

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Siltuximab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Oktober 2014
von 10.34 Uhr bis 11.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Rösberg
Frau Erhardt
Herr Dr. Tapprich
Herr Dr. Fleischmann

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

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

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

Herr PD Dr. Heß

Beginn der Anhörung: 10.34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ganz herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Frühen Nutzenbewertungsverfahren! Wir sind ein bisschen zügiger, weil die erste Anhörung etwas schneller gelaufen ist, als es eingeplant war. Danke, dass Sie uns jetzt auch etwas früher zur Verfügung stehen.

Wir befinden uns im Frühen Nutzenbewertungsverfahren von Sylvant[®], einem Orphan zur Behandlung der MCD. Ausgangspunkt des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist eine Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. September 2014. Wir haben es hier, wie ich bereits sagte, mit einem Orphan Drug für eine Indikation, für die es bislang keine zugelassenen Arzneimittel gibt, zu tun. Es hat sich, jedenfalls nach unserer Wahrnehmung, auch noch kein allgemein anerkannter Therapiestandard etabliert. Das therapeutische Spektrum umfasst verschiedene unterschiedliche Herangehensweisen.

Wir haben im Stellungnahmeverfahren von der DGHO kritische Anmerkungen zur Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses erhalten. Sie kritisiert, dass die Studie nicht gegen in Deutschland eingesetzte Therapien gelaufen ist, sondern gegen Best Supportive Care. Wir müssten uns aus meiner Sicht im Wesentlichen in der heutigen Anhörung mit der Patientenrelevanz und der Validierung von Endpunkten, hier insbesondere mit dem partiellen Ansprechen bezogen auf Tumore und Symptome, und mit Fragestellungen, die epidemiologische Daten wie die Berechnung des medianen Überlebens betreffen, beschäftigen. Das IQWiG ist zu der Erkenntnis gelangt, dass vom pharmazeutischen Unternehmer nicht ganz korrekte Berechnungen vorgenommen worden sind und damit dann eine Unterschätzung das Endergebnis sein könnte.

Im Stellungnahmeverfahren haben wir schriftliche Stellungnahmen einmal von Janssen-Cilag, dann von der DGHO und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller bekommen. Ich kann zur heutigen Anhörung begrüßen Frau Dr. Rösberg, Frau Erhardt, Herrn Dr. Tapprich und Herrn Dr. Fleischmann von Janssen, dann Frau Orben und Herrn Rasch, die eben auch schon da waren – sie seien erneut begrüßt – und – –

(Frau Dr. Nies: Herr Dr. Heß wird geholt!)

– Aha, Herr Dr. Heß wird geholt. Es ist gut, wenn er geholt wird, aber ich glaube, wir können trotzdem fortfahren. – Also Herrn Dr. Heß von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie brauchen wir nachher noch, aber gleichwohl könnte der pharmazeutische Unternehmer schon einmal aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte, die auch Gegenstand seiner Stellungnahme waren, hier einführend vortragen. Meine herzliche Bitte: Nicht alles komplett vorlesen, aber vielleicht die wesentlichen Punkte – auch die, die ich angesprochen habe – kurz anreißen, um damit auch noch einmal ein paar Bullet Points für die spätere Diskussion zu setzen.

Meinen Hinweis kennen Sie alle schon: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution nennen. Dann können wir uns auf dieser Basis durch die Thematik durcharbeiten.

Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. – Ich möchte in der Tat zum Einstieg einen kurzen Überblick geben, was aus unserer Sicht relevant ist. Bevor ich aber einsteige, erlaube ich mir, kurz vorzustellen, wer von Janssen-Cilag heute hier vertreten ist. Ich fange ganz rechts an: Frau Dr. Stephanie Rösberg, Apothekerin, war maßgeblich für die

Verfassung des Dossiers zu Siltuximab verantwortlich. Neben ihr Frau Erhardt, bei Janssen für Bewertungsmethodik verantwortlich, auch am Dossier beteiligt. Zu meiner Rechten: Dr. Christoph Tapprich aus der medizinischen Abteilung, selber in der Praxis erfahrener Facharzt für Hämatologie.

Gestatten Sie mir zum Einstieg die eine oder andere Anmerkung zur Erkrankung; die Castleman-Erkrankung dürfte ja nicht ohne weiteres bekannt sein. Siltuximab/Sylvant® ist ja zugelassen zur Behandlung von Patienten mit multizentrischer Castleman-Erkrankung, und zwar solchen, die HIV-negativ und Humanes-Herpesvirus-8-negativ sind. Castleman-Erkrankung ist eine seltene Erkrankung der Lymphknoten. Es gibt da zwei Ausprägungsformen: einmal die unizentrische, die nur einen Lymphknoten betrifft; das ist die häufigere Form. Was uns hier aber heute interessiert, ist die multizentrische Ausprägung, die mehrere Lymphknoten betrifft.

Bei der unizentrischen Form kann die Erkrankung durch chirurgische Eingriffe relativ gut geheilt werden, und die Heilungschancen sind sehr hoch. Das ist ganz anders bei der multizentrischen Form. Diese ist gekennzeichnet durch einen aggressiveren Verlauf, gravierende Auswirkungen für die Patienten und teilweise lebensbedrohlichen Charakter, und die Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Infektionen, für Nierenversagen und für bestimmte Krebsarten auf. Typische Symptome sind unter anderem Fieber, Nachtschweiß, Erschöpfung, Fatigue, Gewichtsverlust. In schweren Fällen kann es dann zu multiplem Organversagen, malignen Lymphomen kommen. Die Behandlung hier ist deutlich komplexer als im Falle der unizentrischen Form. Bisher gab es im Wesentlichen Ansätze zur Symptomminderung. Der G-BA selbst hat ja in seinem Bericht ausgeführt, dass bisher kein Therapiestandard etabliert ist und es keine Therapie zu geben scheint, die bei multizentrischer Castleman-Erkrankung zu einer dauerhaften Reduzierung der Krankheitslast führt.

Hier kommt nun Siltuximab ins Spiel und schließt angesichts dieser Ausgangslage eine echte und bedeutende Lücke. Es hilft multizentrischen Castleman-Patienten, zielgerichtet eine dauerhafte Reduzierung der Krankheitslast zu erreichen. Siltuximab selbst ist ein neuer chimärer Anti-Interleukin-6-Antikörper. Interleukin-6 spielt ja bei der Castleman-Disease eine zentrale Rolle; insofern macht es absolut Sinn, an diesem Pathomechanismus anzusetzen. Die Zielgerichtetheit von Siltuximab erklärt sich auch daraus, dass es nur bei nichtviralem Interleukin-6 wirkt; daher auch der Fokus auf eine bestimmte Patientengruppe innerhalb der multizentrischen Castleman-Disease. Soviel zu Siltuximab und zur Erkrankung.

Wie ist nun Siltuximab zu beurteilen? – Da sind vor allem zwei Studien relevant: Die Studie MCD2001 ist die zentrale Studie für diese Nutzenbewertung. Dabei handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte, doppelblinde Vergleichsstudie bei 79 Patienten: Siltuximab plus BSC vs. Placebo plus BSC. Sie ist qualitativ hochwertig. Der G-BA hat in seinem Bericht eingeschätzt, dass das Verzerrungspotenzial niedrig ist. Bemerkenswert hier auch: Diese Studie ist die erste randomisiert kontrollierte Studie im Feld der multizentrischen Castleman-Erkrankung überhaupt.

Neben dieser Studie MCD2001 gibt es noch eine Langzeitstudie, die MCD2002. Sie speist sich sowohl aus Patienten, die in Phase I mit Siltuximab behandelt wurden und dann in diese Langzeitbeobachtung eingegangen sind, als auch aus Patienten aus der MCD2001, die nach Abschluss der Studie immer noch auf Siltuximab angesprochen haben und dann in diese Langzeitstudie eingegangen sind. 19 Patienten aus Phase I sind bereits ausgewertet. Weitere Patienten, die aus der MCD2001 dazukommen, sind noch nicht ausgewertet; da werden die Daten in Zukunft kommen. Bei den bereits ausgewerteten Patienten war die mediane Beobachtungsdauer 5,1 Jahre; und alle, die in der Therapie waren, sprachen auch auf Siltuximab an. Das heißt also, auch hier gibt es schon erste Langzeiterkenntnisse; weitere sind zu erwarten.

Aus den Studien wird insgesamt deutlich: Siltuximab erreicht eine langfristig anhaltende Verringerung der Morbidität, eine Verbesserung der Lebensqualität bei einem gleichzeitig sehr guten Sicherheitsprofil. Ich möchte beispielhaft nur einige Daten nennen.

Siltuximab führt bei 56,6 Prozent der Patienten zu einem dauerhaften Abklingen der Symptome im Vergleich zu 19,2 Prozent im Vergleichsarm. 24,5 Prozent der Siltuximab-Patienten hatten dabei ein vollständig dauerhaftes Abklingen der Symptome. Das heißt, alle Symptome waren hier weg. Dieser Endpunkt ist bei keinem Patienten im Vergleichsarm aufgetreten. Insgesamt war der Endpunkt „Symptomfreiheit“ so definiert, dass diese 18 Wochen anhalten musste. Wenn man sich aber anschaut, wie es den Patienten tatsächlich ergangen ist, dann kann festgestellt werden: Die Patienten waren hier im Median 60 Wochen symptomfrei, also deutlich länger als die 18 Wochen, die gefordert waren. Zu bedenken ist dabei außerdem, dass die Studie, 48 Wochen nachdem der letzte Patient eingeschlossen worden war, entblindet und ausgewertet wurde und ein großer Teil dieser Patienten, die da angesprochen haben, immer noch angesprochen haben. Das heißt also, die Symptomfreiheit dürfte faktisch deutlich länger als diese 60 Wochen anhalten. Das zum Thema Morbidität.

Auch bei der Lebensqualität gab es eine deutlich Verbesserung, und zwar hier bei dem SF-36 Mental Component Score. Hier haben unter Siltuximab 68 Prozent der Patienten eine Verbesserung erreicht; im Vergleichsarm waren es 34,6 Prozent. Was hier auch bedeutsam ist: Die Verbesserung wurde bei Siltuximab deutlich schneller erreicht, und zwar nach 104 Tagen vs. 302 Tagen im Vergleichsarm, also auch hier bei der Lebensqualität eine deutliche Verbesserung.

Ich möchte auf zwei Diskussionspunkte kurz eingehen, die wir in unserer Stellungnahme besonders herausgearbeitet haben – Sie, Herr Hecken, hatten das ja teilweise schon kurz angesprochen –: Der eine Punkt ist das Thema Patientenrelevanz und hier insbesondere die Patientenrelevanz des partiellen Ansprechens. Es wurde ja im G-BA-Bericht teilweise in Zweifel gezogen, dass partielles Ansprechen patientenrelevant sei. Dass das nicht zweifelsfrei war, lag daran, dass ein partielles Ansprechen im primären Endpunkt auch dann festgestellt wurde, wenn der Tumor sich reduziert hat und gleichzeitig die Symptome konstant blieben. Wir haben dazu in unserer Stellungnahme noch einmal umfangreiche Auswertungen vorgelegt, und man sieht, dass auch beim partiellen Ansprechen Symptome deutlich zurückgehen. Es war also keineswegs so, dass die nur konstant blieben, sondern sie gehen deutlich zurück. Das heißt, aus unserer Sicht ist hier die Patientenrelevanz ohne weiteres gegeben. Andere Endpunkte beruhen ohnehin direkt auf Symptomen oder sind wie der SF-36 ein klar validiertes Lebensqualitätsinstrument, bei dem die Patientenrelevanz nicht in Zweifel steht.

Der andere Punkt ist das Thema Nebenwirkungen. Wenn man sich den G-BA-Bericht anschaut, könnte man zu der Meinung kommen, dass unter Siltuximab teilweise deutlich mehr Nebenwirkungen auftreten. Allerdings muss man hier bedenken – da relativiert sich der Unterschied dann –, dass die Behandlungsdauern in beiden Armen deutlich unterschiedlich waren. Im Vergleichsarm wurde im Median 152 Tage behandelt, unter Siltuximab waren es doppelt so viele; hier wurde im Median 375 Tage behandelt. Wenn man das mit in Betracht zieht, dann relativiert sich dieser Unterschied.

Wir haben das in der Stellungnahme unter anderem für die Nebenwirkung „Infektionen“ herausgearbeitet: Unter Siltuximab treten 0,11 Infektionen pro Patientenjahr auf, im Vergleichsarm 0,26. Betrachtet man Infektionen, die als schwere Ereignisse gewertet worden sind, dann ergibt sich ebenfalls ein klarer Unterschied: 0,08 Ereignisse unter Siltuximab und 0,2 im Vergleichsarm. Was wir auch hier gezeigt haben: Unter Siltuximab waren die auftretenden Infektionen insgesamt milder und kürzer in der Dauer. Insofern ergibt sich aus unserer Sicht ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil, von dem man durchaus sagen kann, dass es auf Placebo-Niveau liegt. Und der Zusatznutzen wird aus unserer Sicht durch Nebenwirkungen in keiner Weise beeinträchtigt.

Zusammenfassend kann man also sagen: Siltuximab füllt eine bedeutende und echte Therapielücke für Patienten, denen bisher keine Option zur Verfügung stand. Siltuximab wurde in einer qualitativ hochwertigen Studie untersucht und hat klare Vorteile gezeigt. Patienten mit multizentrischer Castleman-Erkrankung, die HIV- und HHV-8-negativ sind, steht jetzt eine gut untersuchte Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, die ihnen ermöglicht, langfristig symptomfrei zu bleiben und auch von schwerwiegenden Symptomen frei zu bleiben, sowie die Lebensqualität verbessert. Insgesamt rechtfertigt das aus unserer Sicht die Vergabe eines erheblichen Zusatznutzens für die neue Therapieoption Siltuximab.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Fleischmann. – Gibt es Fragen dazu? Mich würde jetzt insbesondere noch eine vertiefte Diskussion dessen interessieren, was im Stellungnahmeverfahren nachgeliefert wurde hinsichtlich des primären Endpunktes „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“. Da haben Sie ja jetzt eine Wechselwirkung darzustellen versucht, die eben zeigt, dass auch das partielle Tumorsprechen mit einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik einhergeht. Die Zahlen haben Sie eben genannt.

Dann war mir im Zuge der Vorbereitung auch die Infektionsproblematik aufgefallen, zu der Sie gerade eben die Zahlen 0,11 unter Siltuximab und 0,26 im Vergleichsarm genannt haben. Das sind Informationen, die für die Diskussion und für die Bewertung, wie ich glaube, von Relevanz sind. Deshalb meine Frage an die Bänke, an die Geschäftsstelle: Gibt es zu dem, was hier vorgetragen worden ist, Fragen? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Eyding: Ich habe zunächst noch zwei Verständnisfragen methodischer Art: Sie schreiben im Dossier:

Die Daten dieser Patienten (13 von 26 Placebo Patienten)

– also Therapieversager aus der Placebo-Gruppe –

sind jedoch nicht in die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte eingegangen, da sie ab dem Zeitpunkt der Entblindung zensiert wurden

und dann Cross-over vorgenommen haben.

Eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund eines cross-over-Effekts ist auszuschließen.

Meine Frage ist: Sind die Therapieversager in dem Siltuximab-Arm genauso zensiert worden, oder sind die mit in der Auswertung drin?

Eine weitere Frage ist: Wie steht es mit den anderen Endpunkten außer den Wirksamkeitsendpunkten? Sind die Placebo-Patienten in den Sicherheitsendpunkten dann auch ausgewertet und nicht zensiert worden? Sind die in dem Placebo-Arm ausgewertet worden, oder sind die in dem Siltuximab-Arm ausgewertet worden? Für mich sind das ja eigentlich informative Zensierungen, die hier vorgenommen wurden. Deswegen ist es schon eine methodisch wichtige Frage, wie diese Patienten dann am Ende in die Auswertung mit eingegangen sind. Das erst einmal zu dem Komplex.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Eine Anmerkung für das Protokoll: Um 10.42 Uhr ist Herr Dr. Heß gekommen. Herzlich willkommen, Herr Dr. Heß!

Wer möchte antworten? – Frau Rönsberg.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Der primäre Endpunkt bei der Studie war zeitgetrieben, und zwar 48 Wochen nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, fand die Auswertung statt. Das bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt generell entblindet wurde. Das heißt, nicht nur der Placebo-Arm wurde entblindet, sondern auch der Siltuximab-Arm wurde entblindet. Zu diesem Zeitpunkt wurden dann quasi alle Daten zensiert. Es ist also nicht in die Dossier-Endpunkte eingegangen. Das ist dazu zu sagen.

Was wir natürlich gemacht haben – gerade auch in Bezug auf die Mortalität –: Wir haben eine Nachbeobachtungsphase gehabt und geschaut, welche Patienten dann vielleicht noch in der Nachbeobachtungsphase verstorben sind. Aber generell gilt für die Wirksamkeitsendpunkte und die Adverse Events: Das wurde alles zum gleichen Zeitpunkt entblindet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich glaube, ich habe mich missverständlich ausgedrückt. Es geht mir vor allem um die Patienten aus dem Placebo-Arm, immerhin 50 Prozent der Patienten, die ein Cross-over vorgenommen haben während der Studie. Die sind ja auch zensiert worden, und zwar sind sie für die Wirksamkeitsendpunkte zensiert worden. Die Frage ist also: Was ist mit den Sicherheitsendpunkten dieser Patienten, wo sind die ausgewertet worden? Oder sind die auch zensiert worden? Und was ist mit den Patienten, die aufgrund eines Progresses aus der Studie ausgeschieden worden sind im Behandlungsarm: Sind die auch zensiert worden, oder wurden die weiter nachbeobachtet?

Im Anschluss daran die Frage – auch das ist wichtig –, wie das mit den Nachbehandlungen dieser Patienten ist. Klar, die Placebo-Patienten haben ein Cross-over gemacht und haben dann die experimentelle Therapie bekommen, die Patienten im Siltuximab-Arm sind halt aus der Studie ausgeschieden. Da ist die Frage: Zensierung oder nicht? Und: Nachbeobachtung, ja oder nein? Und: Wie gut ist die Nachbehandlung dokumentiert? Für die Einschätzung des Effektes spielt natürlich eine Rolle, wenn die nachbeobachtet worden sind, womit die dann nachbehandelt worden sind. Es gibt ja durchaus noch andere Therapien, die da einen Effekt ausüben könnten: also Rituximab oder Tocilizumab. Es wäre wichtig zu wissen, wie diese Patienten in die Auswertung eingegangen sind.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Das waren jetzt viele Fragen auf einmal. Ich versuche, sie der Reihe nach zu beantworten.

Zu den Patienten, die übergeführt wurden, also diese 13 von 26: In dem Moment, in dem der Patient entblindet wurde, ist er nicht mehr eingegangen, auch nicht in die Sicherheitsdaten, also zumindest zu dem Zeitpunkt, zu dem wir sie ausgewertet haben. Was wir natürlich machen: Sie sind weiter unter Beobachtung, und diese Nachbeobachtung findet in Form der MCD2002 statt. Viele dieser Patienten, die übergewechselt sind, haben weiterhin Siltuximab erhalten, und ab dem Zeitpunkt des primären Endpunkts konnten sie in die MCD2002 wechseln, dort sind sie teilweise immer noch. Und von diesen Patienten erwarten wir Daten im März 2017. Sie werden also weiterbehandelt, und da erfassen wir natürlich auch weiter die Sicherheitsdaten.

Zu den Patienten, die unter Siltuximab eine Therapieprogression hatten und ausgeschieden sind: Die sind meines Wissens nach nicht weiterbeobachtet worden. Also, dazu wüsste ich jetzt keine Daten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Fragen, Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Erst einmal ja, danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Wenn dazu jetzt keine Fragen mehr sind, würde ich auf einen anderen Bereich zu sprechen kommen. Was uns noch beschäftigt hat – vielleicht auch eine Frage an die DGHO; ich weiß es nicht –, ist die Frage des Therapiestandards. Den gibt es – das wurde ja eigentlich schon klar gesagt von allen Seiten – in dem Sinne nicht. Aber soweit ich die Stellungnahme der DGHO verstanden habe, wird doch in der Regel eine remissionsinduzierende Therapie verwendet. Für uns ist jetzt vor dem Hintergrund, dass es keine zugelassene Therapie in diesem Bereich gibt – das ist klar – wichtig zu wissen: Was heißt „in der Regel“? Das heißt: Inwiefern gibt das, was wir hier als Vergleichsarm haben, also Best Supportive Care plus Placebo – das ist ja im Prinzip ein Best Supportive Care-Vergleich und add-on Siltuximab –, überhaupt für irgendeine Population das wieder, was man in dieser Indikation machen würde? Formal ist es klar: Es ist ein Placebo-Vergleich, das ist ein Orphan, wir berücksichtigen das. Aber einfach so zum Hintergrund – das ist ja ganz wichtig –: Gibt es auch Patienten in dieser Indikation, bei denen man sozusagen eine reine symptomorientierte Therapie machen würde? Das ist einfach meine Frage. Der Comparator-Arm ist ja – das muss man klar sagen – von der Ethik genehmigt worden. Einfach vor diesem Hintergrund, damit man das ein bisschen einschätzen kann. Ich weiß nicht, ob Sie, Herr Dr. Heß, oder ein Vertreter der Industrie antworten will.

Herr Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Dr. Heß an. Herzlich willkommen und zunächst einmal Entschuldigung, dass wir ein bisschen vorher begonnen hatten.

Herr Dr. Heß (DGHO): Entschuldigung, ich wartete vor den Toren und habe den Anfang verpasst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist immer dramatisch. – Sie haben das Wort, Herr Dr. Heß.

Herr Dr. Heß (DGHO): Die Frage ist natürlich nicht einfach zu beantworten. Kernproblem ist die unklare Situation bei Morbus Castleman überhaupt. Es ist ja eine Krankheit, die eigentlich erst in den letzten Jahren zunehmend klarer definiert wurde, sodass überhaupt homogene Patientenpopulationen identifiziert werden. Das heißt, bei vielem, was sich in der Literatur findet, ist gar nicht so klar, wie homogen das gewesen ist. Das ist ja der große Verdienst dieser Studie, muss ich sagen, dass man hier auch eine zentrale Pathologie hat, dass man sich überhaupt einmal sicher sein kann, um welches Patientenkollektiv es sich hier handelt.

In aller Regel sind die Patienten ja sehr vereinzelt, und die meisten Behandlungszentren haben sehr wenige Patienten. Das ist ja ein Symptomkomplex, der irgendwo zwischen multiplem Myelom und lymphatischen Systemerkrankungen auftaucht. Deshalb werden in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik in der Regel – und das drückt es aus – auch Therapieansätze verwendet, die aus diesen Bereichen kommen: Es sind Steroide, Chemotherapeutika und in Analogie dann zuletzt auch Rituximab kombiniert worden.

„In der Regel“ drückt aber auch aus, dass es keinen Standard gibt, weil situativ immer wieder neu entschieden wird. Das heißt, bei einem Patienten mit einem hohen Behandlungsdruck, der eine dramatische Progredienz hat, wird man sich eher verhalten und wie bei einem Lymphom eine Chemotherapie oder eine Chemoimmuntherapie verwenden. Bei Patienten, die eher einen schleichenden Verlauf haben, ist Best Supportive Care durchaus adäquat, und man wird letztendlich versuchen, ihn mit einer konsequenten Infektbehandlung, supportiven Therapeutika, Transfusionen zu betreuen.

Es kann auch für den Patienten unterschiedliche Therapiephasen geben. Es gibt Situationen, in denen er rasch progredient ist, wo man dann durchaus eine Chemotherapie verwendet. Es gibt Situationen, wo die Krankheit schleichend ist, wo man sich eher zurückhält. Das heißt, „in der Regel“ drückt aus, dass man das immer wieder macht. Es drückt auch aus, dass man sicherlich kein einheitliches

Vorgehen hat, sondern sehr symptomgetrieben vorgeht. Es gibt sicherlich die Situation, dass man auch Best Supportive Care bei den Patienten anwendet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heß. – Frau Müller, beantwortet das die Frage?

Frau Dr. Chr. Müller: Ja, das beantwortet meine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Teupen bitte, dann Frau Müller.

Frau Teupen: Danke. – Sie haben ja beschrieben, dass sich der SF-36 signifikant unterscheidet, was uns sehr erfreut. Jetzt zur Frage der Fatigue, die Sie ja auch in einem spezifischen Fragebogen erhoben haben. Man würde ja vermuten, dass die sich auch signifikant unterscheidet. Dem ist nicht so. Wie erklären Sie sich das?

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Das stimmt, dass wir bei der Fatigue in dem Fall keinen Unterschied zeigen konnten. Ein Erklärungsversuch, den wir an dieser Stelle haben, ist, dass Fatigue nur eines der Symptome, wenn auch ein wichtiges ist. Das heißt, unter Umständen ist es für den Patienten an sich nicht so leicht zu differenzieren, ob jetzt die Fatigue passé ist. Wir gehen davon aus, dass da irgendwo keine eindeutige Differenzierung stattfindet. Das andere ist, dass wir glauben, dass es im Prinzip eher längerfristig ist und es sich unter Umständen – – Der Trend ist ja da, es ist nur nicht ein signifikanter Trend da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Erhardt. – Frau Teupen, ist die Frage damit beantwortet? – Frau Müller, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Ja, ich habe noch eine zweite Frage. Und zwar bezieht sie sich auf die nachgereichten Auswertungen, mit denen Sie jetzt versucht haben zu belegen, dass der Endpunkt „partial response“ auch patientenrelevant ist, weil er in Bezug auf die Komponente der Symptome ja lediglich als Nicht-Verschlechterung definiert war, was wir ja sozusagen erst mal nicht als patientenrelevant an sich betrachten würden. Sie haben da ja nur Daten für den Verum-Arm nachgereicht, weil wir eben keinen Endpunkt „partial response“ im Comparator-Arm hatten.

Es sind ja relativ wenige Patienten, wie das eben leider so ist bei einer seltenen Erkrankung. Wir haben 17 Patienten. Inwieweit kann man daraus Ihrer Ansicht nach eine Aussage generieren? Sie haben ja keinen Vergleich gemacht zum Comparator-Arm, sondern haben sich das nur im Verum-Arm angesehen. Klar, es gab keine Response unter Placebo. Und Sie haben jetzt hilfsweise sozusagen Baseline-Vergleiche in einzelnen Symptomkategorien angestellt. Wenn Sie vielleicht noch einmal etwas dazu sagen könnten, wie Sie das einschätzen, inwieweit man daraus überhaupt eine Aussage generieren kann. Wenn ich mir das so ansehe, dann sieht man erst einmal etwas in allen Kategorien und bei allen Symptomen; bei allen anderen bewegt sich das sozusagen im Einzelfallbereich. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen. Es ist für uns auf Anhieb nicht so ganz nachvollziehbar, inwieweit dadurch nachgewiesen werden kann, dass der Endpunkt „partial response“ patientenrelevant ist wegen der damit einhergehenden Symptomreduktion.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Vielleicht sage ich noch kurz etwas dazu, wie wir den Gesamtsymptomatik-Score erstellt haben. Es geht sowohl nach der Schwere der Symptome als auch nach der Anzahl. Zum Beispiel hatte der Patient Fatigue in dem Schweregrad 3. Das heißt, man addiert quasi diesen einen Punkt plus den Schweregrad, und somit geht die Zahl vier in den Gesamtsympto-

matik-Score ein. Den haben wir zu Baseline gemessen und dann über die Studie hinweg bis zur letzten Messung geschaut, wie sich dieser Symptomwert verbessert hat.

Natürlich, es sind wenige Patienten, da geben wir Ihnen recht; aber da man bei allen 17 Patienten gesehen hat, dass sich Symptome in allen Kategorien reduzieren, denken wir schon, dass jedes Symptom, das sich reduziert, wo sich die Situation des Patienten verbessert, ein gewonnenes Symptom ist und für den Patienten auch relevant ist. Von daher denke ich schon, dass wir dazu Aussagen treffen können, auch wenn es nur 17 sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht Ihnen das, Frau Müller?

Frau Dr. Chr. Müller: Das reicht, ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Noch eine Nachfrage zu den ausgeschiedenen Siltuximab-Patienten. Sie haben gesagt, diese sind nicht nachbeobachtet worden. Gilt das auch für die Mortalität derjenigen, die aus der Studie wegen Progress ausschieden? – Ich nehme an, dass Mortalität noch erfasst worden ist, aber das würde ich gern explizit hören.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Da habe ich mich eben ein bisschen falsch ausgedrückt. Ja, Mortalität wurde erfasst, und auch unerwünschte Ereignisse, insofern sie höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit Siltuximab aufgetreten sind, wurden weiterhin erfasst, und zwar nicht nur über die 30 Tage nach der letzten Studienapplikation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Nur eine ganz kleine Rückfrage zu dem, was Sie eben vorgetragen haben. Die unerwünschten Ereignisse wurden also dann erfasst, wenn man dachte, dass sozusagen ein kausaler Zusammenhang bestand? Ist das richtig? Aber nur in der Nachbeobachtungszeit, oder wie? Wenn Sie dazu noch kurz etwas sagen könnten.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Die Frage ging ja jetzt gezielt auf die Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind. Da wurde das so gemacht. In der Nachbeobachtungsstudie ist das natürlich anders, da werden natürlich alle Nebenwirkungen erfasst. Diese MCD2002, das ist eine richtige Nachbeobachtungsstudie, wo wir die Safety komplett erfassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie können gerne nachfragen.

Frau Dr. Chr. Müller: Also für die ausgeschiedenen Patienten, die unter Siltuximab eine Krankheitsprogression hatten, wurden nur die als kausal beurteilten Nebenwirkungen erfasst, und für die, die in die Nachfolgestudie gegangen sind, was ja größtenteils die sind, die aus dem Placebo-Arm zu Siltuximab gewechselt sind, wurde alles erfasst? Das sind ja sozusagen unterschiedliche Kriterien.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Genau, weil die einen ja quasi aus der Studie ausgeschieden sind. Bei denen wurde dann wirklich bis 30 Tage nach der letzten Studienapplikation alles erfasst, danach nur noch der kausale Zusammenhang. Und die, die wir weiter in der Studie haben, werden natürlich komplett erfasst.

Frau Dr. Chr. Müller: Gut, danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, noch einmal.

Herr Dr. Eyding: Ich habe auch noch eine Frage zu den Cross-over-Patienten. Wissen Sie, wie viele Patienten zum Beispiel aus der Placebo-Gruppe nach dem Cross-over gestorben sind, und sind die dann in der Placebo-Gruppe gewertet worden? Das ist ja wahrscheinlich auch nachbeobachtet worden.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Von den 13 Patienten, die übergetreten sind, ist keiner verstorben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Den Komplex haben wir jetzt abgeschlossen. – Noch eine andere Frage: Wie erklären Sie sich die Diskrepanz zwischen den patientenberichteten Symptomen, also diesem PRO, das sie entwickelt haben, und den Symptomen, die vom Arzt erfasst worden sind über das CTCAE? Wir haben ja einen deutlichen Effekt bei den arztbeobachteten UEs oder UE-artigen Auswertungen und ein ganz anderes Ergebnis bei den patientenberichteten Symptomen. Können Sie das kommentieren, weswegen da ein so großer Unterschied ist und diese Diskrepanz existiert?

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Das richtig zu erklären ist natürlich schwierig. Wir haben ein neues PRO-Instrument entwickelt. Dass man da keine statistische Signifikanz sieht, sondern nur einen numerischen Vorteil – ich denke einmal, dass Sie darauf hinaus möchten –, könnte daran liegen, dass auch diese Schwelle, die erreicht werden musste, dass dieser eine Punkt, der es dann ja war, von uns aufgerundet wurde von 0,75, die es eigentlich hätten sein müssen, auf 1. So könnte man sich vielleicht erklären, dass es nicht statistisch signifikant, sondern erst mal nur numerisch ist, oder vielleicht auch so, dass der Patient selbst noch etwas länger braucht, um das alles zu verstehen und wahrzunehmen. Aber das so richtig zu erklären ist schwierig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das nehme ich so hin; das werden wir dann beurteilen. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Herr Gerber-Grote, Sie hatten noch etwas zu den Patientenzahlen?

Herr Dr. Gerber-Grote: Ich kann dazu gerne Stellung nehmen, wenn das jetzt gerade passt. Sie hatten ja kritisiert, dass wir bezüglich Ihrer Studienauswertung Probleme sehen. Ich möchte das an zwei Studien verdeutlichen. Es gibt ja nur sehr kleine Studien, die darüber berichten, wie lange Patientinnen und Patienten mit multizentrischem Morbus Castleman überleben. Sie haben ja einmal eine Studie aus China mit zehn Patientinnen und Patienten und eine aus den USA – ich glaube aus Texas – mit neun Patientinnen und Patienten zitiert und behauptet, aus beiden Studien könnten Sie ein medianes Überleben herleiten. Das hat mich etwas verwundert.

In der chinesischen Studie leben von den zehn Patienten nach der medianen Beobachtungszeit von 34 Monaten noch sieben Patienten, zwei Patienten sind verstorben, einer ist, glaube ich, Lost to follow-up. Das heißt, wir können ein medianes Überleben eigentlich gar nicht ausrechnen, weil ja eben noch mehr als die Hälfte der Patienten leben. Deswegen verstehe ich nach wie vor nicht, dass Sie behaupten, man könnte hier ein medianes Überleben von 34 Monaten ausweisen. Ich meine, das liegt hier daran, dass in dieser Studie an einer Stelle geschrieben wird, es wäre ein medianes Follow-up von 34 Monaten. An einer anderen Stelle wird dann zwar von Überleben gesprochen, aber der

Reviewer hätte, wenn ich jetzt sehr streng bin, eigentlich schreiben müssen: Halt, das ist falsch! Wir können hier nur ein medianes Follow-up aufweisen.

In der anderen Studie liegt der Hund, also der Fehler, so ähnlich begraben. Da gibt es zwei Tabellen, unter anderem eine Tabelle, in der auch die neun Patientinnen und Patienten mit multizentrischem Morbus Castleman ausgewiesen sind. Da steht immer so schön ein „A“ unter Status. „A“ heißt hier „alive“, und da gibt es einmal „alive with disease“, einmal „alive – no evidence of disease“ und dann eben auch Monatsangaben. Das heißt, wir können auch hier nur eine Beobachtungszeit herauslesen, aber kein medianes Überleben, weil eben alle überleben. Insbesondere kann man jetzt auch nicht behaupten, das wäre eine Unklarheit, weil hier „survival“ stehe – man könnte das als Überleben auffassen, also dass die Patienten nach der Zeit gestorben wären –; denn in der Tabelle auf der nächsten Seite wird ja auch wieder von „alive“ gesprochen, aber diejenigen, die gestorben sind, werden mit „D“, „dead“, angegeben. Also auch hier gibt es keine Möglichkeit, sich zu täuschen und zu sagen: „Oh, die könnten ja nach dieser Zeit gestorben sein“. – Ich würde Sie also bitten, solche Studien doch genauer zu lesen; denn es ist einfach nicht richtig, was Sie aus diesen beiden Studien abgeleitet haben.

In Ihren Stellungnahmen haben Sie in diesem Zusammenhang natürlich auch noch andere Studien aufgeboten, sind aber nicht auf die von uns noch gefundene Studie von Dispenzieri eingegangen, wo ja nach 65 Monaten noch über 60 Prozent der Patientinnen und Patienten gelebt haben. Ihre Argumentation hat mich also nicht überzeugt, wenn Sie sagen, 34 Monate seien Ihrer Ansicht nach weiterhin das maximale mediane Überleben. Im Gegenteil: Ich denke, 34 Monate sind nach der aktuellen Literatur eher so etwas wie eine untere Grenze des medianen Überlebens, und wir wissen nicht, wo die obere Grenze liegt. Deshalb haben wir in Anlehnung an die Publikation von Dispenzieri mit fünf Jahren gerechnet. Es könnte durchaus auch noch höher sein; das wissen wir nicht. Aber mein Hauptpunkt ist: Ich denke, Sie können nicht mit den 34 Monaten argumentieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Gerber-Grote. – Möchten Sie darauf replizieren? – Herr Fleischmann, bitte.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Ich glaube, man muss hier konstatieren: Die Studienlage ist insgesamt sehr schlecht. Wir haben versucht, aus dem, was da ist, das Möglichste zu machen. Wir sind ja auf eine Zahl bzw. Spannweite – es ist eigentlich kein fixer Wert – von 118 bis 744 Patienten gekommen. Ihre Folgerung war ja, dass das durchaus im Bereich des Plausiblen ist, wenngleich Sie bei uns bzw. bei der Auswertung oder in diesen Studien ein paar Schwächen nachgewiesen haben. Sie kommen sozusagen auf einen doppelt so hohen oberen Wert der Spannweite. Ich glaube, man muss einfach konstatieren, dass wir uns hier in einem Feld bewegen, das sehr schwierig ist und das nur eine sehr unzureichende Studienlage hat; aber Ihre Punkte sind natürlich valide und berechtigt.

Unser Punkt war natürlich, zu versuchen, das Beste herauszuholen und zumindest eine Schätzung des medianen Überlebens zu machen, um dann die Patientenzahl einigermaßen eingrenzen zu können. Aber selbst wenn man sagt, die Spannweite ist von 118 bis über 1.000 Patienten, dann ist es immer noch eine sehr kleine Patientenanzahl, um die es hier geht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, dann Frau Müller.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Frage zum Komplex der unerwünschten Ereignisse. Es ist hier ja wahrscheinlich allen klar – das würden wahrscheinlich alle unterschreiben –, dass wir in den globalen Auswertungen der unerwünschten Ereignisse, die in den UE-Auswertungen sind, einfach eine

Vermischung von Symptomen der Erkrankung und möglichen Nebenwirkungen haben. Deswegen ist die UE-Auswertung per se erst einmal ziemlich problematisch.

Meine Frage: Gibt es eine Handhabe oder vielleicht eine Auswertung, die Sie gemacht haben, wo die Dinge, die Sie prospektiv ja schon mit dem UE-Erfassungssystem als Wirksamkeitseindpunkte definiert haben, von den UE-Auswertungen abgezogen wurden, sodass man sozusagen die Punkte hat, die erst einmal nicht durch die Symptomatik der Krankheit erklärbar sind, auch wenn man da vielleicht einen anderen Fehler macht, indem man Nebenwirkungen der Medikation wegstreicht? Gibt es da eine Art von Auswertung, oder haben Sie sich dazu Gedanken gemacht, wie man das besser trennen kann?

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Nein, eine solche Auswertung haben wir in dem Fall nicht gemacht.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine kleine Rückfrage zu der Diskussion eben zu den Patientenzahlen. Ich habe die Ausführungen von Herrn Dr. Heß so verstanden, dass sozusagen schon die Diagnosestellung oft fraglich ist. Es gibt ganz unterschiedliche Kriterien. Wenn es keine zentrale histologische Bestätigung gibt, dann weiß man eigentlich nicht, ob man da wirklich die gleichen Kriterien angelegt hat. Wie sehen diejenigen, die sich mit den Patientenzahlen beschäftigt haben, das? Inwiefern spielt das dabei eine Rolle? Sie haben ja schon gesagt: Das ist ungenau. Aber wenn sozusagen die Kriterien für die Diagnose noch gar nicht so lange existieren und diese oft nicht wirklich gesichert ist, in welchem Unsicherheitsbereich bewegen wir uns dann? Wie sehen Sie das?

Herr Dr. Gerber-Grote: Ich bin nun kein Spezialist auf diesem Gebiet. Es wurden ja zum Teil auch sehr alte Studien aus den 80er-Jahren zitiert, die angeblich ein medianes Follow-up von 19 Monaten haben. Abgesehen davon wissen wir bei diesen Studien zum Teil auch gar nicht, wie die Patienten beobachtet worden sind usw. Ich denke, dass wir diese Studien hier wirklich gar nicht berücksichtigen sollten, sondern dass wir uns wirklich auf die neueren Studien – – Das halte ich in diesem Krankheitskontext für sehr wichtig. Deswegen hatten wir gesucht und diese relativ große Studie von Dispenzieri herangezogen.

Jetzt im Detail: Es ist immer schwierig, nachzuvollziehen, nach welchen Kriterien genau diese Patientinnen und Patienten aufgegriffen wurden, auch in den neueren Studien. Da ist, glaube ich, immer auch eine Unsicherheit mit drin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Heß, können Sie dazu vielleicht noch etwas ergänzen?

Herr Dr. Heß (DGHO): Die alten Studien kann man sicherlich nicht gut verwenden. Es ist auch vollkommen unklar, was ätiologisch dahintergesteckt hat: HIV, HHV-8 – das war gar nicht klar. Von daher kann man im Prinzip wohl erst die letzten 10, 15 Jahre hier zu einer ernsthaften Analyse heranziehen.

Ich denke, es ist ein Verdienst, dass es hier eine zentrale Pathologie gibt. Ich verstehe das eigentlich so, dass die Studie hier eine Benchmark setzt, welches Überleben zu erwarten ist. Die Arbeit von Dispenzieri ist retrospektiv – 450 Patienten aus verschiedenen Studien zusammengezogen – und auch mit einer Methodologie, angesichts der man sich die Frage stellen muss: Entspricht das einer prospektiven Beobachtung?

Mein aktuelles Verständnis ist, dass man, wenn man die Risikogruppen nimmt – das heißt HHV-8-negativ, HIV-negativ –, nach dem, was man der Literatur entnehmen kann, sicherlich eine Lebenser-

wartung haben wird, die im Median fünf Jahre oder besser sein dürfte. Es wird schlechter für die Patienten, die älter sind, die Männer sind, die eine plasmazelluläre Variante haben. Man kennt also gewisse Risikofaktoren; aber es ist, glaube ich, das erste Mal eine einheitliche Pathologie angewendet worden. Von daher halte ich das hier für eine Benchmark, die für zukünftige Analysen sehr wertvoll ist, für den retrospektiven Vergleich allerdings letztendlich kaum gut zu verwenden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heß. – Ich blicke in die Runde. Fragen? – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Eine kleine Verständnisfrage. Wie ist Progress bei Respondern definiert gewesen? Ist das von der Best Response aus gesehen, dass sie also von da aus, wo sie respondiert haben, sozusagen schlechter geworden sind um die Maße, die Sie da angegeben haben, oder bezieht sich das immer auf Baseline? Wie sind also Therapieversager definiert bei denen, die eine Response hatten?

Frau Dr. Rösberg (Janssen-Cilag): Das wurde immer zu dem jeweiligen Status quo gemacht. Je nachdem, wie der Patient gerade ist, musste sich beispielsweise der ECOG-Status verschlechtern oder ein Symptom um mindestens zwei Grade schwerer werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich keine. Weitere Erläuterungen, Ergänzungen? – Auch kein Bedarf. – Dann danke ich für die Fragen.

Ich würde jetzt den Stellungnehmern, dem pU wie auch den Vertretern der DGHO oder des vfa, die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht kurz zusammenfassend die wesentlichen Punkte noch einmal herauszuarbeiten, sofern sie das als angezeigt ansehen. – Bitte schön, Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Zum einen ist aus der Diskussion herausgekommen – ich glaube, das haben wir alle gesehen –: Definition des Therapiestandards ist schwierig. Insofern wird hier eine echte patientenrelevante Lücke mit Siltuximab geschlossen.

Es wurde auch deutlich, dass mit der randomisiert kontrollierten, doppelblinden Studie MCD2001 durchaus ein Standard in diesem Feld gesetzt wird, das bisher noch relativ wenig untersucht ist, mit Therapieoptionen, die teilweise nur in sehr, sehr kleinen Studien untersucht worden sind. Wenn man sich die Ergebnisse anschaut, wird aus unserer Sicht deutlich, dass eine ganz klare patientenrelevante Verbesserung der Symptomatik und der Morbidität herausgearbeitet wurde und die Lebensqualität ebenfalls besser wird. Ich glaube, man muss hier sehr stark auf das Gesamtbild schauen, das hier eine Rolle spielt. Dieses verbessert sich in einigen Endpunkten deutlich. Das zeigt aus unserer Sicht nochmals die Relevanz und, dass ein erheblicher Zusatznutzen für Siltuximab durchaus gerechtfertigt ist.

Was die Patientenzahl angeht, so ist, glaube ich, deutlich geworden, dass die Unsicherheit riesengroß ist. Das zeigt sich ja auch an der sehr großen Spanne, die sowohl in unserem Dossier, aber auch in den Anmerkungen des IQWiG war. Das ist eine Unsicherheit, mit der wir hier leben müssen, und die sich dann möglicherweise in der Zukunft, wenn weitere Untersuchungen vorliegen, eingrenzen lässt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei ich Ihren Einlassungen entnommen habe, dass Sie sich mit der Zahl, die Herr Gerber-Grote in die Diskussion eingebracht hat – so etwa sechs Jahre –, und mit dem, was Herr Heß mit fünf Jahren definiert hat, doch anfreunden könnten, um das etwas vornehmer auszudrücken.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Definitiv ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heß, Ihre Gesellschaft hatte in ihrer Stellungnahme den Zusatznutzen etwas anders quantifiziert. Sie war davon ausgegangen, dass am Ende kein erheblicher Zusatznutzen, sondern ein nicht quantifizierbarer stehen sollte oder könnte. Wollen oder können Sie dazu noch etwas sagen, damit wir das hier an dieser Stelle auch rund haben?

Herr Dr. Heß (DGHO): Aus Sicht der Fachgesellschaft ist der erste Punkt: Das ist sicherlich eine Studie, die einen Standard in diesem Feld gesetzt hat. Ich glaube, das wird etwas sein, woran alle weiteren Studien gemessen werden.

Das Kernproblem der Situation ist, dass, wie in der Diskussion schon dargelegt, letztendlich für keines der angewendeten Therapieverfahren eine tatsächliche Analyse über die Wirksamkeit und sozusagen die Dauer des Ansprechens auf diese Therapieformen vorliegt. Von daher ist ein direkter Vergleich zu den in der Regel angewendeten Therapieverfahren nicht möglich.

Wir sehen den Nutzen der Siltuximab-Therapie. Bei dieser inkurablen Erkrankung, die dadurch geprägt ist, dass Patienten Symptome haben, findet eine Symptomlinderung statt. Ein Vergleich zu anderen Therapien ist uns aber letztendlich an dieser Stelle nicht möglich. Nutzen ja, Quantifizierbarkeit von daher an dieser Stelle nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es aus Sicht des vfa noch etwas anzumerken? – Das ist nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich für die Diskussion, für die Erörterung der aus meiner Sicht wichtigen Fragestellungen, die heute auf der Tagesordnung standen. Wir werden jetzt im Lichte dieser Anhörung die Entscheidung zu treffen haben.

Danke, dass Sie da waren. Ich sage: Bis zum nächsten Mal; wir sind ja häufiger aus solchen Anlässen zusammen.

Schluss der Anhörung: 11.23 Uhr