

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 25. August 2015
von 10.02 Uhr bis 11.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hilf
Herr Dr. Holler
Frau Dr. Skorupa
Frau Dr. Weiß

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**:

Herr Dr. Erdmann
Herr Scheer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Werner
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss, Unterausschuss Arzneimittel. Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens. Das Wort „frühe Nutzenbewertung“ geht mir nur schwer über die Lippen, weil wir hier einen zweiten Durchlauf für ein Orphan haben, Jakavi, das die Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat.

Wir diskutieren heute über die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Juli. Diese Dossierbewertung des IQWiG liegt Ihnen allen vor. Dazu sind diverse Stellungnahmen eingegangen. Wir werden uns heute wahrscheinlich schwerpunktmäßig mit Fragestellungen beschäftigen müssen wie der Möglichkeit der Quantifizierung des Zusatznutzens trotz des Anteils an Studienpatienten, die mit nicht zugelassenen Arzneimitteln behandelt worden sind. Dann werden wir über die Berücksichtigung weiterer Endpunkte diskutieren müssen. Hier wird es um die Patientenrelevanz verschiedener Endpunkte gehen. Wir haben es erneut mit der Frage der Bedeutung der Reduzierung der Milzgröße zu tun. Ganz wichtig ist die Unsicherheit der Datenlage zu den Langzeiteffekten Mortalität, Morbidität aufgrund der geringen Fallzahl und des relativ hohen Anteils an Crossover-Patienten.

Wir haben im Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen bekommen von Novartis Pharma GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., also von der DGHO, von medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH sowie vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße als Teilnehmer an dieser Anhörung Herrn Dr. Hilf, Herrn Dr. Holler, Frau Dr. Skorupa und Frau Dr. Weiß von Novartis, Herrn Dr. Erdmann und Herrn Scheer von medac, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Herrn Dr. Werner und Herrn Dr. Rasch vom vfa.

Es ist das übliche Verfahren: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb habe ich die herzliche Bitte, dass Sie jeweils Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Institution nennen, bevor Sie Ihren Wortbeitrag abgeben, damit das entsprechend protokolliert werden kann.

Bezüglich der einführenden Bemerkung des pharmazeutischen Unternehmers habe ich eine herzliche Bitte. Die Stellungnahme haben alle gelesen. Sie haben Gelegenheit, die wesentlichen Punkte herauszustellen, damit wir anschließend in die Diskussion eintreten können. Herr Holler, bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis): Herzlichen Dank. – Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einführende Worte von unserer Seite zur Nutzenbewertung des Präparates Ruxolitinib in der Polycythaemia Vera – ich kürze das der Einfachheit halber in Zukunft mit PV ab - vorwegzuschicken. Für Ruxolitinib wurde im vergangenen Verfahren ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Indikation Myelofibrose zuerkannt. Im aktuellen Verfahren beschäftigen wir uns mit einer Indikationserweiterung, nämlich der PV, einer sehr ähnlichen Erkrankung, bei der die Prognose der Patienten glücklicherweise besser ist, die Einschränkung der Lebensqualität durch die entstehenden Symptome jedoch vergleichbar schwerwiegend ist. Auch in dieser Indikation gehen wir von einem beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten aus. Den Patienten mit dieser seltenen Erkrankung steht nun mit Ruxolitinib eine Therapieoption zur Verfügung, wo vorher die Therapiealternativen zur Neigung gegangen sind. Gemäß der vorliegenden Studie wird die schwerwiegende Symptomatik der Patienten verbessert, was eine spürbare Linderung der Erkrankung bedeutet.

Ganz kurz zur Erinnerung, was die PV beinhaltet. Es geht um eine Erkrankung, bei der die unkontrollierte Vermehrung der Erythrozyten oft mit einer Leukozytose und/oder einer Thrombozytose verge-

sellschaftet ist. Das führt dazu, dass gehäuft Thromboembolien auftreten, die mit über 40 Prozent die häufigste Todesursache bei Patienten mit PV darstellen. Zusätzlich treten eine ganze Reihe von verschiedenen Symptomen bei den Patienten auf, die natürlich zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen.

Das IQWiG plädiert in seiner Bewertung für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund der patientenrelevanten Vorteile von Ruxolitinib, jedoch bei erhöhter Unsicherheit durch den Einsatz von nicht zugelassenen Produkten im Vergleichsarm bei circa 25 Prozent der Patienten. Wie im Dossier und in der Stellungnahme dargelegt, sehen wir den Zusatznutzen als quantifizierbar an und plädieren für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Stellungnahme haben wir die Analysevorschlüsse des IQWiG aufgegriffen und zahlreiche weitere Analysen eingereicht.

Für die heutige Anhörung haben wir noch 80-Wochen-Daten zu den Nebenwirkungen dabei, die zeigen, dass die Ergebnisse zu Dyspnoe und zu Muskelspasmen wahrscheinlich Zufallsbefunde sind und somit in Übereinstimmung mit den Aussagen des IQWiG eine Herabstufung des Zusatznutzens nicht rechtfertigen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus unserer Sicht in der vorliegenden Studie adäquat umgesetzt. Gemäß den geltenden Therapieleitlinien der Fachgesellschaften und der gängigen ärztlichen Praxis sind nicht zugelassene Produkte Teil der Therapie bei Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber HU sind. Dies ist ein Indikator für den Mangel an Therapieoptionen vor Einführung von Ruxolitinib in der schwierigen Situation, in der sich Patienten und Ärzte zu jener Zeit befanden. Bereits im Dossier hatten wir gemäß der G-BA-Beratung eine Sensitivitätsanalyse für diese praxisfernere Population ohne die nicht zugelassenen Therapieoptionen eingereicht. Wie auch vom IQWiG verwendet, zeigt die Sensitivitätsanalyse konsistente Ergebnisse zur Gesamtpopulation, was für eine Verwendbarkeit der Studie bei hoher Ergebnissicherheit spricht.

In der Gesamtschau ergibt sich der Zusatznutzen aus den patientenrelevanten Verbesserungen insbesondere für die folgenden Endpunkte. Zum einen ist das die Reduktion der thromboembolischen Ergebnisse. In der Analyse nach 32 Wochen waren die Ergebnisse nicht signifikant, da noch nicht die ausreichende Zahl von Ereignissen vorlag. Bei der 48-Wochen-Analyse wird das Ergebnis statistisch signifikant. Die Unterschiede in der Beobachtungszeit wurden durch ein statistisches Verfahren, die Incidence Density Ratio, ausgeglichen. Dieses Verfahren wurde bereits mehrfach vom IQWiG und dem G-BA akzeptiert. Die Patientenrelevanz der beobachteten thromboembolischen Ereignisse wie retinale Gefäßthrombose, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie ist sicherlich unstrittig.

Zur Linderung der Krankheitssymptomatik und dem MPN-SAF-Tagebuch. Wie ausführlich in der Stellungnahme ausgeführt, liegen umfangreiche Validierungen für das Instrument und alle Übersetzungen vor, was in einem separaten Evidenzdossier zusammengefasst ist bzw. mit unserer Stellungnahme nachgereicht wurde.

Weiterhin wurden zusätzliche Sensitivitäts-, Responder- und LOCF-Analysen für die Stellungnahme durchgeführt, um spezifische Kritikpunkte des IQWiG zu adressieren. Die Ergebnisse sind aus unserer Sicht demnach voll umfänglich verwendbar. Insbesondere die kontinuierliche und andauernde Verbesserung des TSS-Gesamtsymptomscores belegt die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik für die Patienten.

Zur Linderung der Krankheitssymptomatik, gemessen mit den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30. Die durchgeführten Responderanalysen bestätigen die statistisch signifikanten Ergebnisse für das Symptom Fatigue und zeigen ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib

für das Symptom Schmerz. Andere Symptome zeigen einen deutlichen Trend zugunsten der Ruxolitinib-Therapie.

Zur Verbesserung der Lebensqualität, gemessen an den Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30. Die ebenfalls durchgeführten Responderanalysen bestätigen die statistisch signifikanten positiven Ergebnisse für Ruxolitinib in Bezug auf die Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und auch für die Skala körperliche Funktion. Andere Skalen zeigen ebenfalls einen klaren Trend zugunsten von Ruxolitinib.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist festzuhalten, dass kein Unterschied hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen zu beobachten ist. Bei der Nebenwirkung Infektionen in der Analyse zu Woche 32 wurde ein leichter Nachteil für Ruxolitinib beobachtet, der bereits bei der längeren Beobachtungsdauer bis zur geplanten Analyse in Woche 48 aufgehoben und sogar zum Nachteil von BAT umgekehrt wurde. Für die Nebenwirkung Dyspnoe in der Analyse zu Woche 32 und Woche 80 gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ruxolitinib. Für die Nebenwirkung Muskelspasmen in der Auswirkung gibt es in der Woche 32 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ruxolitinib. Dieser war jedoch in der Woche 80 nicht mehr zu beobachten.

Da es sich bei der PV um eine Zulassungserweiterung handelt, liegen für die Substanz nun Langzeitsicherheitsdaten von mehr als 1.300 Patientenjahren bereits aus der Myelofibrosetherapie vor, die die generelle Sicherheit des Wirkstoffes belegen.

In der Gesamtschau sehen wir aus der randomisierten kontrollierten Studie ein sehr einheitliches Bild. Aus Sicht von Novartis ist die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens anhand der Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gerechtfertigt, zum Ersten durch die statistisch signifikante Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen, zum Zweiten durch die Vermeidung schwerwiegender Symptome und zum Dritten durch eine spürbare Linderung der Erkrankung für die Patientinnen und Patienten im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität. Mit Ruxolitinib ist ein Produkt am Markt, welches eine bislang nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens für die Patienten bei einer schwerwiegenden Erkrankung bietet, gerade in einem Therapiefeld, wo die einzige zugelassene Therapieoption nicht mehr ausreicht und somit keine andere Behandlungsoption mehr besteht. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Holler. – Ich blicke in die Runde. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die einleitenden Worte. Ich habe zu einem konkreten Endpunkt, den Sie mehrfach erwähnt haben, eine Anmerkung, und dann noch zwei, drei Nachfragen zu Ihren Daten, die Sie nachgereicht haben.

Die Anmerkung betrifft die thromboembolischen Ereignisse. Dort haben Sie jetzt Analysen zur Inzidenzdichtrate vorgelegt, wo Sie auch die Ereignisse nach 80 Wochen berücksichtigt haben, wobei es sich hier alleine um ein weiteres Ereignis unter Ruxolitinib handelt. Das heißt, es waren noch gar nicht genug Ereignisse da, um Signifikanz zu erreichen. Daher wirkt das, was Sie eben beschrieben haben, ein bisschen kontraintuitiv, wenn man sich die Daten anschaut. Plötzlich wird es signifikant, wenn es unter Ruxolitinib ein Ereignis mehr gibt, aber nicht in der Vergleichstherapie.

Sie haben zur Begründung dessen, dass die Inzidenzdichtrate anerkannt werden sollte, einige Bewertungen des IQWiG zitiert. Allerdings haben Sie auf Bewertungen zurückgegriffen, die schon länger zurückliegen. Sie haben nicht auf Bewertungen zurückgegriffen, die kürzer zurückliegen. Denn wir haben uns mit der Inzidenzdichtrate und der Eignung der Inzidenzdichtrate als ein Instrument, um

unterschiedliche Beobachtungsdauern zu adressieren, natürlich auch beschäftigt. Man muss sich methodisch damit auseinandersetzen, auch mit Simulationsstudien. Sie finden in der Bewertung A15-04, die Sie nicht zitiert haben, die aber aktueller ist, eine Begründung dafür, in welchen Fällen die Inzidenzdichtrate überhaupt verwendet werden kann. Denn Sie müssen bestimmte Annahmen treffen, damit die Inzidenzdichtrate überhaupt einen validen Schätzer liefert. Das ist nur der Fall, wenn die Beobachtungsdauer maximal 50 Prozent auseinanderliegt – das ist hier nicht der Fall, sie liegt deutlich mehr als 50 Prozent auseinander – und wenn die Ereignisse unterhalb von 1 Prozent liegen. Nur in sehr wenigen Fällen ist die Inzidenzdichtrate überhaupt ein geeignetes Maß, im Gegensatz zu den Kaplan-Meier-Auswertungen zu der Hazard Ratio. – Das vielleicht dazu.

Im konkreten Fall sehen wir die Inzidenzdichtrate, die Sie jetzt vorgelegt haben, nicht als validen Schätzer. Dazu kommt noch, dass Sie sich in der Situation befinden, wo die Studie aufgrund der Gesamtkonstellation mit nicht zugelassenen Arzneimitteln sowieso eine gewisse Unsicherheit hat. Das ist noch einmal ein Gesamtthema. Aber die Inzidenzdichtrate wäre selbst in einer Situation mit ähnlicher Beobachtungsdauer und Ereignissen unter 1 Prozent ein hochverzerrter Schätzer und in dieser konkreten Situation gar nicht mehr zu verwenden. – Das vielleicht nur als Anmerkung zur Inzidenzdichtrate, vielleicht auch im Blick auf andere Projekte.

Nachfragen zu den Ergebnissen habe ich folgende. Sie haben zu dem MPN-SAF noch einige Ergebnisse nachgeliefert. Sie haben auch einige Unterlagen nachgeliefert. Aus unserer Sicht geht nach wie vor nicht daraus hervor, dass Sie eine umfangreiche Validierung dieses Instruments vorgelegt haben. Sie haben beispielsweise die Übersetzung aus dem Jahre 2011 vorgelegt – die Übersetzungen tragen das Datum vom April 2011 –, während das Evidenzdossier vom Januar 2012 ist. In diesem Evidenzdossier wird erwähnt, dass die Übersetzungen noch gar nicht vorliegen. Das wundert einen dann auch nicht, weil die Übersetzungen, die Sie jetzt vorgelegt haben, gar nicht genau die Fragen enthalten wie der Fragebogen, den Sie in der Studie verwendet haben. Da fehlen Fragen, und da sind auch andere Fragen drin. Da ist irgendwie etwas durcheinandergegangen.

Ebenfalls ist uns unklar – weil das Evidenzdossier dazu auch keine validen Aussagen enthält –, warum Sie ein Responsekriterium von 50 Prozent verwenden, also welche konkrete, publizierte Analyse zur Feststellung der MID Sie verwendet haben. – Das wäre eine ganz konkrete Frage dazu.

Dann noch eine Anmerkung. Die Daten, die Sie zum Zeitpunkt 32 für den MPN-SAF-Gesamtscore in Ihrer Stellungnahme vorgelegt haben, unterscheiden sich von den Daten, die Sie im Dossier haben. Uns ist unklar, warum das so ist. Sie legen jetzt eine Tabelle vor, die Tabelle 5, und in dieser Tabelle sind die Daten für die Woche 32 anders, als Sie das im Dossier hatten. Die anderen Daten hatten Sie im Dossier ja nicht vorgelegt. Es unterscheiden sich sowohl die Zahlen der Patienten, die in der Auswertung sind, als auch die Zahlen der Patienten, die als Responder gezählt werden. – Vielleicht zunächst bis hierher. Zum EORTC müssten wir vielleicht danach noch diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. Wer möchte? – Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Das waren eine ganze Reihe von Fragen. Vielleicht erst einmal zum Thema thromboembolische Ereignisse und zur Incidence Density Ratio. Frau Weiß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weiß, bitte.

Frau Dr. Weiß (Novartis): Sie hatten eingangs den Punkt kommentiert, dass die Signifikanz erst auftreten konnte, weil hinreichend viele Ereignisse aufgetreten sind. Das ist so etwas irreführend formuliert. Der entscheidende Punkt ist natürlich der, dass die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt 48 Wo-

chen deutlich länger gewesen ist und dadurch der Unterschied deutlicher werden konnte. Zu dem Kommentar, was die Eignung Incidence Density Ratio im Vergleich zu Survival-Analysen/Hazard Ratio angeht: Die könnten wir, wenn das gewünscht wird, selbstverständlich gerne nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht den Rest? Es waren noch ein paar kleine, aber feine Nachfragen. – Herr Hilf.

Herr Dr. Hilf (Novartis): Zu den Übersetzungen. Unterschiede zwischen den übersetzten Fragen und den angewendeten Fragen kann ich ad hoc nicht nachvollziehen. Es ist allerdings so, dass die Übersetzung in 2011 vorgenommen wurde und erst danach die Befragungen gemacht worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur noch der Hinweis: Die Übersetzungen tragen das Datum April 2011. Das Evidenzdossier trägt das Datum Januar 2012. In dem Evidenzdossier steht, die Übersetzungen sind noch nicht fertig. In den Übersetzungen, die Sie vorgelegt haben, entsprechen die Fragen nicht den Fragen, die in der Studie verwendet worden sind. Das kann man mit dem Studienbericht abgleichen. Unabhängig davon, dass bestimmte Vorgehensweisen zur Validierung des Instruments auch aus dem Evidenzdossier nicht hervorgehen, wollte ich nur auf den konkreten Punkt Übersetzung eingehen, weil Sie den spezifisch in der Stellungnahme adressiert haben und das für uns aus den vorgelegten Unterlagen weiterhin unklar bleibt.

Herr Dr. Hilf (Novartis): Das können wir gerne klären. Aber ad hoc kann ich es leider nicht nachvollziehen.

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

Frau Dr. M. Urban: Ich habe eine Frage zu dem Inzidenzdichteverhältnis. Das macht nur dann Sinn, wenn das Risiko für das Ereignis, um das es geht, im Verlauf der Zeit konstant bleibt. Ist das bei dieser Erkrankung bei den Ereignissen so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Wir gehen davon aus, dass das Risiko konstant bleibt. Wir sprechen über eine sehr langwierige Erkrankung. Ganz generell – vielleicht zum Vergleich, um das einzuordnen – beobachtet man bei einer solchen Hochrisikopopulation, wie wir es hier in der Studie sehen, in publizierten Studien etwa 2,8 bis 3,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Was wir in der Studie im Ruxolitinib-Arm beobachtet haben, liegt deutlich darunter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Urban? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist zwar nicht meine Aufgabe. Es gibt eine Studie dazu, Marchioli, *New England Journal* 2013. Die haben hohen gegen niedrigen Hämatokrit verglichen und eventfreies Überleben angeschaut. Da ging es vor allem um thromboembolische Ereignisse. Man sieht, dass die Kurve kontinuierlich heruntergeht, da gibt es keine Stufe, zumindest was thromboembolische Ereignisse angeht, bei hohem Hämatokrit und Polycythaemia Vera.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Mayer: Genau das betrifft unsere Frage. Soweit ich das im Kopf habe, sollte das Risiko dieses Ereignisses über die Beobachtungsdauer konstant sein, um die Inzidenzdichte rechnen zu können. Wenn es ohne Stufe ist, wie Sie sagen, wäre das nicht erheblich. Von Bedeutung wäre, wenn es sich im Laufe der Beobachtungsdauer ändert. Entweder nimmt es im Laufe der Studiendauer im Ruxolitinib-Arm ab, weil eine Therapie da ist, bzw. die Erkrankung schreitet fort, im Vergleichsarm im Zweifelsfall mehr. Dann ist das Risiko genau dieses Ereignisses nicht konstant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich halte mich aus der Statistik heraus. Aber es gibt Daten, mit denen man das rechnen könnte. Es ist eine große Studie, im *New England Journal* gut publiziert, aus Italien, eine prospektive, randomisierte Studie, in der genau diese Ereignisse gerechnet werden. Also kann man es im Zweifelsfall damit vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Kurz zur Erinnerung. Zu dem MPN-SAF waren die Fragen noch nicht vollständig beantwortet. Es fehlten noch die Unterschiede in den Daten zwischen Dossier und Stellungnahme zur Woche 32 und zur Eignung des Kriteriums 50 Prozent als Responderanalyse.

Eine Frage zum EORTC, der als validierter Fragebogen sicherlich eine große Bedeutung hat. Der hat auch in anderen Bewertungen eine große Bedeutung. Sie haben Responderanalysen vorgelegt. Eine generelle Aussage dazu: Die Responderanalysen zeigen eigentlich ganz gut, wenn man sie so wertet wie die vorherigen stetigen Daten, dass die Methodik, auf stetigen Daten mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz zu arbeiten, wie wir das hier machen mussten, weil Sie vorher keine Responderanalysen vorgelegt hatten, eigentlich eine sehr gute Annäherung ist. Denn es haben sich fast alle Ergebnisse bestätigt, bis auf die zum Schmerz, die in der ursprünglichen Analyse zwar statistisch signifikant, aber nicht oberhalb der Schwelle der klinischen Relevanz lagen. Alle anderen Ergebnisse, die auch unterhalb der Relevanzschwelle lagen, sind jetzt auch in den Responderanalysen nicht statistisch signifikant. Insgesamt, denke ich, ist das ein Zeichen, das es gut bestätigt. Allerdings haben Sie die Responderanalysen folgendermaßen gemacht: Sie haben nicht eine Responderanalyse zum Zeitpunkt 32 Wochen gemacht. Sie haben also nicht geprüft: Gibt es einen Unterschied von 10 Punkten zwischen dem Ausgangswert und dem Messwert nach Woche 32? Was Sie gemacht haben, ist vielmehr: Sie haben alle Messzeitpunkte genommen und die gemittelt und diese Mittelung mit dem Zeitpunkt null verglichen. Das ist nicht das, was in der ursprünglichen Publikation zur Feststellung des Responderkriteriums, das Sie auch zitieren, gemacht worden ist; da ist ein Vergleich zwischen zwei Zeitpunkten vorgenommen worden.

Weil es sehr auffällig ist, dass die Anzahl der Patienten, die jetzt in Ihre Responderanalysen eingehen, deutlich anders ist als die, die Sie in die stetigen Analysen haben eingehen lassen – insbesondere in der Vergleichsgruppe sind jetzt bei den Responderanalysen circa 15 bis 20 Patienten mehr, also circa 20 Prozent mehr Patienten –, wäre die Frage: Wie sind die Ergebnisse, wenn Sie tatsächlich eine Response zum Zeitpunkt 32 im Vergleich zum ursprünglichen Zeitpunkt erheben? Denn das wäre eine relevante Feststellung. So haben Sie eine Mittelung über mehrere Zeitpunkte gemacht. Sie können also eine wesentliche Beeinflussung der Responderergebnisse durch einen unmittelbaren Studieneffekt nach vier Wochen haben, insbesondere in dieser offenen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Holler (Novartis): Momentan können wir einfach nicht ganz konkret validieren, wie die konkreten Hintergründe dort sind oder wo die Themen herkommen. Um so sehr detaillierte Fragen auf Einzelwertebene tatsächlich beantworten zu können, müssen wir uns das, glaube ich, noch einmal in Ruhe anschauen. Oder kannst du ad hoc etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weiß, bitte.

Frau Dr. Weiß (Novartis): Ich kann mich nur auf die Tabellen beziehen, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben, Tabelle 5. Aber das haben Sie sicherlich bereits gesehen. Da werden die einzelnen Zeitpunkte dargestellt. Aber ich gehe davon aus, dass das Ihre Frage nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wenn Sie sich die Tabelle 5 anschauen, dann sehen Sie, dass Sie etwa jeweils 90 Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe in der Auswertung haben – das pendelt zwischen 88 und 90 – und circa 95 bis 100 Patienten in der Vergleichsgruppe, auch zu Woche 32. Wenn Sie sich die ursprünglichen Analysen der stetigen Daten anschauen, dann sehen Sie, dass dort in der Ruxolitinib-Gruppe knapp 90 Patienten – ein oder zwei weniger, aber praktisch kein Unterschied –, aber erheblich weniger in der BAT-Gruppe sind; da haben Sie ungefähr 80 bis 85 Patienten. Das heißt, nur in der Vergleichsgruppe haben Sie 20 Prozent mehr Patienten in der Auswertung, was bei Responderanalysen eine deutliche Verdünnung für die Vergleichsgruppe macht. Das lässt sich durch die Art der Analyse erklären. Es gibt gar keinen Widerspruch in den Daten. Nur ist die Art der Analyse im Grunde genommen keine, die für die ursprünglichen stetigen Daten eine Responderanalyse macht, sondern Sie machen eine Art Responderanalyse als Mittelwert über mehrere Messzeitpunkte, was in der Ursprungspublikation so nicht angegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Ich glaube, wir befinden uns hier auf einem Detaillierungslevel, was sich für uns hier in der Anhörung sehr schwierig nachvollziehen lässt. Wir sind selbstverständlich gerne bereit, uns das noch einmal im Detail anzuschauen und das nachzuliefern. Wie gesagt, in der Situation der aktuellen Anhörung ist das für uns schwierig. Wir können die Frage gerne aufnehmen und die entsprechenden Daten nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich habe eine Frage an Herrn Professor Wörmann. Sie hatten in der Stellungnahme der DGHO zum Ausdruck gebracht, dass aus Ihrer Sicht die Quantifizierung des Zusatznutzens schwierig sei. Sie hatten ausgeführt, dass das Gesamtüberleben aufgrund des sehr hohen Crossover-Anteils oder auch langfristig nur wenig aussagekräftig sei. Sie hatten die thromboembolischen Komplikationen aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse als nicht quantifizierbar angesehen; darüber haben wir gerade schon gesprochen. Auf der anderen Seite hatten Sie einen Zusatznutzen aufgrund von Vorteilen bei hämatologischen Parametern, bezogen auf die Milzgröße, und bei der Verminderung der Zahl von Aderlässen und aufgrund von Vorteilen der Lebensqualität gesehen. Dann hatten Sie sich dezidiert ausgelassen – ohne dass mit dem Wort „ausgelassen“ eine Wertung verbunden ist – zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie hatten gesagt, dass Interferon-alpha vor allem bei jüngeren Patienten häufig angewandt würde. – Das sind aus meiner Sicht neben den methodisch-statistischen Fragen wichtige Fragestellungen, die wir heute vielleicht ansprechen sollten. Vielleicht könnten Sie ein paar Takte zu ihrer Stellungnahme sagen, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Das Wort „ausgelassen“ ist nicht völlig falsch. Wir haben an dieser Stellungnahme verschiedene Persönlichkeiten beteiligt, die uns zum Teil fünfseitige Vorschläge zu einzelnen Punkten schicken. Wir dampfen das dann auf drei Sätze ein.

Zur Einordnung. Das ist eine seltene Erkrankung, auch wenn sie keinen Orphan-Drug-Status hat. Deswegen haben wir eine Studie mit nur 200 Patienten. Die Erkrankung ist in der Primärsituation häufiger. Das kann man schön an den publizierten Daten sehen. Die Studie über die Aderlasshäufigkeit und die thromboembolischen Ereignisse, die ich eben zitiert habe, hat allein in Italien knapp 400 Patienten rekrutiert. Aber hier, bei der fortgeschrittenen Erkrankung, kommt man gerade auf 200 Patienten in einer multinationalen Studie. Die Studie aus Italien, die ich zitiert habe, hat sich getraut, zu testen, ob ein höherer Hämatokrit, also mehr dickflüssiges Blut, gegenüber dünnerem durch höhere Aderlasshäufigkeit einen Unterschied macht. Eine Studie dieser Art ist im *New England Journal* publiziert. In Deutschland wäre sie nicht durch die Ethikkommission gekommen. Wir waren damals schon der Meinung, dass dickflüssiges Blut mehr thromboembolische Komplikationen macht. Das ist relativ intuitiv. In Italien konnte man das durchführen. Die Daten sind toll. Es ist gut, dass wir jetzt die Studie haben, auch als Vergleich. Aber sie wäre in Deutschland nicht durchgeführt worden. Das heißt, wir reden hier über eine Situation, wo der Standard die Aderlasstherapie ist. Diese Leute gehen wirklich alle zwei Wochen zum Aderlass. Mit solchen Patienten kann man einen halben Tag die Charité füllen. Alle zwei Wochen sind diese Patienten für einen halben Tag zum Aderlass da. Das ist kein besonders gutes Leben, aber es funktioniert. Darum ist die mittlere Lebenserwartung heute knapp 20 Jahre. Das heißt, wir reden hier über eine Krankheitssituation, wo das mit der Aderlasstherapie nicht mehr funktioniert. Deswegen gibt es relativ wenige Patienten.

Dann gibt es in Deutschland das Problem, dass es Misstrauen gegenüber Hydroxyharnstoff, Hydroxyurea, gibt; denn es gibt ein paar Beobachtungen über akute Leukämien unter Hydroxyurea-Therapie. Die große wissenschaftliche Diskussion ist: Macht die Krankheit an sich, die eine Stammzellerkrankung ist, Leukämie, oder macht Hydroxyurea das? Das ist nicht randomisiert getestet, weil man die Leute im fortgeschrittenen Stadium nicht unbehandelt lässt. Trotzdem ist das der Grund, warum man gerade in Deutschland und in den skandinavischen Ländern noch viel ausgeprägter Hydroxyurea bei jungen Patienten ungern einsetzt. Deswegen wird bei einer Reihe von diesen Patienten Interferon eingesetzt. Das geht, auch wenn die Krankenkassen das nicht als Standard akzeptieren; das ist auch nicht vorgesehen. Es wird bezahlt, aber immer bei Einzelbeobachtung. Deswegen haben wir einen Teil von Patienten in Deutschland in dieser Situation, dass sie als Studienpatienten Interferon bekommen hätten. Das haben wir so gesagt. Ich weiß, dass das mit der juristischen Situation problematisch ist. Sie können in der Zulassung so als Vergleichstherapie arbeiten. Trotzdem haben wir das so ausgeführt, weil das die Situation ist.

Der Punkt, der für uns schwierig ist, ist jetzt: Die Endpunkte für uns wären Morbidität und Mortalität. Die Hämatologie ist wichtig, um zu sehen, was funktioniert. Wir können sehen, es ist ein hochwirksames Präparat. Aber thromboembolische Ereignisse sind das, was die Leute krank macht. Herzinfarkte, Schlaganfälle sind kritisch, aber auch Komplikationen im gastrointestinalen Bereich. Eigentlich müsste eine Studie das als Hauptendpunkt haben. Aber wir müssten zehn Jahre warten, bis wir ein Ergebnis haben, das signifikant wäre.

Deswegen finde ich die Diskussion, wie wir sie eben mit Herrn Kaiser gehabt haben, hoch relevant: zu schauen, ob man aus den Daten etwas herausbekommen kann. Aber die Unsicherheit ist der Tatsache geschuldet, dass wir mit relativ wenig Patienten relativ frühzeitig eine Analyse haben, auch exzellent publiziert, die zur Zulassung geführt hat, aber für die Morbidität, die die Patienten vor allem krank macht, relativ wenig Daten hatten, unabhängig vom Overall Survival. Es wird schwierig mit dem

Crossover. Aber thromboembolische Ereignisse wären ein Grund, zu sagen: Die Therapie wirkt nicht. Insofern kann man das schon als Endpunkt werten.

Der nächste Punkt wäre dann: Was macht die Patienten noch krank? Da sind die Kollegen, die sich bei uns intensiv damit beschäftigen, natürlich schon sehr beeindruckt, dass die Leute nicht mehr zu den Aderlassen kommen müssen. 20 Prozent Aderlasshäufigkeit unter Ruxolitinib gegenüber 60 Prozent im Kontrollarm, das ist ein Faktor von 3. Das ist Lebensqualität für die Patienten. Im Urlaub und auch sonst müssen sie sich nicht mehr daran orientieren, dass sie zum Aderlass müssen, weil sie wissen, dass das thromboembolische Risiko so hoch ist.

Die hämatologischen Parameter – etwa Milzgröße – sind alle relevant. Ich glaube nicht, dass sie ganz so kritisch belastend sind wie bei der primären Myelofibrose. Deswegen haben wir uns auf diese Punkte konzentriert.

Meine Schlussfolgerung wäre: Es gibt Hinweise für Morbiditätsrelevanz, aber noch nicht für die größten kritischen Punkte; das wären thromboembolische Ereignisse. Overall Survival muss man, glaube ich, nicht abwarten, weil das früher als Ergebnis kommt. Aber insgesamt ist eine relativ hohe Datenunsicherheit da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Herr Professor Wörmann, so wie ich Sie verstanden habe, wäre der Anteil an nicht zulassungskonform behandelten Patienten in Deutschland eigentlich größer. Die Frage zielt darauf ab, inwieweit der Anteil in der Studie die Realität in diesem Anwendungsgebiet in Deutschland abbildet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, da kommen wir ziemlich nahe. Im IQWiG-Report ist das Viertel, das nicht zulassungsrelevant behandelt worden ist, herausgerechnet worden. Bei uns in Deutschland würden wir die einrechnen, wegen der Realität des Vergleiches, weil die Patienten für uns nach der Realität behandelt worden wären. Wenn man die Gesamtdaten nimmt, ist es etwa so, wie es bei uns wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Weil wir gerade bei dem Thema der nicht zulassungskonformen Behandlung sind, würde ich gerne folgende Anmerkung machen, weil die Herren vom vfa immer gerne Dinge zu den Mitgliedsunternehmen mitnehmen. Wir haben die konkrete Situation, dass – leider – die Zuordnung in der Vergleichstherapie nicht vor Randomisierung vorgenommen worden ist, was hier eine wesentliche Unsicherheit bedingt. Es gibt da inzwischen viele Beispiele auch in den Bewertungsverfahren und auch in den Beratungsverfahren des G-BA. In solchen Situationen ist es sinnvoll, die konkrete Zuordnung vor der Randomisierung vorzulegen. Dann gibt es die entsprechende Gruppenzuteilung. Nur die Vergleichsgruppe bekommt die entsprechend zugeordnete BA-Therapie. Aber dann kann man wirklich stratifizierte Auswertungen machen. Das ist hier so nicht möglich gewesen. Das ist einfach ein Hinweis für zukünftige ähnliche Situationen. Dann kann man auch ein bisschen anders mit der Zulassungsproblematik in den Auswertungen umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frage? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage an die Firma. Wie viele Patienten von diesen 25 Prozent nicht zulassungskonform behandelten Patienten sind mit Interferon behandelt worden? Das ist das

Hauptmedikament, das in Deutschland als Alternative infrage käme. Ist das ein Großteil, oder sind das die kompletten 25 Prozent?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Es sind ungefähr 11 Prozent im BAT-Arm. Es sind noch andere Substanzen dabei. Aber es sind ungefähr 11 Prozent.

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

Herr Dr. Fiß: 11 Prozent wovon? 11 Prozent von der Gesamtmenge oder 11 Prozent von den 25 Prozent?

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Vom Gesamten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Frage an Herrn Professor Wörmann bezüglich der Milzgrößenreduktion. Sie sagten, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dies sei nicht ganz so relevant wie bei der Myelofibrose. Würden Sie eine Reduktion um mehr als 35 Prozent in diesem Krankheitsfall trotzdem als relevant ansehen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich glaube, dass das ein relevanter Parameter ist, unter zwei Gesichtspunkten. Die, die eine sehr große Milz haben, sind dadurch erheblich belastet. Ich habe jetzt als Beispiel genannt, bei der primären Myelofibrose ist das relativ belastender für die Patienten. Das kann der halbe Bauch sein. Trotzdem, wenn wir schauen, ob das auch ein wirksames Präparat ist – wir müssen nach Parametern suchen –, dann macht eine Milzgrößenreduktion um 35 Prozent gegenüber 2 Prozent im Kontrollarm schon einen dramatischen Unterschied, der die Wirksamkeit belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Eine Frage an Novartis. Die Aussagekraft Ihrer Daten ist durch das Crossover sehr beeinträchtigt, wo fast die gesamte Kontrollgruppe nach 32 Wochen in die Verumgruppe überwechselte. Warum haben Sie das zu einem relativ frühen Zeitpunkt zugelassen? Wäre es nicht möglich gewesen, das für einen späteren Zeitpunkt vorzusehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Das wurde, glaube ich, schon ein bisschen von Herrn Professor Wörmann kommentiert. Natürlich wären spätere Endpunkte immer schöner und bedeutungsvoller. Hier hatte man ein bisschen einen Spagat versucht zwischen einer möglichst frühen Auswertung und trotzdem bedeutsamen Ergebnissen. Daher ging man davon aus, dass die 32 Wochen in dieser Hochrisikopopulation ein klinisch relevanter Zeitraum sind.

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

Frau Dr. M. Urban: Ich habe noch eine Frage zur Dyspnoe. Sie hatten es eingangs kurz erwähnt, glaube ich. Ich wollte fragen, ob Sie kurz darlegen können, wie es zu den gegenläufigen Ergebnissen einmal bei den unerwünschten Ereignissen und einmal bei der Morbidität kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Bei der Dyspnoe ist es tatsächlich so, wie von Herrn Holler angemerkt, dass sich das Verhältnis über die Zeit gehalten hat. Nur bei den Muskelspasmen – das war vom IQWiG auch angemerkt – hat sich das Verhältnis mit der längeren Beobachtung umgekehrt. Das liegt einfach an der längeren Beobachtungszeit. Die Studie war so ausgelegt, dass nach 32 Wochen der Crossover möglich war und nach 48 Wochen die erste Analyse stattgefunden hat. Dann wurde nach 80 Wochen noch einmal ausgewertet. De facto konnten nur noch die Ruxolitinib-Arm-Patienten beobachtet werden. Wenn man das mit den ursprünglich 32 Wochen BAT vergleicht, also auf die Dauer der Behandlung adjustiert, dann sieht man, dass sich bei den Muskelspasmen das Verhältnis umkehrt, während sich das bei der Dyspnoe im Moment bestätigt. Vielleicht ergänzend zur Dyspnoe: Es wurde im Abschlussbericht, der Ihnen auch vorliegt, natürlich ausgewertet. Man hat bei all diesen Patienten entweder in der Anamnese oder während der Studie Komorbiditäten gefunden, die das mit erklären könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Zu diesen Ausführungen habe ich jetzt zwei Nachfragen. Zunächst zum Letzten. Dafür machen Sie ja eine randomisierte, kontrollierte Studie. Das heißt, Komorbiditäten sollten sich über die Gruppen verteilen. Das ist eigentlich kein Argument für einen Gruppenunterschied.

Ich bin jetzt gerade aufmerksam geworden, als Sie gesagt haben, dass sich bei den Muskelspasmen der Effekt über die Zeit angleicht oder sogar umdreht, in Verbindung mit der längeren Beobachtungsdauer, die Sie nur in der Interventionsgruppe haben. Sprechen Sie also davon, dass Sie auch in dieser Situation, bei dieser Ereigniszahl und bei dieser deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer, Inzidenzdichteraten berechnet haben oder ein Pendant dazu? Denn das ist für diese Situation kein valider Schätzer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Vielleicht ganz kurz zur Randomisierung. Die Randomisierung beruhte in erster Linie auf dem Kriterium Resistenz und Intoleranz. Das heißt, wir sehen, dass es gewisse Verschiebungen und Ungleichheiten in der Basispopulation gibt. Es ist keine Incidence Density Ratio berechnet worden. Was berechnet wurde, ist tatsächlich nur eine Adjustierung auf die Therapiedauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nichts anderes als die Vorstufe zur Inzidenzdichterate. Sie machen das in beiden Gruppen. Die Inzidenzdichterate ist einfach nur, dass Sie das durcheinander dividieren. Insofern machen Sie genau diesen nicht validen Schätzer in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich möchte zum Interferon zurückkommen und frage Herrn Wörmann: Wie gut ist die Evidenzlage zur Wirksamkeit von Interferon?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Evidenzlage ist so, dass es jetzt eine randomisierte Studie zu dieser Frage gibt. Das heißt, es ist nicht so gesichert, als dass man davon ausgehen könnte, dass man das als Standard nimmt. Der Hintergrund ist aber vor allem der, dass die früheren Studien mit

normalem Interferon gemacht worden sind, was für Patienten sehr unkomfortabel gewesen ist. Es hatte hohe Nebenwirkungen, die Grippesymptomatik. Die Patienten spritzen das immer abends, damit sie die Hauptgrippesymptomatik nachts überschlafen, also Nachtschweiß, Muskelschmerzen, so etwas. Es gibt erst jetzt pegyliertes Interferon in der Art verfügbar, dass die Studie damit laufen kann. Also: Es läuft jetzt eine randomisierte Studie. Eine ist leider abgebrochen worden, weil zu wenig Patienten für Interferon rekrutiert wurden. Die zweite mit pegyliertem Interferon läuft noch. Also: Die Frage ist offen.

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

Herr Wenzel: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann bezüglich der Hämatokritzahl. Die Daten, die Sie erwähnt haben, dass es eine deutliche Verbesserung in der Rate thromboembolischer Ereignisse ab einer bestimmten Hämatokritgröße gibt – Sie haben die Studie in Italien erwähnt –: Ist das so auf Deutschland übertragbar, und wird das in Deutschland im Grunde genommen auch als Standard genommen, dass man den Hämatokritwert möglichst unter eine bestimmte Zahl absenkt?

Eine zweite Frage an Novartis. Die Studie läuft als Beobachtung weiter. Wann sind neuere Daten zu erwarten?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Die erste Frage ist: Ja. Wir definieren als Standard Hämatokrit unter 45 Prozent, weil es deutlich weniger thromboembolische Ereignisse gibt, auch wenn das für Patienten unkomfortabler ist, weil sich dadurch die Aderlasssequenz erhöht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweite Frage an Novartis, Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Es gab, wie gesagt, die 80-Wochen-Analyse. Sie wurde jetzt erstmals auf einem Kongress publiziert. Das war eine geplante Analyse. Sie wird sicherlich noch als Vollpublikation kommen. Dann wurde die Studie mit dem letzten Amendment auf fünf Jahre nach Beobachtung verlängert. Das heißt, man hofft, zu diesem Zeitpunkt mit Blick auf die thromboembolischen Ereignisse sicherere Daten zu bekommen. Aber das dauert naturgemäß.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Wörmann bezüglich der Interferon-Therapie. Habe ich Sie eben richtig verstanden, man bietet den Patienten Interferon an, die die Sorge oder Angst haben, dass unter der Hydroxyurea-Therapie eine AML entsteht? Wer genau ist der Patient, der für Interferon infrage kommt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Rate von sekundären Leukämien steigt nach 10 bis 15 Jahren der Therapie an. Das heißt, wir nehmen die jüngeren Patienten, bei denen wir davon ausgehen, dass sie so eine Leukämie erleben würden. Konkret: Bei einem 60-Jährigen würden wir Hydroxyurea nehmen, kein Interferon anbieten; das kommt eher bei jüngeren Patienten infrage. Dazu kommt noch, dass die Rate von interferonspezifischen Nebenwirkungen bei älteren Patienten dramatisch ansteigt. Das heißt, Interferon ist deswegen für ältere Patienten kaum geeignet. Wir wissen aus anderen Indikationen, dass die Abbrechrate unter Interferon bei älteren Patienten fast die Hälfte beträgt.

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

Herr Wenzel: Es steht mir natürlich nicht an, Herrn Wörmann zu ergänzen. Ich möchte es aber trotzdem bezüglich der Interferon-Behandlung machen. Es ist in der Praxis so, dass vor allem alle jüngeren Patientinnen mit Interferon behandelt werden, wenn Kinderwunsch besteht und logischerweise während der Schwangerschaft. Das ist eine nicht unbedeutende Gruppe. Die Erkrankung war ursprünglich im Bereich zwischen 50 und 60 Jahren angesiedelt. Man findet sie heute deutlich häufiger schon bei 20- bis 30-Jährigen. Das heißt nicht unbedingt, dass sich die Krankheit dahin verändert hat, sondern ich glaube, die Diagnosekriterien sind besser geworden, und die Ärzte schauen heute genauer hin. Aber in diesen Fällen, bei jungen Patienten und vor allen Dingen bei der Frage einer zu erwartenden Schwangerschaft, wird nicht mit HU behandelt, weil der nicht von der Hand zu weisende Verdacht einer Erbgutschädigung vorliegt. – Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Auch ich möchte zum Interferon nachfragen. Das Indikationsanwendungsgebiet ist hier Resistenz bzw. Unverträglichkeit gegen Hydroxyurea, wo das neue Präparat indiziert ist. Ist in diesen Fällen Interferon außer bei den Älteren in der Therapierealität das angewendete Präparat?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie das klarstellen. Der erste Punkt ist, was Sie gerade sagten: Wir setzen Interferon dann ein, wenn Patienten mit Aderlässen nicht mehr kontrollierbar sind. Wir gehen nicht unterhalb eines Hämatokritwerts von 45. Dann wird diskutiert, ob Hydroxyurea geeignet ist oder nicht – das wäre der Standard – oder Interferon, wie Sie eben sagten.

Eine kurze Ergänzung zu dem, was Sie eben sagten. Dass die Diagnose häufiger gestellt wird, hängt wesentlich auch mit dem Verhalten jüngerer Leute zusammen, die heute schon mit 25 zum Check gehen. Dann wird schon einmal ein Blutbild gemacht. Das war früher nicht üblich. Deswegen haben wir auch die Frequenz nach vorne gelegt.

Die Diskussion in der Studie war Best Available Therapy, potenzielle Unverträglichkeit gegenüber Hydroxyurea, und dann kann Interferon eingesetzt werden. Wir setzen es auch in der Zweitlinientherapie ein. So ist auch unser Therapiealgorithmus. Wir setzen das allerdings gleich mit anderen Möglichkeiten. Wir haben für diese Zweitlinientherapie keine randomisierten Studien.

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

Herr Mayer: Herr Wörmann, ich wollte nachfragen. Mein Fazit ist: Interferon ist kein Standard, und die Evidenz dazu, die das stützen würde, ist aktuell sehr dünn. Das sind Ihre klinischen Erfahrungen, die ich sicher schätze und die sicher auch nicht falsch sind. Gibt es – für uns nachvollziehbar, evidenzbasiert – zu Interferon Studien, die das auch bei Jüngeren belegen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist genau der Punkt, den ich vorhin ansprach. Es ist nicht dafür zugelassen. Es gibt eine Studie, die so offensichtlich ist, dass auch wir der Meinung sind, dass es noch eine offene Datenlage gibt, dass man das machen darf. Wenn Sie aber skandinavische Publikationen anschauen, dann lesen Sie, dass es dort in erster Linie genannt wird. Das heißt, die Bewertung der Evidenz ist unter Experten unterschiedlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel wird jetzt die Bewertung von Herrn Mayer durch ihre Bewertung zu ersetzen versuchen. Bitte schön.

Frau Bickel: Das würde mir gar nicht zustehen. – Ich habe trotzdem eine Frage an Sie. Es ist wirklich die Therapiesituation, resistent und intolerant gegenüber Hydroxyurea. Wenn wir in der Erstlinie wären, würde ich das nachvollziehen können: Interferon ist nicht Standard. Aber was ist in der zweiten Linie? Da habe ich Sie eben so verstanden, dass Sie Interferon doch als Standard ansehen. Oder dann auch nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben für die Zweitlinientherapie eine Reihe von gleichwertigen Therapieoptionen. Eine von denen ist Interferon. So haben wir es auch in unserer aktuellen Leitlinie aufgeführt.

(Frau Bickel: Danke!)

Für uns steht „oder“, weil wir nicht aufgrund von Evidenz sagen können, das eine ist dem anderen überlegen. Wir müssen kritisch sagen, das ist heute die Realität. Wenn Sie einer 40-jährigen Frau – Sie haben das Beispiel genannt – von Hydroxyurea erzählen, Chemotherapie, Kinderwunsch oder nicht, und sagen: Überlegen Sie sich, ob Sie das machen wollen. Diese Frau wird googlen. Es ist ganz wesentlich eine Patientenentscheidung. Ein natürliches Präparat ist für viele Patienten attraktiver. Das ist alles nicht Evidenz. Aber so müssen wir die Patienten behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Ergänzungen oder Anmerkungen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich insistiere jetzt doch noch ein bisschen. Mich erstaunt schon, dass in dieser Studie viele Patienten mit Hydroxyurea behandelt worden sind, obwohl Resistenzen und Unverträglichkeiten bestehen. Wie kann das erklärt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Skorupa? Herr Holler? Herr Hilf? – Frau Skorupa.

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die Best Available Therapy konnte in dem Protokoll frei gewählt werden. Ausgeschlossen waren drei Substanzen: Chlorambucil, Busulfan und Radiophosphor. Es war aufgrund des Zulassungsstatus tatsächlich gängige Praxis, wie auch durch die G-BA-Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestätigt, dass man das HU in niedrigerer Dosierung trotz dieser Resistenz oder Intoleranz weiter verabreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann ich bestätigen, es war ausdrücklich in der ZVT drin.

Fragen, Anmerkungen? – Keine. Gibt es bei den Stellungnehmern noch das Bedürfnis nach weiterführenden Ergänzungen, medac, vfa, Herr Wörmann? – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht, wenn gewünscht, kurz den Verlauf der letzten 50 Minuten zusammenzufassen. Bitte schön, Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis): Herzlichen Dank, dass wir kurz zusammenfassen dürfen. – Zum einen herzlichen Dank für die Diskussion und insbesondere für viele sehr detaillierte Fragen auch zu statistischen Thematiken. Es ist für uns in der Anhörungssituation bei Hunderten von Seiten Dossier, Evidenzdossier, Tabellen etc. oftmals sehr schwer oder unmöglich, direkt nachzuvollziehen, welcher

exakte Wert oder welche Tabelle ganz konkret adressiert ist. Mein Vorschlag wäre, dass man in zukünftigen Verhandlungen gerne etwas detailliertere Fragen vorbereitet, sodass wir die Möglichkeit haben, konkreter Stellung zu nehmen, etwas zur Problemlösung beizutragen.

Das ist als Angebot zu verstehen. Das machen wir im vorliegenden Fall sehr gerne. Ich habe mir ein paar Fragen notiert. Es ging um die IDR, wo die Frage nach dem konstanten Risiko kam, ob das die adäquate Methode ist, einen Schätzer abzuleiten, oder zum MPN-SAF, wo es um die Validierung geht, wie das im Evidenzdossier aufgearbeitet wurde. Wir nehmen diese Fragen gerne mit und werden dazu schriftlich etwas liefern. Wir haben nichts zu verbergen, ganz im Gegenteil. Wir sind an einer klaren und transparenten Aufbereitung sehr interessiert und würden uns zur Not auch rückversichern, ob wir Ihre Fragen richtig verstanden haben, damit wir zur Klarstellung beitragen können. – Das zum Thema Detailfragen, zur Statistik und zum weiteren Vorgehen.

Wir haben gerne die Hinweise zur Studiendurchführung aufgenommen. Ich habe mit der Kollegin nochmals gesprochen. Das sind Themen, Randomisierung und Ähnliches, die wir aufgreifen und die wir in aktuellen Studien umsetzen, sodass wir auch da hoffentlich einen Schritt weiterkommen.

Was mir bei vielen Detailfragen, die auch diskutiert wurden, wichtig ist, ist, dass wir noch einmal den Blick auf das große Ganze richten. Schlussendlich haben wir jetzt mit Ruxolitinib eine zugelassene Therapieoption für exakt diese Patienten, um die es geht, verfügbar, sodass wir, was die Behandlung dieser Patienten angeht, einen Schritt weiter sind und wesentlich geringere Unsicherheiten haben, als wenn wir alle Therapien einsetzen, die vorher Standard of Care waren, Interferone usw. usf. Das ist ein wichtiger Aspekt, den man berücksichtigen muss. Wir haben in der Studie, von der Diskussion zu Einzelpunkten abgesehen, eine ganze Reihe von Symptomscores, von Einzelsymptomen von vielen patientenrelevanten Endpunkten, die einen Zusatznutzen für Ruxolitinib zeigen, sodass bei aller Unsicherheit, die vielleicht bei dem einen oder anderen Endpunkt besteht, die Fülle der positiven Effekte doch, denke ich, für Ruxolitinib sprechen.

Es ist mir wichtig, das hier klargemacht zu haben, bei allen Detaildiskussionen, die ihre Berechtigung haben. Ich glaube, das Gesamtbild ist hier entscheidend. Aus unserer Sicht ist das ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Holler, für diese zusammenfassende Bewertung. Gestatten Sie mir nur eine Anmerkung, damit hier überhaupt nichts falsch im Raum stehen bleibt. Es gibt für den Juristen objektive und subjektive Unmöglichkeit. Objektive Unmöglichkeit ist dann gegeben, wenn aus realen Gründen bestimmte Dinge weder erörtert noch dargestellt noch erklärt werden können. Subjektive Unmöglichkeit ist dann gegeben, übertragen auf die Anhörung, wenn bestimmte Erläuterungen, die rein theoretisch mit Expertise hätten dargestellt werden können, aufgrund des Fehlens dieser Expertise doch nicht erläutert werden können. Mir ist ganz wichtig: Es sind hier Detailfragen gestellt worden, die zum einen Grundlagen der Methodik betreffen. Es ist keinesfalls unüblich, dass das in Anhörungen, die gerade den Sinn haben, solche Fragestellungen zu klären, erörtert wird. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, ist es keine unangemessene Anforderung, hierauf Antworten zu geben.

Zum anderen haben sich eine ganze Reihe von Fragen auf Tabellen bezogen, die Sie in Ihrem Dossier vorgelegt haben. Diese Tabellen erläutern zu können und erläutern zu sollen, ist aus meiner Sicht ein Tatbestand, der billigerweise im Rahmen einer solchen mündlichen Anhörung vom pharmazeutischen Unternehmer verlangt werden kann. Ich sage das nur der guten Ordnung halber, damit nicht im Protokoll der Eindruck erweckt wird, hier seien Nachkommastellen im Bereich der vierten Zehnerpotenz abgefragt worden, die völlig unvorhersehbar auf Sie eingepresselt wären. Sonst brauchen wir

keine mündliche Anhörung zu machen. Es geht in der Regel nicht darum, globalgalaktische Dinge zu diskutieren, sondern gerade die Details zu klären.

Trotzdem nehmen wir natürlich gerne das Angebot an, dass Sie uns die jetzt offen gebliebenen Fragen vielleicht noch beantworten können.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt zu bewerten und zu wägen haben und dann auf der Basis des Dossiers, der Dossierbewertung und der heutigen mündlichen Anhörung eine Entscheidung zu treffen haben. Bis zum nächsten Mal, sage ich einmal. Danke.

Schluss der Anhörung: 11.01 Uhr