate sinkt.

Nach wie vor gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapiealternative zu Ruxolitinib. Es kann lediglich palliativ symptomorientiert im Sinne einer Best Supportive Care therapiert werden.

Im ersten Verfahren hat dieses Gremium dem Wirkstoff Ruxolitinib einen geringen Zusatznutzen auf Basis der Zweijahresdaten bescheinigt. Nun stellt sich selbstverständlich die Frage: Was hat sich seitdem verändert? Mit dem zweiten Nutzendossier haben wir Drei- beziehungsweise Dreieinhalbjahresdaten, Langzeitdaten, zur Lebensverlängerung der betreffenden Patienten präsentiert. Es bestätigt sich die Senkung des Mortalitätsrisikos um circa die Hälfte. Aus den Langzeitanalysen wissen wir, dass die patientenrelevanten Effekte der Ruxolitinibtherapie dauerhaft sind. Besonders hervorzuheben sind sicherlich die dauerhafte Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und die positiven Effekte auf die Milzgröße. Auch hinsichtlich der Sicherheitsbewertung können die Ergebnisse über mehr als drei Jahre weiteren Aufschluss geben. Es traten keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen auf. Die Inzidenz der neu auftretenden Nebenwirkungen nimmt über die Zeit sogar ab. Das Vorliegen von Langzeitdaten aus zwei randomisierten kontrollierten Studien stellt für ein Orphan-Produkt sicherlich ein wichtiges Kriterium bei der Bewertung des Zusatznutzens dar.

In unserer Stellungnahme haben wir bereits einige Punkte aufgegriffen, die aus unserer Sicht für die Bewertung durch den G-BA relevant sind. Zum Ersten. Gemäß dem G-BA-Beschluss halten wir beide Zulassungsstudien für bewertungsrelevant. Auf Basis der durchgeführten G-BA-Beratung, dem ersten Beschluss des G-BA und den durchgeführten Zusatzanalysen ist eine Eignung der Vergleichstherapie in COMFORT II für die Nutzenbewertung gegeben. Beide Vergleichsarme in den Studien entsprechen der vom G-BA definierten Vergleichstherapie BSC, Best Supportive Care, im Sinne einer symptomorientierten Therapie. Die vorgelegten Zusatzanalysen zeigen, dass die potenziell krankheitsmodifizierenden Substanzen nur Einfluss auf die Patientensymptomatik haben.

Zum Zweiten. Beide Studien belegen die lebensverlängernde Wirkung von Ruxolitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus beiden randomisierten kontrollierten Studien wissen wir, dass Ruxolitinib das Sterberisiko um circa 50 Prozent senkt. In den Studien spielt der notwendige Cross-over-Effekt sicherlich eine Rolle. Das IQWiG hat diesbezüglich sehr zutreffend festgestellt, dass der Effekt aber ausschließlich Ruxolitinib benachteiligt. Ergo: Die Mortalitätsreduktion durch Ruxolitinib liegt in der Praxis wahrscheinlich noch höher, als in den Studien messbar war.

Zum Dritten. Die Daten zur Verbesserung der Lebensqualität in nahezu allen Dimensionen sind für die Nutzenbewertung aus unserer Sicht verwendbar. Gemäß dem Vorschlag des IQWiG, eine Analyse mit Hilfe einer Ersetzungsstrategie durchzuführen, haben wir eben eine solche Analyse, genannt LOCF-Analyse, mit der Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Auch die zusätzlich angefertigte LOCF-Analyse bestätigt klar den überaus positiven Effekt von Ruxolitinib auf die Lebensqualität der Patienten.

In der Gesamtschau sehen wir aus zwei randomisierten kontrollierten Studien ein sehr einheitliches Bild, welches vom IQWiG zutreffend folgendermaßen beschrieben wurde:

Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben ausschließlich positive Effekte.

Auf Basis der im Dossier präsentierten Datenlage ist das IQWiG zur Empfehlung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ruxolitinib gelangt. Aus Sicht von Novartis ist die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens anhand der Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gerechtfertigt: zum Ersten die zu erwartende mehr als moderate Verlängerung der Lebensdauer, zum Zweiten die Vermeidung schwerwiegender Symptome und zum Dritten eine spürbare Linderung der Erkrankung für die Patientinnen und Patienten im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität. Die positiven Ergebnisse für Ruxolitinib zeigen sich anhand mehrerer patientenrelevanter Parameter, und sie sind über beide Zulassungsstudien deutlich gleichgerichtet, was gemäß der EFIC-Systematik einen Beleg darstellt.

Zusammenfassend: Mit Ruxolitinib ist ein Produkt am Markt, welches eine bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten bei einer schwerwiegenden Erkrankung bietet, gerade in einem Therapieumfeld ohne medikamentöse Alternative. – Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Holler. Es schließt sich sofort eine Frage an, die ich an die AkdÄ und die DGHO hätte. Sowohl die AkdÄ wie auch die DGHO sagen, dass aus ihrer Sicht die COMFORT-II-Studie, die vom IQWiG ausgeschlossen worden ist, berücksichtigt werden sollte. Sie sagen, dass diese Studie aufgrund der darin enthaltenen Daten und aufgrund des Designs verwertbar sei. Seinerzeit hat die Fachberatung Medizin die COMFORT-II-Studie in die Bewertung einbezogen. Dazu würde ich gerne zwei, drei Sätze von Ihnen hören.

Der zweite Punkt, der für mich wichtig ist. Die AkdÄ sieht trotz der Berücksichtigung der COMFORT-II-Studie abweichend vom IQWiG keinen Zusatznutzen bei der Mortalität belegt. Zudem sehen Sie einen Schaden bei Ruxolitinib in den Dreijahresdaten bei verschiedenen Indikationen, bei verschiedenen Nebenwirkungen. Dazu würde ich auch gerne noch zwei, drei erläuternde Bemerkungen hören, weil das sehr wichtig für die Fragestellung ist: Wie ist der Zusatznutzen insgesamt zu bewerten? Wenn ich Herrn Holler gerade richtig verstanden habe, sagte er das Gegenteil: Aus den Dreijahresdaten ergibt sich eher eine Tendenz in Richtung geringerer Schadenspotenziale und Beherrschbarkeit von Schadenspotenzialen, sofern sie da sind.

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, Herr Ludwig, Herr Wörmann oder Herr LeCoutre. – Herr Ludwig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde beginnen und das Wort an Frau Dr. Hübner übergeben. – Zunächst ist es ohne Zweifel richtig: Wir sind sehr froh, dass in einer Indikation für eine hämatologische Neoplasie zwei randomisierte kontrollierte Studien vorliegen. Das würden wir uns wünschen, das ist ursprünglich von den Zulassungsbehörden auch so gefordert worden, aber eher die Seltenheit. Das ist hier sehr positiv. Ich kann Herrn Holler aber nicht folgen, wenn er aus der hohen Akzeptanz der Verordnung den Nutzen dieses Arzneimittels schließt. Wir wissen, dass es sehr viele neue Arzneimittel gibt, die häufig verordnet werden, und sich die Frage stellt, ob das gleichzeitig bedeutet, dass sie einen hohen Nutzen haben. Wenn das so wäre, bräuchte der G-BA keine frühe Nutzenbewertung mehr durchzuführen.

Zunächst zu Ihrer ersten Frage, Herr Hecken. Wir glauben schon, dass man beide Studien hätte berücksichtigen müssen. Bei einem Orphan Drug, wo man darauf angewiesen ist, Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zu bekommen, ist das extrem wichtig. Wir haben auch eine klare Kritik daran geäußert, dass man vom Gemeinsamen Bundesausschuss Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert hat und nicht die beste verfügbare Behandlung. Denn wir glauben, dass es in dieser Situation durchaus andere Medikamente gibt, die für diese spezielle Indikation

zwar nicht zugelassen sind, die aber in jedem Fall dort eine Wirksamkeit haben. Ich als jemand, der über 30 Jahre Hämatologie macht, kann Ihnen sagen, dass man Patienten in dieser Situation durchaus zunächst gewinnbringend mit Hydroxycarbamid behandeln kann. Von daher hätten wir uns die beste verfügbare Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie gewünscht.

Wir haben, weil nur die COMFORT-I-Studie eingeschlossen wurde, verschiedene Kritikpunkte geäußert, konkrete Kritikpunkte an der Studie selber. Aufgrund der Zahlen muss man schließen, dass sehr viel mehr Patienten mit Myelofibrose nach essenzieller Thrombozythämie und Polyzythämia vera im Rahmen dieser Studie behandelt wurden, als es die Realität widerspiegelt oder vor allen Dingen die Inzidenz vermuten lässt. Dadurch ist die Repräsentativität der COMFORT-I-Studie sicherlich beeinträchtigt. Wir haben auch kritisiert, dass in dieser Studie nur die Hälfte bis zwei Drittel überhaupt eine Behandlung mit Hydroxycarbamid erhalten haben und von daher vorher nicht die Therapie bekommen haben, die möglicherweise auch einen Einfluss auf den Verlauf gehabt hätte.

Zum Überlebensvorteil glauben wir, dass die vorliegenden Daten von der statistischen Power und insgesamt nicht das unterstützen, was Herr Dr. Holler gesagt hat. Wir sehen keinen eindeutigen Überlebensvorteil. Frau Dr. Hübner wird gleich noch etwas zur Morbidität sagen. Wir glauben letztlich auch, dass in anderen Aspekten wie Alter usw. beide Studien nicht wirklich repräsentativ für die Population sind, über die wir hier reden.

Ich glaube, auch aufgrund der biologischen Angriffsmechanismen der JA-Kinase-Inhibitoren ist es einleuchtend, dass man weder auf den Verlauf der Erkrankung, was die Myelofibrose angeht, noch letztlich auf den Übergang in Leukämien einen positiven Effekt von diesem JA-Kinase-Inhibitor erwarten kann. Letztlich ist in den Studien nicht eindeutig gezeigt worden, dass man den Zeitpunkt der leukämischen Transformation hinauszögert oder dass man den Anteil der Patienten, die einer allogenen Stammzelltransplantation, der einzig kurativen Option, zugeführt werden können, vergrößert. Wenn das gezeigt worden wäre, wäre man aus klinischer Sicht sehr glücklich, weil man dann sieht, dass der Patient neben der symptomatischen Besserung definitiv von diesem Medikament profitiert. Das sehe ich im Augenblick nicht. – Ich würde gern zur Morbidität und zu den PROs an Frau Dr. Hübner übergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Dr. Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich glaube, wenn man in diesem Kontext bewerten will: Was wissen wir eigentlich über die PROs?, dann muss man sich erst einmal die beiden COMFORT-Studien anschauen. Beim Durchlesen wird ganz schnell deutlich, dass in beiden Kontrollarmen der größte Teil der Patienten sicherlich nicht die beste supportive Therapie bekommen hat, die möglich ist. Es ist eindeutig abzulesen, dass viele Patienten in den beiden Studien im Kontrollarm gar nicht oder sicherlich suboptimal behandelt waren, was auch immer die Gründe gewesen sein mögen. Das heißt, unmittelbar aus den COMFORT-Studien eine Analyse: „Was wäre, wenn wir die bestmögliche supportive Therapie gemacht hätten, wie gut würde Ruxolitinib abschneiden?“, können wir gar nicht ableiten.

Was man dann sehen muss – das haben wir auch in der Stellungnahme deutlich gemacht –: Es sind zwei Instrumente verwendet worden. Das eine ist EORTC QLQ-C30, der sicherlich allen im Raum bekannt ist. Es gibt keine Daten, ob der für diese Patientengruppe wirklich geeignet ist. Das heißt, da muss man zumindest sehr kritisch schauen: Was sagt das denn aus? Dann gibt es diesen eigenständigen Score, der entwickelt worden ist, wozu wir keine Publikation gefunden haben und wo erstmals die Entwicklung und die Validierung bei einer solchen Patientengruppe publiziert worden ist. Das heißt, hier können wir das nur nachlesen, aber wir können nicht nachvollziehen, ob es wissenschaftlich korrekt ist. Es fällt ein bisschen auf, dass der Score sieben Items hat und dann sechs für die

Score-Bildung berücksichtigt worden sind. Dabei hat man das etwas unguete Gefühl, in einem Datenteil unterwegs zu sein, bei dem man den Grund des Bodens nicht so genau hat.

Bei so wenig Patienten muss man auch Publikationen von Fallberichten, Fallserien, Einzelfällen und aus der Phase-II-Studie anschauen, weil da durchaus über die Nebenwirkungen, also die Morbidität, berichtet wird. Das ist nicht ganz ohne. Wir haben eine erhöhte Transfusionsbedürftigkeit, wir haben Infektionen, die wir sonst bei diesen Patienten auch einmal sehen, aber hier vielleicht in einer auffälligen Häufung. Wenn ich auf der positiven, der Proseite, Symptome habe, die ich mit einer guten supportiven Therapie vielleicht auch in den Griff bekommen hätte, dann ist für mich das Nutzen-Risiko-Verhältnis zumindest etwas, wohinter ich ein Fragezeichen machen muss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hübner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zunächst völlig unterstreichen, was Herr Ludwig gesagt hat. Es ist extrem begrüßenswert, dass wir bei einer onkologischen Fragestellung zwei Studien haben. Ich glaube, das letzte Mal, an das ich mich erinnere, dass wir das hatten, war das Afatinib. Da hatten wir die LUX-Lung-3- und die LUX-Lung-6-Studie. Sonst ist das leider eine Rarität. Eigentlich kann man nur alle ermutigen, dieses Beispiel aufzunehmen.

Wir haben uns lange gefragt, ob wir die beiden Studien zusammennehmen können, weil es schon ein Unterschied ist, ob man Placebo oder die beste verfügbare Therapie nimmt. Bei uns waren alle der Meinung, eigentlich ist die zweite die bessere Studie für das deutsche Gesundheitswesen, die beste verfügbare Therapie. Wir hätten große Bauchschmerzen, in dieser Situation nur mit Placebo zu behandeln. Frau Hübner hat in einem etwas anderen Kontext darauf hingewiesen, dass eine Reihe dieser Patienten krank sind. Es ist absolut korrekt, dass man die Milzgröße genommen hat. Gerade die Größe der Milz ist sehr belastend für viele Patienten, unter anderem Inappetenz, sie können nicht mehr gut essen. Das zu nehmen, ist schon ein guter und ein objektivierbarer Parameter. Wir wären der Meinung gewesen, aus klinischer Sicht wäre COMFORT II der bessere Vergleich als COMFORT I gewesen. Natürlich ist COMFORT I eine sehr saubere Studie. Wir sind überzeugt, dass man die in diesem Fall zusammen tun sollte, auch wenn es nicht völlig identisch ist. Wir haben schon mit großer Sorgfalt gelesen, wie Frau Wieseler formuliert hat, wie Ihre Einschätzung von COMFORT II sich in der Definition von bester verfügbarer Therapie versus Best Supportive Care etwas unterscheidet. Es geht trotzdem an der klinischen Realität vorbei. Wir meinen, dass man beide hätte bewerten sollen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Holler, bitte.

Herr Dr. Holler (Novartis): Herzlichen Dank. – Lassen Sie mich kurz ein paar Worte zum Thema Mortalität sagen, vielleicht als Replik zum Thema BSC und EORTC.

Zum Thema Mortalitätsreduktion. Ja, es gibt dort methodische Fragen. Es ist ein Crossover-Design gewählt worden, aus den hier sicherlich schon oft diskutierten ethischen Gründen. Es ist gar nicht möglich, eine Studie durchzuführen, wenn man alle auf der Anfangstherapie lässt, wenn man sieht, dass für den Patienten ein deutlich besseres Ergebnis im Verumarm erzielt werden kann. Deswegen wurde das Crossover-Design gewählt. Es wurde auch so mit der EMA abgestimmt. Dann sehen wir im Rahmen der Kaplan-Meier-Auswertung Mortalitätsdaten – wir haben sie auch im Dossier –, wo sich die Kurven ganz klar separieren, und zwar nicht nur ein bisschen, sondern es ist durchaus ein großer Effekt zu beobachten. Er wird mit der Dauer der Studie, mit der geringeren statistischen Power, sicherlich geringer, das heißt, der klinische Effekt, den wir sehen, ist gar nicht mehr so messbar. Nichtsdestotrotz haben wir eine klare Separierung der beiden Kurven. Das ist eindeutig ein Mortalitätsgewinn, den man aus unserer Sicht aus diesen beiden Studien ablesen kann. Für COMFORT I

sind das IQWiG und wir sicherlich sehr einheitlich in unserer Sichtweise. COMFORT II belegt das zusätzlich.

Es war mir wichtig, das zum Thema Mortalität zu sagen. Es ist nicht nur ein kleiner Effekt, sondern es ist wirklich ein durchaus großer und signifikanter Effekt.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Ich möchte gerne ein paar Dinge zu dem Thema ergänzen: Ist die COMFORT-II-Studie aufgrund des Vergleichsarms für die Nutzenbewertung geeignet? Wir teilen die Auffassung der AkdÄ und der DGHO, dass BAT die bestmögliche Therapie ist, die die Behandlungsrealität abbildet. Es wurden Substanzen verwendet, die den antineoplastischen Substanzen zugeordnet werden. Aber sie wurden ebenso wie alle anderen Substanzen im BAT-Arm verwendet, um den Patienten eine symptomorientierte palliative Therapie zu ermöglichen. Eine Krankheitsmodifikation oder auch eine Verlängerung des Überlebens konnte mit diesen Substanzen bisher noch nicht gezeigt werden. Diese Substanzen wurden deshalb in die Leitlinien aufgenommen als Therapiestandard vor Ruxolitinib, weil sie eine gewisse Wirksamkeit bei den Patienten aufgewiesen haben. Aber wie gesagt: keine Lebensverlängerung und keine Krankheitsmodifikation gerade im Sinne einer Verbesserung der Knochenmarkfibrose.

Dann möchte ich noch einen kurzen Kommentar zu den verwendeten Fragebögen geben. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein generischer Fragebogen, der bei verschiedensten Krebserkrankungen verwendet wird. Dementsprechend wurde er für die Myelofibrose verwendet. Wir halten es durchaus für valide, diesen Fragebogen zu verwenden, der, wie gesagt, ein generischer Fragebogen ist.

Der MFSAF-Fragebogen wiederum ist ein Symptomfragebogen. Es ist richtig, dieser Fragebogen wurde erst im Laufe der COMFORT-I-Studie entwickelt. Wir hatten hierzu im letzten Verfahren ein umfassendes Evidenzdossier vorgelegt, wie das in Zusammenarbeit mit der FDA etabliert wurde. In diesem Fragebogen wurden sechs von sieben Items dem TSS zugeordnet. Das siebte Item, Inaktivität, wurde als Folge der anderen Symptome gesehen. Daher wurde es aus diesem Gesamtsymptomscore ausgeschlossen. – Dies nur als Ergänzung zur Anmerkung von Frau Hübner.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bachhuber. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde als zweiten Punkt das Thema der Mortalität ansetzen. Ich glaube schon, dass es bei der Mortalität zwei Faktoren gibt, die sich hier überlappen. Das eine ist die direkte Wirkung von Ruxolitinib auf lebensbegrenzende Komplikationen. Es ist bei diesen Patienten zum Beispiel möglich, dass es eine akute Leukämie wird oder dass die Fibrose so weit fortschreitet, dass die Patienten nicht mehr transfundierbar sind. Ich glaube, was wir hier sehen, ist noch etwas anderes. In der ersten Nutzenbewertung waren die Daten so, dass 25 Prozent der Patienten Crossover hatten. So haben wir es hier diskutiert. Jetzt sind wir bei 75 Prozent angekommen, zwischen 60 und 75 Prozent ist das Crossover jetzt. Das heißt, wir schauen nicht allein den Effekt der Substanz, sondern frühe gegen späte Therapie an. Ich denke, das überlappt sich bei der Mortalität. Wir sehen offensichtlich einen Effekt, der aber gleich bleibt, wo aber immer mehr Patienten das bekommen, wo es im Vergleichsarm anders aussieht. Trotzdem macht es offensichtlich einen Unterschied, ob man früh anfängt; es überleben mehr. Warum das so ist, kann ich nicht komplett erklären. Herr LeCoutre hat allerdings Patienten, die er damit gut erklären kann. Daher würde das als Übergang gut passen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr LeCoutre.

Herr Dr. LeCoutre (DGHO): Wir haben in unserem Zentrum etliche Patienten in der COMFORT-II-Studie behandelt. Wir haben aber in einer Studie, die hier noch nicht Erwähnung gefunden hat, in der JUMP-Studie, die ein Expanded Access Program darstellt, über 30 Patienten mit Ruxolitinib behandelt. Ich denke, was wichtig ist zu bemerken, was auch schon von den Vorrednern angedeutet wurde, ist die Möglichkeit, mit dieser Substanz Patienten, die bislang nicht zu einem Transplantverfahren gebracht werden konnten – aufgrund ihrer Splenomegalie –, dies dann auch zu tun. Das sind beides Kriterien, die Einschlusskriterien für ein Allotransplantprojekt sind, die hier bei einigen Patienten erfüllt werden. Das heißt, wir haben einige Patienten zu einer Transplantation bringen können. Umgekehrt denke ich, dass die Möglichkeit, eine Überlebensverlängerung mit einer Transplantation zu erreichen, in randomisierten Studien sehr schwer abbildbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wenn man sich die Überlebenskurven anschaut, sowohl in COMFORT I als auch in COMFORT II, fällt auf, dass es sehr spät auseinandergeht. Deshalb wäre genau vor dem Hintergrund dessen, was Herr LeCoutre gesagt hat, sehr interessant, dass man diesen Punkt gründlicher analysiert. Ich glaube weiterhin – das haben wir auch klar formuliert –, dass aufgrund der Beobachtungsdauer und aufgrund des natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung derzeit gar keine endgültige Aussage zur Mortalität möglich ist. Aber konkret die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es ganz klare Daten, wie viele der Patienten unter Ruxolitinib im Vergleich zum Placeboarm einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, die durchaus einen Einfluss auf das Überleben haben könnte? Oder wurden die alle zu diesem Zeitpunkt zensiert und nicht weiter verfolgt?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bachhuber.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): In den COMFORT-Studien ist tatsächlich bei einigen Patienten aufgetreten, dass sie nach der Behandlung mit Ruxolitinib transplantiert werden konnten. Es sind meines Wissens etwa zehn Patienten, die es in beiden Armen insgesamt betroffen hat. Ich habe dazu allerdings keine Auswertung vorliegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte einige Punkte, die bereits angesprochen wurden, kurz kommentieren. Zunächst möchte ich richtigstellen, dass wir nicht allein davon gesprochen haben, dass es ausschließlich positive Effekte gibt, sondern wir haben beschrieben, dass in den Daten, die uns vorliegen, ausschließlich positive Effekte sind, um dann zu beschreiben, dass wir zu den Schäden aufgrund der Auswertung, die Sie vorgelegt haben, im Grunde genommen nicht viel sagen können, weil es dazu eine Vermischung von Nebenwirkungen und der Beeinflussung von Symptomatik kommt. – Das einfach zur Richtigstellung. Wir sprechen nicht von ausschließlich positiven Effekten.

Zu der Berücksichtigung der COMFORT II beziehungsweise der Schwierigkeit, die Best Available Therapy zu beurteilen, von unserer Seite vielleicht noch der Kommentar: Zum einen sind das Präparate, die nicht zugelassen sind, sodass wir ein besonderes Augenmerk darauf legen müssen. Nach unserer Kenntnis liegen nicht wirklich Daten über die Effekte dieser Präparate vor. Es war uns nicht möglich, den Einfluss dieser Präparate auf die Erkrankung tatsächlich zu bewerten. Primär sind das erst einmal antineoplastische Wirkstoffe. Es war mangels Daten nicht möglich, zu beurteilen, welche Effekte die auf die Erkrankung haben, sowohl auf der Nutzen- als auch auf der Schadensseite, und

damit, wie sich diese Therapie im Verhältnis zu Ruxolitinib einordnen lässt. Deshalb haben wir uns für die Beschränkung auf die COMFORT-I-Studie entschieden.

Was die Prodaten angeht, kann ich Frau Hübners Bedenken nachvollziehen, was den neuen Fragebogen angeht. Es liegt in der Tat in der Öffentlichkeit keine relevante Information zur Validität dieses Fragebogens vor. Das sind Unterlagen – das Validierungsdossier –, die ausschließlich im Modul 5 vorlagen. Es ist sicherlich ein Problem für die Stellungnehmenden. Wir haben uns dieses Validierungsdossier angeschaut und sind zu dem Schluss gekommen, dass wir auf Basis dieser Daten den Fragebogen verwenden können. Aber ich kann nachvollziehen, dass das für Sie zu wenig Information ist, um diesen Fragebogen in der Bewertung tatsächlich berücksichtigen zu können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Danke schön. – Kurz eine Anmerkung zum Thema Best Supportive Care. Wir haben es per definitionem mit einer sehr heterogenen Therapie zu tun, die in beiden Studien zur Anwendung kam. Hier ist das ärztliche Ermessen, die ärztliche Entscheidung patientenindividuell, die Best-Supportive-Care-Therapie aufzusetzen. Es war sicherlich nicht und kann auch nicht Ziel der Studien gewesen sein, Einzelsubstanzen aus dem Best-Supportive-Care-Arm, aus dem Vergleichsarm, auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen. Die Studien waren aufgesetzt, um Ruxolitinib zu untersuchen. Dass wir es hier mit einem tendenziell heterogenen Therapievorgehen zu tun haben, denke ich, liegt auf der Hand. Wichtig ist, auch für dieses Gremium, glaube ich, es handelt sich hier um eine ärztliche Entscheidung, wie beim Thema Best Supportive Care vorgegangen wurde. Das war auch den behandelnden Ärzten dementsprechend freigestellt. – Es war mir wichtig, diesen Punkt anzusprechen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, direkt dazu.

Frau Dr. Wieseler: Ich nehme an, das bezieht sich auf meine Bemerkung dazu, dass wir im Grunde genommen nicht wissen, was die BAT leistet. Ich hätte auch nicht erwartet, dass das in dieser Studie untersucht wird, sondern um den Einfluss und die Abgrenzung zu einer Best Supportive Care verstehen zu können, hätten wir aus dem Vorfeld der Studie Daten benötigt, und die liegen meiner Kenntnis nach nicht vor. Es war für uns schwierig, die Wirkung dieser Therapie als Komponente von Best Supportive Care einzuschätzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich würde gerne auf die Problematik, an der wir, glaube ich, alle hängen, des Crossovers und was das für die Beurteilung der Studie bedeutet, zurückkommen. Es ist egal, ob wir die COMFORT I oder II nehmen. In beiden Studien ist aus meiner Sicht wirklich das essenzielle Problem, dass im Kontrollarm wahrscheinlich nicht alle Therapiemöglichkeiten individuell für jeden Patienten ausgeschöpft worden sind. Es ist völlig richtig, Sie sagen, wir haben die individuelle Arztsentscheidung, wie der einzelne Patient geführt wird. Umso wichtiger wäre es, hier eine sehr gute Dokumentation zu haben, was bei den genauen Symptomen des einzelnen Patienten versucht worden ist, ob alles ausgeschöpft worden ist, bevor der Crossover gemacht wird. Sonst ist im Prinzip gerade bei einem solchen Studiendesign überhaupt keine Beurteilung möglich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): So ganz kann ich diese Argumentation nicht nachvollziehen. Ich verstehe die Diskussion, Frau Wieseler, dass Sie gerne bessere Informationen über die Vergleichstherapie vorher haben wollen. Aber die gibt es eben nicht, weil es bisher keine randomisierten Studien gab. Man muss nicht unbedingt einem neuen Medikament zur Last legen, dass die alten nicht gut evaluiert worden waren. Ganz praktisch ist aber der Endpunkt Milzgröße der Studie. Da ist in beiden Armen null Einfluss der Vergleichstherapie auf Best Supportive Care oder Best Available Therapy. Es war keine signifikante Reduktion der Milzgröße zu erreichen. Es ist in beiden Armen einfach unter 1 Prozent gewesen. Frau Hübner, wir können schon schauen, ob es die beste Vergleichstherapie war, aber der Einfluss ist null.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich will gern zwei Aspekte ansprechen. Zunächst stimme ich im Prinzip Herrn Wörmann zu. Es ist unmöglich, bei Orphan Drugs, bei einer so seltenen Erkrankung wie der primären Myelofibrose, zu erwarten, dass zum Standardvorgehen wie zum Beispiel der Gabe von Hydroxycarbamid, einem Wirkstoff, der vor weit über 30 Jahren zugelassen wurde und damals natürlich sehr breit zugelassen wurde, weil man nicht die Unterteilung der myeloproliferativen Neoplasien so kannte, wie man sie heute kennt, die Daten vorliegen. Trotzdem muss man, glaube ich, aus klinischer Sicht in einer solchen Situation das klinische Vorgehen durchaus berücksichtigen und sich überlegen, ob nicht die besten verfügbaren und auch in der Praxis eingesetzten Wirkstoffe herangezogen werden sollten, wie es in der COMFORT-II-Studie der Fall war.

Der zweite Punkt, den wir noch nicht angesprochen haben, aber in unserer Stellungnahme erwähnt haben: Ich frage mich, ob in einer solchen speziellen Situation, die wirklich sehr schwierig zu beurteilen ist, man nicht auch Daten aus früheren klinischen Studien, Phase I, Phase II, die in diesem Fall nicht direkt vom Hersteller gesponsort wurden, sondern die im Rahmen der Phasen I und II durchgeführt wurden, heranzieht, weil sie eine sehr wichtige Erkenntnisse auch zu den Nebenwirkungen geben. Wir haben auch etwas das Vorgehen des IQWiG mit den Nebenwirkungen kritisiert. Denn wir können bei diesem Krankheitsbild definitiv nicht zwischen krankheitsinduzierten Nebenwirkungen – konkret zum Beispiel Anämie, Thrombozythopenie – und Nebenwirkungen unterscheiden, die der Wirkstoff auslöst, von dem wir aufgrund seines Wirkungsmechanismus auch wissen, dass er Anämien und Thrombozythopenien in einem nennenswerten Umfang auslöst und möglicherweise sogar – auch das können wir aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilen – das Ansprechen auf hämatopoetische Wachstumsfaktoren aufgrund der Hemmung der JA-Kinasen verschlechtert. Diese Dinge, denken wir, hätten herangezogen werden können. Zum Überleben hätte man aus diesen frühen Phase-I-, Phase-II-Studien mit einem deutlich längeren Beobachtungszeitraum aus Daten, die publiziert wurden, zumindest weiterhin Zweifel daraus ziehen können, ob wirklich das Überleben verlängert wird. Es gibt Publikationen aus der Arbeitsgruppe von Tefferi, die die eigenen Patienten – es waren weit über 50 Patienten – in der eigenen Klinik verfolgt haben und keinen Überlebensvorteil gesehen haben.

Ich glaube also – ich rede jetzt wirklich von einer Orphan Disease und einer speziellen Situation –, dass man dort aus dem klinischen Gesichtspunkt heraus ein Stückchen das puristische, methodische Vorgehen verlassen muss und solche Daten berücksichtigen muss, wenn man am Ende zu einer Nutzenbewertung kommen will. Wir sind am Ende zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir aufgrund der vorliegenden Daten, aufgrund der vorliegenden Beobachtungsdauer, der Kritik an verschiedenen Punkten beider Studien meinen, dass wir derzeit den Zusatznutzen nicht quantifizieren können. Deshalb schlagen wir wieder einmal eine Befristung vor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Herr Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking: Ich habe eine Frage an die AkdÄ. Es geht mir um das Thema Reduktion der Milzgröße. Herr Professor Wörmann hat es zweimal angesprochen, am Anfang und jetzt eben noch einmal. Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, hat die AkdÄ in der Stellungnahme gesagt, dass die Reduktion der Milzgröße kein patientenrelevanter Endpunkt ist, aber auch kein validiertes Surrogat. Ich bin von Haus aus Jurist und kein Mediziner. Vielleicht könnten Sie mir das nochmals erklären, damit ich es verstehe.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Die Reduktion der Milzgröße per se ist nicht damit assoziiert – ich rede nur von der Milzgröße, sonographisch ermittelt oder vom Patienten als Beschwerde wahrgenommen –, ist per se kein Parameter, der mir irgendetwas über den weiteren Krankheitsverlauf, über das Überleben und diese Dinge aussagt. Ich würde auch da Herrn Wörmann ein bisschen widersprechen. Wenn zum Beispiel in der COMFORT-I-Studie die Patienten systematisch, bevor sie Ruxolitinib bekommen haben, mit Hydroxycarbamid behandelt worden wären, dann hätte man dort durchaus möglicherweise eine Reduktion der Milzgröße in größerem Umfang gesehen, als es beobachtet wurde. Es haben aber nur 50 bzw., wie ich glaube, Anfang 60 Prozent diese antimyeloproliferative Substanz bekommen. Dass auch Hydroxycarbamid eine Verringerung der Milzgröße bei Patienten mit Myelofibrose macht, darüber brauchen wir uns hier nicht zu streiten.

Aber noch einmal: Wir glauben, dass die Reduktion der Milzgröße nur dann ein überzeugender Punkt wäre, wenn er mit einem überzeugenden Nachweis der PROs assoziiert ist – darüber kann man streiten, das haben wir auch schon getan – und natürlich vor allen Dingen auch mit dem weiteren Krankheitsverlauf, das heißt leukämische Transformation, der Möglichkeit dann auch, in nennenswertem Umfang die Patienten in den ungünstigen Stadien einer allogenen Stammzelltransplantation zuzuführen, und letztlich dem Überleben. Aber da besteht keine eindeutige Assoziation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Kurze Ergänzung nur: Es gibt in einer Publikation den Hinweis, dass die Milzgröße nicht mit der Lebensqualität korreliert.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich überhaupt kein Widerspruch. Wir haben es hier oft genug gesagt: Es geht hier nicht um irgendwelche Laborkosmetik oder Bildkosmetik, auch beim Lungenkarzinom. Es geht darum, dass ein klinischer Benefit dabei herauskommt. Deswegen ohne Frage: Milzgröße alleine würde mir nicht reichen. Deswegen würde ich ein Medikament auch nicht einsetzen wollen. Da kann man sie vielleicht auch bestrahlen. Trotzdem: Es ist nicht so, dass nur die Milz verkleinert ist, sondern es gab in beiden unterschiedlichen Fragebögen einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität, der zum Teil ziemlich dramatisch war, zum Teil mindestens doppelt so hoch. Ich glaube, das Kriterium, dass Milzgröße plus objektiv messbarer Effekt plus klinischer Benefit kombiniert sind, ist schon gegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Sie haben kurz erwähnt, dass Sie in dem spezifischen Krankheitsfragebogen, den Sie zur Lebensqualität einsetzen, das siebte Item nicht ausgewertet haben, Inaktivität. Können Sie bitte ganz kurz erläutern, warum? Das habe ich nicht so ganz verstanden. Es ist so, dass die Unterlagen

dafür ausschließlich im Modul 5 sind, wenn ich das richtig verstanden habe, was Frau Wieseler gesagt hat. Es wäre die Frage: Wie gehen wir damit um? Vielleicht können Sie etwas zu dem Weglassen dieser vielleicht nicht unwichtigen Skala sagen, die die Fatigue darstellen soll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bachhuber, bitte.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Die sieben Symptome im MFSAF-Fragebogen wurden separat, jedes für sich, ausgewertet. Meine Bemerkung vorhin bezog sich auf den Gesamtsymptomscore, den Total Symptom Score, TSS, in den nur sechs der sieben eingeflossen sind, nämlich alle außer Inaktivität. Das lag daran, dass in Absprache mit der EMA beschlossen wurde, dass Inaktivität eine Folge der Symptome ist und deshalb nicht in den Gesamtsymptomscore einfließen sollte.

Das Evidenzdossier ist in der Tat im Modul 5 eingereicht. Es gibt dazu keine Publikation. Es ist aber auch so, dass der Fragebogen nach der Studie weiterentwickelt wurde. Aktuell ist der bestvalidierte Fragebogen für die Myelofibrose der sogenannte MPN-SAF TSS, der wiederum eine Weiterentwicklung des MFSAF darstellt. Inwieweit für den MFSAF v2.0, den wir in der Studie verwendet haben, noch eine Publikation kommt, weiß ich leider nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Dazu vielleicht eine generelle Anmerkung. Ich denke, es ist für alle an dem Verfahren Beteiligten unerlässlich, dass diese Daten öffentlich verfügbar sind. Wenn wir über Ergebnisse von PROs diskutieren, über Ergebnisse von Fragebögen, insbesondere von neu entwickelten Fragebögen, dann ist es notwendig, dass die Validierungsdaten vollständig öffentlich verfügbar sind. Ich kann deshalb nur an Sie appellieren, dieses Dossier öffentlich verfügbar zu machen und nicht darüber zu entscheiden, ob Sie eine Publikation machen oder nicht. Dieses Dossier liegt Ihnen vor. Das können Sie öffentlich verfügbar machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Holler, bitte.

Herr Dr. Holler (Novartis): Ich verstehe absolut diesen Vorschlag. Wir nehmen das auch gerne mit. Wichtig, glaube ich, ist: Diesem Gremium, das die Entscheidung treffen soll, liegen auf jeden Fall alle Daten vor, die zur Beurteilung des Fragebogens und damit der Lebensqualitätswerte notwendig sind. Ich denke, das ist für dieses Verfahren erst einmal sehr wichtig. Wie gesagt, den anderen Punkt nehmen wir gerne mit. Es liegt leider aber nicht alles in unserer Hand. Das müssen wir im Unternehmen abstimmen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte eine Frage bezüglich des Auseinanderdriftens beim Overall Survival in der COMFORT I. Herr Wörmann hat vorhin gesagt, es könnte daran liegen, dass man, je früher man die Substanz einsetzt, sie desto früher noch Wirksamkeit im Overall Survival nach sich zieht. Jetzt stellt sich mir die Frage: Die Patientenpopulation war nicht extrem homogen bezüglich der Krankheitsdauer vorher. Auch die Milzgrößen waren sehr unterschiedlich. Das würde bedeuten, dass man, wenn man Ruxolitinib einsetzt, egal in welcher Krankheitsphase man ansetzt, immer einen Überlebensvorteil bei frühem Einsetzen sieht, auch wenn man in den ersten 24 Wochen, wo die Kurven noch parallel liefen, nichts sieht. Ich kann nicht ganz verstehen, warum genau nach Crossover oder kurz nach Crossover die Überlebenskurven auseinanderdriften und nicht schon vorher ein stetiges, langsames Auseinanderdriften zu beobachten gewesen wäre. 24 Wochen ist doch ein gewisser Zeitraum. Ist es tatsäch-

lich so ein Langzeiteffekt, der in den ersten paar Wochen schon determiniert, was später passieren wird? Das ist eine Frage an die Kliniker.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Was wir hier haben, ist sicher ein Späteeffekt. Es sind relativ wenig Patienten, die frühzeitig versterben, was auch dem natürlichen Verlauf entspricht. Selbst im Kontrollarm gibt es eine relativ gute, lange Überlebenszeit von 70 bis 80 Prozent. Ich glaube schon, dass das passieren kann, zum Beispiel Beeinflussung der Fibrose als potenzieller Wirkmechanismus, am Anfang festgesetzt, der sich erst nach Jahren zeigt. Was ich deutlich machen wollte, ist, dass wir hier das übliche Crossover-Problem haben, wo wir eine Gruppe von Patienten haben, die nicht einfach Crossover bekommen hat, sondern es relativ spät bekommen hat. Das heißt, wir müssen wirklich Doppelleffekte anschauen. Das schwächt die Mortalitätsanalyse, weil wir wirklich zwei Sachen haben. Wir haben einmal Placebo oder Kontrolle gegen die Substanz selbst, und wir haben als zweiten verzerrenden Faktor frühe gegen späte Therapie. Dass am Anfang die Kurven nicht auseinandergehen, liegt in der Natur der Erkrankung. Man kann mit Ruxolitinib nicht kurzfristig den Tod verhindern, wenn jemand eine Infektion bekommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Direkt dazu, Frau Bachhuber.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Zum Auseinandergehen der Kurven bezüglich des Überlebensvorteils möchte ich noch ergänzen, dass gerade in der COMFORT-II-Studie am Anfang sehr viele Zensierungen vorlagen. Das lag daran, dass in einer frühen Version des Protokolls nicht vorgesehen war, dass die Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens langfristig beobachtet werden. Das wurde erst später korrigiert. Deshalb lagen am Anfang sehr viele Zensierungen von Patienten vor, die lost to follow-up waren. Man hat später versucht, von diesen Patienten noch Daten zu bekommen. Gerade in der Dreieinhalbjahresanalyse der COMFORT-II-Studie wurden Daten von 15 Patienten aufgenommen, die zuvor lost to follow-up waren. Das waren fünf im Ruxolitinibarm und zehn im BAT-Arm. Durch die Aufnahme dieser fehlenden Daten konnte tatsächlich das Auseinandergehen der Kurven von Woche 96 zu Woche 72 verschoben werden. Auch das ist ein Hinweis, warum die Kurven erst so spät auseinandergehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ganz kurz noch einmal, weil Sie die COMFORT-II-Studie ansprechen. Ich beziehe mich auf die publizierten Daten in *Blood*. Da ist es in der Tat so, dass erst nach der Woche 96 die Kurven auseinandergehen. Es ist eine 2 : 1 randomisierte Studie, das heißt, die Gruppengrößen sind sehr unterschiedlich. Ich habe es vorhin schon gesagt, Herr Mayer: Wenn wir in dieser Gruppe keine vernünftigen Daten haben, wie viel im Ruxolitinibarm transplantiert wurden und wie viele im Placeboarm oder im BAT-Arm, dann nähert sich der Kaffeesatzleserei, was wir betreiben, weil wir diese Daten nicht interpretieren können.

In dem anderen Punkt würde ich Ihnen widersprechen. Vielleicht habe ich Sie auch falsch verstanden. Wir haben bisher keine wirklich belastbaren Daten, dass Ruxolitinib neben der günstigen Wirkung auf die Milzgröße und das subjektive Befinden, auf die PROs, irgendetwas Definitives am Krankheitsverlauf der primären Myelofibrose im ungünstigen Stadium oder der Post-ET- oder der -PV-Myelofibrose verändert. Wir haben also aufgrund des Wirkungsmechanismus, der sich nur auf eine Subpopulation der malignen Zellen bezieht, keinen klaren Hinweis, dass die klonale Evolution, Weiterentwicklung zu einer leukämischen Transformation, durch diesen Wirkstoff wirklich in einer

nennenswerten, für den Patienten sinnvollen Weise verzögert. Wenn wir diese Daten hätten, wäre unsere Bewertung völlig anders ausgefallen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da haben Sie mich tatsächlich falsch verstanden. Ich habe eine Frage ein bisschen provozierend an die Kliniker oder an Herrn Wörmann gestellt. Denn es hätte mich gewundert, dass eine chronische fibrosierende Erkrankung praktisch innerhalb ein paar Wochen determiniert, was später passiert. Es erschließt sich für mich nicht: Wenn über Jahre langsam eine Fibrose des Knochenmarks entsteht, warum sollte vorgegeben sein – nach 24 Wochen war die Auswertung, aber der 1 : 1-Crossover fand relativ früh statt, teilweise schon nach wenigen Wochen, wegen der symptomatischen Problematik –, dass nach einem kurzzeitigen Einfluss von Ruxolitinib die Fibrose in dieser kurzen Zeit nachhaltig für die Zukunft beeinflusst? Das war einfach meine Frage. Das widerspricht sich nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte schön.

Frau Bickel: Die AkdÄ kritisiert in ihrer Stellungnahme – das ist jetzt eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer –, dass Sie keine detaillierten Langzeitdaten zur Sicherheit vorgelegt hätten. Könnten Sie dazu Stellung nehmen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bachhuber.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Wir haben in unserem Nutzendossier die aktuellen Daten vorgelegt. Insgesamt sehen wir nach drei Jahren keine Verschlechterung des Sicherheitsprofils, im Gegenteil: Wir konnten sogar sehen, dass, wenn man sich den Verlauf der Behandlung anschaut, die Inzidenzen neu auftretender unerwünschter Ereignisse sogar zurückgehen. Wir haben verschiedene Tabellen vorgelegt, wo man sieht, dass, wenn Patienten schon länger behandelt wurden, die Inzidenzen immer kleiner werden. Gerade was die schwerwiegenden Nebenwirkungen betrifft – das sind insbesondere Anämien und Thrombozytopenie –, so konnten wir sehen, dass die besonders am Anfang auftreten. Gerade bei der Anämie gibt es bezüglich des Hämoglobins einen Nadir zwischen Woche 8 und 12, der sich dann auf einem Niveau stabilisiert, das zwar niedriger ist als das Ausgangsniveau, aber höher als der Nadir. Auch bei den Thrombozytenzahlen pendelt sich das alles auf ein stabiles Niveau ein. Das sind Dinge, die wir schon frühzeitig gesehen haben und die sich nach drei Jahren bestätigt haben. Somit denken wir, dass sich das Sicherheitsprofil nicht entscheidend geändert hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an die AkdÄ. Sie hatten dieses Thema adressiert. Könnten Sie Ihre Kritik spezifizieren?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe es vorhin schon angesprochen. Wir hatten den Eindruck, dass auch in der IQWiG-Bewertung beide Komponenten nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Wir können bei dieser Erkrankung nicht zwischen Treatment Associated und Nebenwirkung der Substanz unterscheiden. Für uns waren die Auswertungen zu den Nebenwirkungen nicht so umfassend, wie sie dargestellt wurden. Gerade vor dem Hintergrund – auch das hatte ich bereits gesagt –, dass hämatopoetische Wachstumsfaktoren aufgrund des Wirkungsmechanismus möglicherweise nicht so wirken und die Patienten bei einer Anämie zum Beispiel erhöhten Transfusionsbedarf haben, der dann wie-

derum zu einer Hämosiderose führt, waren die uns vorliegenden Daten, die wir in der Kürze der Zeit – das darf ich immer wieder ergänzen, in den drei Wochen – auswerten konnten, für uns nicht schlüssig hinsichtlich der Nebenwirkungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine weitere Rückfrage, Herr Möhler.

Herr Möhler: Die AkdÄ zitiert auch das Ruxolitinib-Entzugssyndrom. Ich würde gerne von der Firma hören, ob das mit der EMA diskutiert wurde, ob das in die Fachinformation Eingang gefunden hat. Vielleicht kann Herr LeCoutre aus seiner Praxis berichten, ob das in der Versorgung Relevanz hat.

Frau Dr. Bachhuber (Novartis): Die Entzugerscheinungen sind tatsächlich in der Fachinformation verankert. Es wird darauf hingewiesen, dass bei Patienten, die die Behandlung abrupt absetzen, gerade wenn zusätzlich eine interkurrente Erkrankung vorliegt, eine Erhöhung der Symptomlast vorliegen kann. Das ist bisher in dem Sinne noch nicht bewiesen, sondern es kann auch möglich sein, dass es hier zu einer subjektiv stärkeren Wahrnehmung der Symptome kommt, da die Patienten mitunter lange Zeit keine Symptome hatten und die Symptome plötzlich wieder einsetzen. Aber aktuell können wir noch nicht sagen, dass es sich tatsächlich um Entzugerscheinungen handelt. Deshalb steht es als Vorsichtsmaßnahme in der Fachinformation. Es wird empfohlen, bei den Patienten, die die Behandlung unterbrechen sollen, die Behandlung langsam auszuschleichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr LeCoutre zur klinischen Relevanz.

Herr Dr. LeCoutre (DGHO): Ich möchte grundsätzlich bemerken, dass es bei diesen Substanzen, die wir immer häufiger in der Hämatologie benutzen, oral einzunehmende Substanzen über einen längeren Zeitraum, gerade bei Erkrankungen, über die wir sprechen, die chronisch verlaufen, aus meiner Sicht gegenwärtig noch nicht gut gelingt, Langzeittoxizitäten in Studien zu erfassen. Das müssen wir alle verbessern. Aus meiner Sicht ist Ruxolitinib die einzige Substanz, wo es eine klare Empfehlung gibt, die Therapie nicht abrupt abzusetzen, sondern langsam auszuschleichen, aufgrund der Probleme, die wir gerade diskutieren. Das ist deshalb schwierig, weil es Patienten gibt, die mit akuten Problemen gelegentlich in einem anderen Krankenhaus als dem versorgenden hämatologischen Krankenhaus oder der versorgenden hämatologischen Einheit vorstellig werden. Dort wird sehr schnell die Substanz abgesetzt, und es kommt zu diesem Absetzphänomen. Das ist etwas, was durch Aufklärung sicherlich verbessert werden muss. Ich kann die Zahlen nicht genau angeben. Wir haben in wenigen Fällen diese Beobachtung gemacht. In den Studien COMFORT I und COMFORT II sind diese Phänomene nicht in diesem Umfang beschrieben worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf die Mortalitätsdaten zurückkommen. Wir haben in der Bewertung viele der Punkte, die eben angesprochen wurden, diskutiert, also auch die Tatsache, dass sich die Kurven am Anfang überhaupt nicht trennen. Dann ist es natürlich schwierig, wie Herr Wörmann beschreibt, sich vorzustellen, warum nach einem Crossover trotzdem die Kurven auseinandergehen. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass es in der Kaplan-Meier-Kurve phasenweise in beiden Gruppen Plateaus gibt, wo sich über Wochen nichts tut. Auch das ist etwas, was uns gewundert hat. Nichtsdestotrotz haben wir in den Kaplan-Meier-Kurven diesen Effekt gesehen. Deshalb von unserer Seite ganz klar: lediglich dieser Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Da unterscheiden wir uns ganz deutlich von der Einschätzung, die Herr Holler vorgetragen hat, dass es einen Beleg für eine Halbierung des Mortalitätsrisikos gebe. Wir wären vorsichtiger in der Aussage, was die Mortalität angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Hübner.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Zu dem Punkt Langzeiteinsatz. Es gibt von Tefferi die Arbeit, wo er sehr genau beschreibt, wie hoch bei den ersten behandelten Patienten die Abbruchrate ist: nach drei Jahren über 90 Prozent der Patienten wegen nicht mehr vorliegender Effizienz oder wegen Nebenwirkungen abgesetzt. Es gab nach einem Jahr schon eine hohe Abbruchrate. Das ist kein Krankenhaus am Rande der Stadt, sondern das ist eine Klinik, die weiß, wie man mit den Patienten umgeht. Da ist einfach eine Diskrepanz zu den beiden COMFORT-Studien. Ich glaube, man muss das ernst nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine Frage zur Validierung des MFSAF-Fragebogens. Mir ist noch nicht ganz klar: Wann lagen die Unterlagen vor? Denn das IQWiG hat gesagt, Frau Wieseler gerade eben, dass die Validierung im Modul 5 dargestellt war. Hatte die FB Med die zur ersten Nutzenbewertung nicht, ist das erst später publiziert worden? Ich kann mich erinnern, dass in der Nutzenbewertung der FB Med noch von einem fraglich validierten Endpunkt gesprochen worden ist und nicht alles vorlag, um das beurteilen zu können. Ich würde gerne wissen wollen, worauf diese Diskrepanz zurückzuführen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Hilf.

Herr Dr. Hilf (Novartis): Wenn ich Ihre Anmerkung richtig verstanden habe, dann haben Sie gefragt, wann das MFSAF-Dossier eingereicht wurde. Es ist mit dem Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Für dieses zweite Dossier?

Herr Dr. Hilf (Novartis): Ja.

(Dr. Mayer: Okay, danke!)

Es ist auch davor schon eingereicht worden. Bei der ersten Bewertung ist das MFSAF-Dossier nachgereicht worden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Beim zweiten Dossier ist es direkt mit dem Dossier eingereicht worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Nachfrage, wahrscheinlich nicht an Sie adressiert: Konnte das für die erste Entscheidung noch berücksichtigt werden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war die Basis für den geringen Zusatznutzen. Das haben wir daraus gezogen.

(Herr Dr. Mayer: Alles klar, danke!)

Weitere Fragen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Eine Frage noch zu dem EORTC. Da haben Sie mit der Stellungnahme die von Ihnen schon angesprochene Auswertung nachgereicht, in der Sie fehlende Werte ersetzt haben. Das haben Sie ausschließlich für die Funktionsskalen gemacht, nicht für die Symptomskalen. Gibt es dafür einen Grund?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Weiß, bitte.

Frau Dr. Weiß (Novartis): Die Beschränkung auf diesen Teil der Skalen hat sich darauf fokussiert, dass wir zur Lebensqualität etwas sagen wollten und die Frage der Symptome an anderer Stelle abgehandelt haben. Wegen der Kürze der Zeit haben wir uns darauf beschränkt, weil es zusätzliche Auswertungen waren, die mit entsprechenden Ressourcen abgebildet werden müssen.

Frau Dr. Wieseler: Grundsätzlich ist es üblich, einen Fragebogen vollständig auszuwerten, obwohl dieser andere Fragebogen vorliegt. Insbesondere wegen der Tatsache, dass das ein neuer, gerade validierter Fragebogen ist, wäre es natürlich wertvoll, die Konsistenz von Ergebnissen zur Symptomatik zu prüfen. Insofern wäre es schon sinnvoll gewesen, auch die Symptomskalen auszuwerten.

Frau Dr. Weiß (Novartis): Ja, da kann ich nicht widersprechen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer, Gelegenheit geben, aus seiner Sicht den heutigen Verlauf zusammenfassend darzustellen. Dann können wir die Anhörung schließen. Bitte schön, Herr Dr. Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Danke schön, Herr Hecken. – Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Diskussion. Was mir wichtig ist, hier nochmals zu adressieren, ist zum einen das Thema Mortalität. Wir haben hier zwei randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien vorliegen, die beide sehr konsistente Ergebnisse liefern. Wir haben über Mortalität diskutiert und darüber, wie die Daten zu interpretieren sind, welche Mechanismen dahinterstehen könnten. Das sind alles, denke ich, wichtige Fragen und Diskussionen. Fakt ist definitiv, dass in beiden Studien Mortalitätsdaten erhoben wurden. Wir haben an verschiedenen Messpunkten einen statistisch signifikanten Vorteil von Ruxolitinib gemessen. Ich glaube, das ist etwas, was ein sehr wichtiger Aspekt im Rahmen dieser Bewertung ist. – Damit möchte ich das Mortalitätsthema abschließen.

Vielleicht noch zwei Bemerkungen zum Thema Symptomatik und zur Lebensqualität. Wir haben das Thema intensiv diskutiert: Wie valide sind die Fragebögen? Ich denke, hier ist einige Arbeit geleistet worden. Die Unterlagen liegen diesem Gremium vor. Wir haben in nahezu allen Dimensionen deutliche Vorteile für Ruxolitinib in den zwei klinischen Studien messen können. Ich denke, auch das ist ein wichtiger Aspekt, der hierbei Berücksichtigung finden kann und muss.

Deswegen ist aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ruxolitinib gerechtfertigt. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Holler. – Ich blicke in die Runde. Weitere Wortmeldungen, Anmerkungen, Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. Dann bedanke ich mich für Ihr Erscheinen, für die fruchtbare Diskussion. Wir werden das bei der Entscheidung zu wägen und zu berücksichtigen haben. Bis zum nächsten Mal! Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.06 Uhr