

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Ruxolitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 29. Januar 2013
von 10.14 Uhr bis 11.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Schillack
Frau Dr. Fritsche
Herr Dr. Hilf
Herr Lataster

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

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Drees

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Frick
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.14 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Guten Morgen! Ich bitte Sie, Platz zu nehmen. Es sind Namensschilder auf den Tischen. Wir haben uns erlaubt, eine gewisse Sitzordnung vorzusehen. Herr Professor Wörmann, Sie sind von mir aus jetzt links außen – aus Ihrer Sicht rechts außen, darüber kann man jetzt diskutieren –; das ist nicht politisch gemeint.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich werde eine Mitte finden!)

– Das ist gut.

Ich heiße Sie herzlich willkommen zur Anhörung. Ich darf mich vorstellen: Mein Name ist Johannes Vöcking. Sie sehen heute Herrn Hecken nicht vor sich. Ich sehe teilweise bei Ihnen alte Bekannte. Herr Hecken hat mich gebeten, ihn heute zu vertreten, da er verhindert ist. Ich möchte zu Ihrer Information darauf hinweisen: Ich bin sogenannter benannter Vertreter, also vom großen Gremium benannt als Stellvertreter. Ich bin Stellvertreter von Herrn Deisler im unparteiischen Vorsitz und Stellvertreter von Herrn Hecken hier im Unterausschuss Arzneimittel. Ich habe in den letzten Wochen und Monaten fast jede Sitzung begleiten können und sehe hier insofern auch – Herr Professor Wörmann u. a. – viele alte Gesichter.

Wenn Sie erlauben, möchte ich zunächst einmal für das Protokoll die Namen verlesen, damit die beiden Protokollanten auch wissen, wer teilnimmt; denn ich sehe, dass die aktuelle Besetzung eine etwas andere ist als die auf dem Papier, das mir vorgelegt worden ist. Ich fange an mit der Firma Novartis – wenn ich jetzt die Namen vorlese, bitte ich um Nachsicht: Es handelt sich um keine Rangfolge, allenfalls um eine Reihenfolge, wie ich sie hier habe –: Frau Dr. Fritsche, Herr Schillack, Herr Dr. Hilf, Herr Lataster. Dann komme ich zu der Firma medac Pharma: Herr Dr. Erdmann, Herr Dr. Drees. Dann sehe ich Herrn Professor Wörmann. Dann sehe ich Herrn Dr. Dintsios und anstelle von Frau Dabisch Herrn Dr. Frick, namentlich und auch persönlich bekannt. Herzlich willkommen!

Wir können nun in die Anhörung einsteigen. Meine Bitte wäre nur – ich wiederhole jetzt etwas; für diejenigen, die immer wieder hier an den Anhörungen teilnehmen, ist das schon Standard –, vor Redebeiträgen noch einmal den Namen zu nennen, und zwar so laut, dass die Protokollanten ihn verstehen und wir dann die entsprechenden Einlassungen im Protokoll auch richtig zuordnen können.

Wir haben Ihnen, glaube ich, eine gewisse Tagesordnung gegeben, nach der man vorgehen könnte. Es fängt mit allgemeinen Aspekten an, dann kommt das Thema Vergleichstherapie usw. Ich möchte Sie darauf hinweisen: Sie sind nicht gehalten, danach vorzugehen. Trotzdem würde ich anregen, dass man das etwas strukturiert macht.

Sie können davon ausgehen, dass all das, was bislang an Unterlagen vorliegt – Dossiers, Stellungnahmen etc. – von den Beteiligten gesehen, gelesen und gewürdigt worden ist. Insofern wäre meine Anregung, dass jetzt hier in der Anhörung all das nicht noch einmal wiederholt wird und erst recht nicht vorgelesen wird. Ich sage das deswegen, weil es hier in der Tat schon einmal passiert ist, dass fast 30 Seiten regelrecht vorgelesen worden sind. Das hat vielleicht ein bisschen zur Erleuchtung beigetragen, aber im Grunde war es schon etwas störend. Deswegen meine Anregung, wesentliche Dinge vorzutragen, insbesondere neue Erwägungen und Erläuterungen, falls diese da sein sollten, sich also auf das zu konzentrieren, was für die Anhörung relevant sein könnte.

Ich gehe davon aus, dass insbesondere Novartis vortragen wird. Noch einige grundsätzliche rechtliche Erwägungen – vielleicht wollen Sie auch mit einer grundsätzlichen Stellungnahme einleiten –: Hier wird es dann sicherlich insbesondere um das Thema „sogenannte weitere patientenrelevante

Endpunkte“ gehen. Auch die Themen „Population bzw. Zielpopulation“ und „Kosten“ sollen angesprochen werden. Das aber nur als grundsätzliche Erläuterung.

Wer von Ihnen möchte anfangen? – Herr Lataster. Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Lataster (Novartis Pharma): Mein Name ist Marcos Lataster. Ich leite den Bereich Market Access der Novartis Onkologie Nürnberg. Wir haben die Nutzenbewertung mit einer ausführlichen schriftlichen Stellungnahme beantwortet. Wir waren auch sehr dankbar dafür, dass wir noch neue Daten einreichen konnten, die wir auch noch vorstellen. Bevor wir uns Ihren Fragen stellen, würden wir gerne zwei kleinere Statements machen. Zum ersten würde ich Frau Petra Fritsche bitten, sozusagen eine kleine medizinische Einleitung zu machen. Wir halten uns da auch bewusst kurz. Und zum zweiten würde ich Herrn Hilf bitten – er ist Market Access Manager bei uns –, die Kriterien der Nutzenbewertung und damit auch den Nachweis für den Anspruch, den wir haben, nämlich einen beträchtlichen Zusatznutzen für das Präparat Jakavi®, noch einmal darzustellen und auch die neuen Daten, die wir einreichen konnten, kurz zu erwähnen.

Herr Vöcking, auf die Darstellung der rechtlichen Aspekte würden wir zum jetzigen Zeitpunkt verzichten wollen. Diese wollen wir hintanstellen und uns jetzt erst einmal primär um die medizinischen und wissenschaftlichen Argumente kümmern. Dennoch bitte ich Sie, uns einfach am Ende vielleicht noch ein paar Minuten Zeit zu geben, damit wir die formalen Aspekte, die wir einbringen wollen, zumindest protokollieren können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist überhaupt kein Problem. Deswegen habe ich es anfangs auch erwähnt. Aber ich gebe zu: Es sind natürlich teilweise bekannte Aspekte, die Sie auch nicht zum ersten Mal vortragen, sondern gerade Ihr Haus schon häufiger vorgetragen hat. Ich will Ihnen auch überhaupt nicht das Wort nehmen – um Gottes Willen –, also auch die Einleitung nicht stören. Das ist Ihnen völlig unbenommen. Insbesondere ist es auch üblicher Standard, dass das Unternehmen sich erst einmal grundsätzlich zum Thema äußert. Legen Sie los!

Herr Lataster (Novartis Pharma): Okay, vielen Dank. – Dann Frau Fritsche.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich möchte Ihnen einen kurzen Überblick über die Myelofibrose geben, über die Erkrankung und die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen.

Die Myelofibrose ist eine lebensbedrohliche progressive Bluterkrankung, die auf eine Fehlfunktion der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark zurückgeht. Sie wird deshalb in die Gruppe der Philadelphia-Chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien eingruppiert. Sie kann entweder als eigenständige Erkrankung auftreten – das wird dann als primäre Myelofibrose bezeichnet –, oder sie kann sich sekundär aus einer Polycythaemia vera oder einer essentiellen Thrombozythämie entwickeln. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung. Die Prävalenz liegt bei etwa 2,7 Fällen auf 100.000 Einwohner. Betroffen sind meist Patienten im Alter zwischen 50 und 80 Jahren. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 67 Jahre. Im Verlauf der Myelofibrose kommt es zu einer übermäßigen Bildung an Kollagen- und Retikulinfasern im Knochenmark und damit zu einer einsetzenden Vernarbung, zu einer sogenannten Fibrose des Knochenmarks. Als Folge wird die Blutbildung gestört, und es kommt zu einem Mangel an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten. Die Erythropoese wird als Folge ausgelagert, als sogenannte extramedulläre Hämatopoese, und das betrifft dann insbesondere vorrangig die Milz. Es kommt hier zu massiven Splenomegalien, die dann auch Komplikationen nach sich ziehen können, wie zum Beispiel einen Milzinfarkt.

Bei den Symptomen sind konstitutionelle Symptome besonders typisch. Das sind Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß. Gerade der Nachtschweiß führt dazu, dass Patienten – entsprechende Berichte gibt es – mehrmals in der Nacht ihre Bettwäsche wechseln müssen, also eine wirklich massive Beeinträchtigung. Daneben kommt es oftmals zu Juckreiz, gerade unter Wasserkontakt, der auch mit Antihistaminika oder ähnlichen Mitteln schwer behandelbar ist. Für diese Patienten stellt eine einfache Dusche eine wirkliche Qual dar. Die Patienten leiden außerdem unter einer massiven Müdigkeit, einer Fatigue, unter Muskel- und Knochenschmerzen und auch Anämien, Thrombozytopenien und Leukozytopenien.

Die Vergrößerung der Milz hatte ich ja bereits angesprochen. Sie kann massive Ausmaße annehmen. Während sie bei gesunden Menschen ein Volumen von etwa 200 ml einnimmt – also etwa ein Glas voll Wasser –, war sie bei den Patienten, die wir in der Studie behandelt hatten, median auf 2,5 l vergrößert, und der größte gemessene Wert lag sogar bei 8,8 l. Man kann sich also wirklich vorstellen, wie dies zu einer Beeinträchtigung der Patienten führt. Diese Organvergrößerung bringt natürlich auch verschiedene Symptome mit sich wie Schmerzen, eine frühzeitige Sättigung und daraus folgend dann auch einen Gewichtsverlust der Patienten.

Insgesamt kann man also sagen: Die Myelofibrose führt zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, einer deutlich verminderten Lebensqualität sowie auch zu einem verkürzten Überleben. Deshalb haben wir gerade diese Parameter im Rahmen unserer Studien untersucht, und haben dann auch zum Überleben aktualisierte Daten vorgelegt, die wir sicher später noch besprechen werden.

Bislang gab es keine zugelassenen medikamentösen Behandlungsoptionen für die Myelofibrose. Die Behandlung erfolgte eher symptomorientiert und palliativ. Als einzigen kurativen Therapieansatz gab es die allogene Stammzelltransplantation. Diese war jedoch nicht für alle Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Alters und auch der fehlenden Donor-Verfügbarkeit geeignet, und sie hat auch eine hohe Mortalität mit bis zu 20 Prozent und ein Dreijahresüberleben von etwa 55 Prozent mit sich gebracht. Es wurde daneben versucht, die Milzgröße auf verschiedene andere Arten zu reduzieren, sei es durch Splenektomien – auch dies ist jedoch mit einer relativ hohen Mortalität und Komplikationsrate verbunden und führte dann eben auch zu Hepatomegalien oder Thrombozytosen – oder dadurch, dass Milzbestrahlungen durchgeführt wurden; diese haben jedoch oft Zytopenien nach sich gezogen und auch nur ein vorübergehendes Ansprechen von etwa sechs Monaten mit sich gebracht.

Da bekannt ist, dass bei der Myelofibrose der JAK-STAT-Signalweg dysreguliert ist, wurde nun in dieser Indikation Ruxolitinib eingesetzt. Ruxolitinib ist ein Inhibitor der beiden Januskinasen JAK1 und JAK2. Es zeigte sich in den Phase-III-Studien COMFORT I und COMFORT II, dass im Vergleich zu Placebo bzw. BAT Ruxolitinib signifikant bessere Ergebnisse erzielte. Ruxolitinib wurde deshalb von der EMA und der FDA als Orphan Drug in der Indikation Myelofibrose zugelassen und ist damit das erste zugelassene Präparat für diese Indikation zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Hilf, wollen Sie jetzt direkt anschließen? – Okay.

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Mein Name ist Christof Hilf. Ich möchte etwas zur Sichtweise des Zusatznutzens, den wir als beträchtlich einschätzen, sagen. Wir sehen den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib als sich ergebend aus der erstmaligen Verfügbarkeit einer medikamentösen Therapieoption, der Reduktion der Mortalität, der Reduktion der Milzgröße als schwerwiegendem Symptom, der Besserung konstitutioneller Symptome und der Steigerung der Lebensqualität. Zusammen mit dem Nutzendossier und der schriftlichen Stellungnahme wurden dem Gemeinsamen Bundesaus-

schuss alle bei uns vorhandenen Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens von Ruxolitinib zur Verfügung gestellt, sodass die dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung stehenden Daten denen entsprechen, die auch der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde vorliegen. Das haben wir getan, um ein maximales Maß an Transparenz herzustellen.

Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Wir machen darauf aufmerksam, dass bislang keine Substanz in Deutschland eine Zulassung für das Anwendungsgebiet Myelofibrose besessen hat. Nicht zuletzt hieraus erschließt sich die therapeutische Bedeutsamkeit von Ruxolitinib und dessen Versorgungsrelevanz. Auch für die außerhalb der Zulassung eingesetzten Substanzen liegen keinerlei Nutznachweise vor. Hierfür haben wir einen Beleg in Form eines Systematic Reviews vorgelegt. Demzufolge liegt jedenfalls ein Zusatznutzen für Ruxolitinib vor.

Mortalität. Im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamt mortalität“ haben wir neue Überlebensdaten aus dem längeren Follow-up der beiden Zulassungsstudien COMFORT I und COMFORT II eingereicht. Zusammen mit Ergebnissen der Studie 251 ergibt sich ein über drei Studien konsistenter Effekt mit Hazard Ratios von 0,50, 0,51 und 0,58 für die Mortalität unter Ruxolitinib relativ zur Vergleichstherapie. Dieser Effekt bedeutet nahezu eine Halbierung des Mortalitätsrisikos. Diese Resultate aus zweijähriger Beobachtung werden im Juni dieses Jahres mit Dreijahresdaten weiter aktualisiert werden. Durch den in diesen Studien festgestellten Überlebensvorteil erfährt die Beleglage für den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib eine zusätzliche relevante Verstärkung.

Morbidität. Der morbiditätsbezogene Zusatznutzen von Ruxolitinib ergibt sich aus dem nachhaltigen Rückgang der krankhaften Milzvergrößerung sowie aus der deutlichen Reduktion der belastenden Krankheitssymptomatik. Den Parameter der Milzvolumenreduktion sehen wir als patientenrelevanten Parameter, für den Zusammenhänge mit den für die Myelofibrose charakteristischen Oberbauchbeschwerden und der Mortalität gezeigt wurden. Zusammen mit der auch von Ihnen in Ihrer Bewertung des Zusatznutzens von Ruxolitinib bestätigten relevanten 50-prozentigen Verbesserung ergeben sich mehrere Belege für deutliche und nicht nur moderate Abschwächungen schwerwiegender Symptome.

Lebensqualität. In Ihrer Nutzenbewertung hatten Sie bestätigt, dass die Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität studien- und endpunktübergreifend eine Verbesserung der Lebensqualität unter Ruxolitinib gegenüber dem jeweiligen Komparator zeigen. An dieser Stelle möchten wir noch anmerken, dass die Auswertung der Lebensqualitätsmessung im Rahmen der COMFORT II-Studie mithilfe eines Mixed Effects Models nach dem ITT-Prinzip erfolgte. Daher sehen wir hier eine Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens von Ruxolitinib durch eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Nebenwirkungen. Eine abschließende Bewertung der Sicherheit von neuen Arzneimitteln ist weder möglich noch sinnvoll. Aus dem in den beiden Zulassungsstudien und den zugehörigen Follow-up-Analysen beobachteten Nebenwirkungsprofil ergeben sich aus unserer Sicht bislang keinerlei Einschränkungen für den beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Hilf. – Jetzt schaue ich in die Runde: Gibt es zu dem, was bislang vorgetragen wurde, schon Fragen oder Bemerkungen? Sonst würde ich erst einmal meine Frage an die Vertreter der Firma medac bzw. an Sie, Herr Professor Wörmann, stellen. Wollen Sie sich zu diesen Themen, die jetzt angeschnitten worden sind, schon jetzt äußern? – Okay, hören wir später. – Dann schaue ich in die Runde: Gibt es Bemerkungen, Fragen, Nachfragen dazu? – Ja, bitte, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine methodische Nachfrage zu den Überlebensdaten. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie ja Patienten aus dem Placebo-Arm bzw. aus dem BAT-Arm erlaubt,

auf Ruxolitinib sozusagen schon vor Abschluss der ersten randomisierten Phase überzugehen. Wenn ich das richtig gelesen habe, sind die Patienten dann auch in die Überlebenszeitanalyse eingegangen. Das heißt, die Patienten, die Ruxolitinib nach dem Cross-over bekommen haben, sind sozusagen auch für die Überlebensanalyse im Placebo-Arm verwertet worden. Ist das richtig?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Die Patienten in den Armen wurden nach ITT ausgewertet. Das heißt, sie wurden in der Überlebensanalyse genau dort dargestellt, wo sie auch randomisiert wurden. Die Placebo-Patienten werden also, wie Sie schon sagten, auch wenn sie ein Cross-over durchgeführt hatten, im Placebo-Arm dargestellt. Das heißt aber auch, dass es hier insofern zu einer Verzerrung kommt, als dass der Placebo-Arm besser dasteht, als er eigentlich dastehen dürfte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Kurze Nachfrage noch. Bei allen anderen Daten haben Sie die Patienten aber aus der Analyse ausgeschlossen, nicht für den Endpunkt Überleben, aber für die anderen Endpunkte. Da ist es ja nicht so, dass die Patienten, die das Cross-over gemacht haben, in dem Placebo-Arm mit ausgewertet worden sind, da ist es keine ITT-Analyse. Oder habe ich das jetzt falsch im Kopf?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Es gibt unterschiedliche Arten, diese Daten auszuwerten. Das ist richtig. Manchmal fehlen ja zum Beispiel auch Baseline-Werte, sodass diese Patienten noch nicht ausgewertet wurden. Für Overall Survival können wir sagen, dass hier ITT eingehalten wurde.

Herr Dr. Eyding: Ich glaube, die Information, dass die ITT-Analyse nur fürs Gesamtüberleben gemacht worden ist, während die anderen Endpunkte sozusagen per Protokoll ausgewertet wurden, habe ich aus dem *New England Journal*-Paper. Ich bin mir nicht sicher, ob das auch im Dossier so gemacht worden ist. Deshalb noch mal meine Nachfrage.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es eine definitive Antwort darauf, oder bleibt es weiterhin im Grunde offen? Wenn wir es klären könnten, wäre es natürlich ganz gut.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Wir würden es noch einmal in Erfahrung bringen und Ihnen die Daten gerne nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, wird vermerkt. Meine Bitte wäre nur, wenn es geht, die Information so zügig wie möglich an uns weiterzugeben. – Auf der Liste steht jetzt Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Sie sprachen davon, dass dem Gemeinsamen Bundesausschuss die gleichen Unterlagen wie der EMA vorliegen würden. Das heißt, das, was ich im EPAR lesen würde, würde den aktuellen Stand Ihrer Daten darstellen?

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Der EMA stehen dieselben Unterlagen zur Verfügung, wie die, die wir dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung gestellt haben. Kleine Einschränkung: Die aktuellen neuen Mortalitätsdaten sind natürlich noch nicht eingereicht, weil diese zum Zeitpunkt des Zulassungsverfahrens noch nicht vorlagen. Insofern hat der Gemeinsame Bundesausschuss sogar mehr Daten zur Verfügung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ein gewisser Vorsprung jetzt. Okay.

Frau Dr. Nahnauer: Die EMA schreibt von vorliegenden upgedateten Daten, und der EPAR ist von Mai. Sind also das die Daten, die auch wir haben?

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Nein, da fehlen noch die aktualisierten Überlebensdaten, die Auswertung dessen, was im Follow-up gemacht worden ist. Das ist im EPAR aus dem April noch nicht vorhanden. Es gibt ja noch einen weiteren neuen EPAR aus dem Oktober 2012. Da steht es allerdings auch noch nicht drin. Wir haben die Daten zur Mortalität und zum Follow-up nur dem Gemeinsamen Bundesausschuss nachgereicht, wobei die veröffentlicht sind, zumindest in Form von Abstracts.

Frau Dr. Nahnauer: Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Nachfragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller Ich habe auch noch eine Frage zu den Überlebenszeitanalysen. In der Follow-Up-Phase der Zulassungsstudie, in der Extensionsphase, konnten ja alle Patienten mit dem Verum behandelt werden. Herr Eyding hatte diese wichtige Frage schon teilweise thematisiert, und Sie sind ja schon kurz darauf eingegangen. Ich wollte dazu nur anmerken, dass die Behauptung, dass dadurch der Placebo-Arm im Vorteil wäre, eine Hypothese ist. Eigentlich kann man dazu nämlich nichts sagen.

Ich hätte dann noch eine Frage. Die Zulassungsstudien waren ja auch auf den primären Endpunkt der Milzvolumenreduktion gepowert. Könnten Sie sich dazu vielleicht noch einmal im Zusammenhang mit den Survival-Daten äußern?

Und noch einmal zur Milzvolumenreduktion: Sie hatten recht ausführlich und auch anschaulich ausgeführt, dass Milzvolumenreduktion aus medizinischer Sicht ein patientenrelevanter Endpunkt ist, insbesondere im Zusammenhang mit den Oberbauchbeschwerden, die sich unter anderem aus dem hohen Volumen ergeben. Da wollte ich einfach noch mal die Frage stellen: Es gibt ja eine Post-hoc-Auswertung in der COMFORT I-Studie – wie gesagt: „post hoc“, insofern eingeschränkt verwertbar –, die keine Zusammenhänge, wenn ich richtig informiert bin, zwischen der Reduktion des Milzvolumens und den Oberbauchbeschwerden gezeigt hat. Wenn Sie sich vielleicht noch mal zu diesem Punkt äußern könnten? – Danke.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Zu den Overall-Survival-Daten nehme ich gerne Stellung. Sie haben recht, diese Studie war nicht auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ gepowert; das war ein sekundärer Endpunkt. Daher sind auch die p-Werte, die hier angegeben sind, in den Abbildungen, die wir Ihnen eingereicht haben, deskriptiv zu verstehen, wenngleich sie auch nominell signifikant sind. Dennoch sehen wir, dass drei Studien einen Überlebensvorteil zeigen, und zwar in gleichem Maße: Wir haben die COMFORT I-Studie, die COMFORT II-Studie und auch die Phasen-I/II-Studien, die im Vergleich zu den historischen Kontrollen alle ein Hazard Ratio von 0,5 bis 0,6 aufweisen, also fast eine Halbierung des Sterblichkeitsrisikos. Das bezeichnen wir einfach schon als deutlichen Effekt.

Dazu muss man noch berücksichtigen, dass gerade in der COMFORT II-Studie beim BAT-Arm mehr Drop-outs waren als in der Verumgruppe. Das heißt, wir hatten in der Ruxolitinib-Gruppe 27 Prozent Drop-outs, in der BAT-Gruppe waren es 14. Das heißt, wir hatten 13 Prozent mehr Drop-outs in der BAT-Gruppe, und diese Patienten wurden dann immortalisiert. Durch die Immortalisierung können praktisch 13 Prozent der Patienten nicht mehr sterben. Deshalb wird das hier tendenziell verzerrt; der BAT-Arm steht also besser als der Ruxolitinib-Arm da, zumal hier auch ein Cross-over stattfand. Dementsprechend haben wir eine sehr konservative Annahme für diese Studie vorgenommen und denken einfach, dass die Senkung des Sterblichkeitsrisikos für Ruxolitinib eher noch unter- als über-

schätzt wird. Wir sehen diese Daten eben als starken Hinweis darauf, dass sich dieser Überlebensvorteil langfristig bewahrheitet, insbesondere wenn die Dreijahres-Follow-up-Daten kommen, auf die wir schon hingewiesen hatten.

Dann hatten Sie noch eine Frage zu der Post-hoc-Analyse beim Milzvolumen gestellt. Es zeigte sich schon, dass die Mehrzahl der Patienten, die eine Milzvolumenreduktion hatten, auch tatsächlich eine Symptomverbesserung hatten und dass auch Patienten, die eine kleinere Milzvolumenreduktion hatten, eine Symptomverbesserung hatten. Vielleicht haben Sie gesehen, dass wir im Evidenzdossier hierzu noch eine weitere Tabelle haben, aus der man entnehmen kann, wie mit fortschreitender Milzvolumenreduktion auch die Symptome schrittweise besser werden. Hier war das abgestuft in unterschiedliche prozentuale Grade. Daher sehen wir hier schon sehr deutlich einen Zusammenhang zwischen Milzvolumenreduktion und Symptomatik.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, sind Sie zufriedengestellt mit der Antwort?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Gibt es aus dem Kreis des Plenums hier Fragen oder Anmerkungen? – Dann würde ich mich gerne auf die Liste setzen. Professor Wörmann, ich würde gern noch zwei Punkte ansprechen, bei denen sich aus meinen Unterlagen jedenfalls ein Fragebedarf ergeben hat. Einmal geht es – unabhängig davon, welche Entscheidungsrelevanz in der Fragerunde liegt – um das Thema „Zeit bis zur Reduktion des Milzvolumens um 35 Prozent“. Da geht es um die Methode, und da entnehme ich den mir vorliegenden Unterlagen, wenn ich das richtig gesehen und gelesen habe, dass Sie jedenfalls die Kaplan-Meier-Methode eher kritisch sehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das haben wir nicht geschrieben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sorry, dann ist das falsch zugeordnet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann aber trotzdem gleich etwas dazu sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, es wäre mir recht, wenn Sie dazu etwas sagen würden. Und dann geht es noch um das Thema „Absetzungsphänomene sollten untersucht werden“. Ich weiß nicht, ob das jetzt von Ihnen stammt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist von uns.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wenn Sie sich dann auch noch dazu äußern würden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zur Einführung. Das Medikament, über das wir heute reden, ist ein wirksames Medikament. Wenn ich das so sage, dann sage ich das auch, weil es ja Medikamente gibt, die auch hier schon besprochen worden sind, wo man etwas messen kann, Überlebenszeit um anderthalb Monate oder so etwas. Das ist für Patienten richtig ein spürbar, messbar wirksames Medikament. In der Charité haben wir inzwischen über 40 Patienten behandelt, dazu ist davon mehr als die Hälfte in Studien. Die Kollegen, die die Patienten betreuen, merken: Das ist ein kleines Wunder für die Leute, die zum ersten Mal damit behandelt werden. Die haben eine riesige Milz, manchmal über den halben Bauch nur Milz. Wenn die auf einmal eine Reduktion haben, dann ist das ein wertvoller Gewinn.

Die Diskussion über die Milzgröße ist für uns ein bisschen schwierig. Einer von uns, Herr Grießhammer, der auch einen eigenen Kommentar eingeschickt hat, war nämlich an der Festlegung der Kriterien beteiligt. Im Grunde gab es ursprünglich keine Kriterien, um wie viel die Milzgröße kleiner werden sollte oder so etwas. Als es dann absehbar war, so 2005 bis 2008, dass es entsprechende Medikamente gibt, die in Studien getestet werden könnten, hat sich die Gruppe hingesetzt, Kriterien dafür festgelegt und auch ein Blatt publiziert. Im Prinzip sind das Ex-ante-Kriterien. Man hat die also nicht vorher getestet, auch nicht auf ihre Relevanz für klinische Befindlichkeit, sondern man hat sich gesagt: Wenn wir Kriterien für eine entsprechende Studien haben wollen, dann müssen irgendwann ja mal Kriterien festgelegt werden. Es gab vorher keinen Grund, das zu tun, weil es keine entsprechenden Medikamente gab. Insofern ist das ein wichtiges Kriterium für die Studie, aber es ist ein nicht so stark validiertes Kriterium wie andere Kriterien.

Als Arzt bin ich aber extrem dankbar, dass sich die Firma für zwei Sachen entschieden hat. Erstens. Es gibt zwei Studien, nicht nur eine Studie; das haben wir noch nicht gehabt, seit wir onkologische Präparate in der Frühen Nutzenbewertung drin haben. Das Zweite, wofür ich wirklich dankbar bin, ist, dass man sich entschieden hat, auf Lebensqualität zu gehen und diese mit den Fragebögen zu evaluieren. Das sind Dinge, die wir hier bisher auch kritisch diskutiert haben. Ich glaube, erst zweimal haben wir hier vernünftige Lebensqualitätsdaten gesehen, die bewertet werden konnten. Hier hat man sich also auf Lebensqualität konzentriert.

Eine große Diskussion, die wir zurzeit haben, ist: Wie lange müssen diese Patienten behandelt werden? Im Moment ist es so – das sagen eben auch die Überlebensdaten –: Diese Patienten leben lange und vielleicht mit Ruxolitinib noch länger. Also nach zwei bis zweieinhalb Jahren lebten noch drei Viertel der Patienten. Das ist eine Langzeittherapie. Das ist nicht unbedingt das, was sich jeder Arzt und jeder Patient wünscht. Das heißt, es gibt immer wieder Versuche, die Therapie abzusetzen, und dann merken wir – an der Charité haben wir ein paar Patienten beobachtet –, dass das Absetzen vielleicht nicht ganz unproblematisch ist, dass es so ist, dass es so eine Art überschießendes Phänomen gibt. Herr Verstovsek, der die Studie geleitet hat, hat am 11. Dezember, wo diese Überlebensdaten vorgestellt wurden, gesagt, er kenne dieses Phänomen nicht. Jetzt behaupten wir nicht, dass es ein Problem der Berliner Charité ist, dass wir das sehen. Die Kollegen, glaube ich, achten schon sorgfältig darauf. Ich will das nicht überbewerten, aber es scheint so zu sein, dass man auch lernen muss, nicht nur mit dem Medikament am Anfang richtig umzugehen, was die Dosierung angeht, sondern auch am Ende, was das Absetzen angeht. Das ist kein Wertverlust für das Medikament, sondern zeigt eher, wie wichtig Langzeitbeobachtungen und Lernkurven auch für die Ärzte sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Erläuterung. Weitere Fragen, Kommentare, Bemerkungen? – Dann scheint im Grunde durch das, was Sie vorgelegt, vorgetragen haben, noch einiges geklärt worden zu sein. – Herr Eyding noch einmal.

Herr Dr. Eyding: Ich bitte noch einmal um einen Kommentar zu dem Verhältnis der hämatologischen Nebenwirkungen, insbesondere in der COMFORT II-Studie, wo es doch Unterschiede gab zwischen Ruxolitinib und der Best Available Care, und der Abwesenheit von vielen Lebensqualitätsdaten bzw. signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen. Können wir davon ausgehen, dass die Nebenwirkungen, die wir dort haben, durchaus in großem Umfang tatsächlich dazu beigetragen haben, dass wir keine Unterschiede in der Lebensqualität mehr sehen? Das wäre jetzt meine Frage bezüglich der COMFORT II-Studie.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Sie beziehen sich auf die hämatologischen unerwünschten Ereignisse? – Es ist tatsächlich so, dass unter Ruxolitinib vermehrt hämatologische unerwünschte Er-

eignisse auftreten, gerade Anämien sind hier zu nennen. Anämien sind aber auch Bestandteil der Erkrankung Myelofibrose, also sie traten auch im Placebo-Arm und auch im BAT-Arm im vergleichbaren Maße auf, nur nicht in Grad 3 und 4. Dieses Auftreten der Anämien war auch zu erwarten, da einfach der Wirkmechanismus hier eingreift; damit konnte mit Anämien gerechnet werden. Man konnte erkennen, dass die Anämien auch ein transientes unerwünschtes Ereignis sind, denn sie traten vor allem in den Wochen 8 bis 12 auf. Hier zeigte der Hämoglobinwert eindeutig Nadir, erholte sich dann aber wieder. Etwa ab Woche 24 war dann ein neuer Steady State gefunden, der Hämoglobinwert war dann stabil und die Patienten konnten gut durch Transfusionen bzw. Dosismodifikationen behandelt werden.

Inwieweit dies nun mit Lebensqualität zusammenhängt – war das Ihre weitere Frage?

Herr Dr. Eyding: Ja. – Es ging um Lebensqualität. Wir haben in der COMFORT I-Studie einen Placebovergleich und haben da eine Verbesserung der Lebensqualität und diesen Unterschied in den Nebenwirkungsgraden 2, 3 und 4 nicht. Wir haben in der COMFORT II-Studie eine andere Vergleichstherapie. Dort konnten die Ärzte im Vergleichsarm das, was sie für den jeweiligen Patienten für das Beste hielten, auswählen. Da haben wir diese Unterschiede. Kann man daraus schließen, dass diese Best Available Therapy für die jeweiligen Patienten dazu geführt hat, dass sie diese Anämien nicht bekommen haben und diese Unterschiede zu Ruxolitinib deswegen aufgetreten sind? Könnte das wiederum damit zusammenhängen, dass sich die Vorteile der Lebensqualität, die ich in der placebokontrollierten Studie sehe, eben in der COMFORT II-Studie, wo ich eine andere Vergleichstherapie habe, nicht mehr sehe, sodass der Effekt, was diesen Punkt angeht, in der Best Available Therapy nicht so groß ist wie in der Placebokontrolle? Das ist eigentlich der Hintergrund meiner Frage. Ist das übergekommen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lataster hatte schon zwischenzeitlich irgendwie verständnisvoll genickt. Ich weiß nicht, ob Sie antworten wollen oder Frau Dr. Fritsche.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Ich hoffe, dass ich den Kern erfasst habe. Dennoch: Wenn ich Sie richtig verstehe, versuchen Sie einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Anämien und einer daraufhin verschlechterten Lebensqualität herzustellen.

(Herr Dr. Eyding: Ich bitte um Ihren Kommentar!)

Generell ist es so, dass wir in den Gesprächen mit unseren Prüfarzten die Erfahrung gemacht haben, dass die Patienten diese Transfusionen, die durch die Anämien nötig sind, eigentlich gerne in Kauf nehmen, da sie einfach die Verbesserungen der Symptomatik sehr schnell spüren. Deshalb nehmen sie einfach auch in Kauf, dass sie dafür öfters transfundiert werden müssen. Diese Transfusionshäufigkeit gibt es ja vor allen Dingen am Anfang in der initialen Behandlung, also gerade in diesen ersten 24 Wochen, wie ich gerade schon gesagt hatte. Hier treten vermehrt Transfusionen auf, deren Zahl dann aber wieder zurückgeht. Sieht man sich an, wie viele Transfusionen das pro Monat sind, stellt man fest, dass es zwischen den verschiedenen Armen vergleichbar viele sind: etwa 0,9 Einheiten pro Monat. Dementsprechend sehe ich hier wirklich nicht einen direkten Zusammenhang zwischen einem vermehrten Auftreten einer Grad-3/4-Anämie und einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, können Sie dazu etwas aus der Praxis sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten ja hier schon einmal angemerkt, dass wir mit diesen reinen CTCAE-Kriterien nicht so glücklich sind, weil alles immer sozusagen über einen Kamm ge-

schert wird, Laborwerte genau wie Lebensqualität bewertet werden. Wir hatten ja vorgeschlagen, dass man Nebenwirkungen auch danach bewertet, ob sie relevant, ob sie managebar und ob sie reversibel sind. Wenn wir das auch auf diese Kriterien übertragen, dann würden wir sagen: Ja, sie sind relevant. Denn eine Anämie und eine Bluttransfusion sind grundsätzlich relevant für den Patienten. Aber: Sie sind managebar, ganz klar. Das meine ich nicht flapsig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich kenne Ihre Position aus früheren Anhörungen. Ich kann das nachvollziehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das sind Patienten, die eine Excel-Datei auf ihrem Computer haben und alle Laborwerte selbst eingetragen haben. Da gibt es keinen, den Sie auf der Straße treffen, der heute nicht weiß, wie seine Thrombozyten und der HB-Wert letzte Woche waren. Das sind Nebenwirkungen, die die Patienten selbst überwachen. Alle Patienten wissen, wie der gefühlte HB heute ist, weil sie die Treppe noch hochkommen. Das heißt, es ist managebar; die Patienten kennen das ganz gut. Insofern ist es keine unerwartete Nebenwirkung, und es ist reversibel, und es ist gut handhabbar. Ja, es sind relevante Nebenwirkungen, aber managebar und reversibel. So würden wir es einordnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich zwei, die sich gemeldet haben. Frau Dr. Müller, wollen Sie sich sofort dazu äußern?

Frau Dr. Müller: Zur Arzneimittelsicherheit. Ich weiß nicht, ob das passt.

(Herr Müller: Ich hake da ein!)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, dann Herr Müller.

Herr Müller: Ich möchte noch einmal das aufgreifen, was Herr Eyding nachgefragt hat, und zwar haben Sie ja in der Studie COMFORT II, wo mit dieser bestverfügbaren Therapie verglichen wurde, diese Endpunkte zu der für den Patienten ja belastenden Symptomatik Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Juckreiz usw., was Sie auch eindrucksvoll dargestellt hatten, nicht erhoben, soweit ich das jetzt erkennen kann, nur die Milzvolumenreduktion mit den Oberbauchbeschwerden. Ich würde Sie jetzt gerne noch einmal fragen, warum das so war, und dann vielleicht auch noch einmal Herrn Wörmann fragen, wie er das aus seiner Kenntnis in der Praxis einschätzt, ob die Wirkung des Medikaments auf die B-Symptomatik – so nennt man das ja auch – noch bestehen bleibt, wenn man dies jetzt mit einer bestverfügbaren Therapie vergleicht. Denn die Ergebnisse, zum Beispiel Total Symptom Score und MFSAF usw., liegen ja nur für den Vergleich gegenüber Placebo vor.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Ich würde gerade in diesem Zusammenhang kurz noch einmal auf die Frage von Herrn Eyding zum Thema Anämie zurückkommen. Es gibt gerade auch in der COMFORT I noch Daten, die zeigen, dass die Anämie keinen Einfluss auf diesen gerade eben angesprochenen Gesamtsymptomscore hat. Die Anämie selbst hatte also keinen Einfluss auf die Symptomatik der Patienten, und es kam auch in den wenigsten Fällen überhaupt zu einem Therapieabbruch aufgrund der Anämien. Das waren wirklich nur Einzelfälle. Das noch als Nachtrag.

Nun zu Ihrer Frage. Es stimmt, in den Studien wurden unterschiedliche Fragebögen verwendet. In der COMFORT I-Studie war das der schon angesprochene MFSAF-v2.0-Fragebogen, in dem sieben verschiedene Symptome abgefragt wurden. Aus sechs davon wurde dann ein Gesamtsymptomscore ermittelt. Dieser Fragebogen wurde im Rahmen der COMFORT I-Studie auch validiert; er wurde also mit verschiedenen bereits etablierten Fragebögen in einer ankerbasierten Methode verglichen. Für

die COMFORT II-Studie stand dieser Fragebogen daher noch nicht zur Verfügung. Deshalb hat man auf einen anderen Fragebogen zurückgegriffen, den FACT-Lym-Fragebogen. Dieser wurde für Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten entwickelt, bildet aber verschiedene Symptome ab, die ebenfalls bei den Myelofibrose-Patienten auftreten. Gerade die konstitutionellen Symptome sind ja zu nennen, also Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Dementsprechend war man damals einfach der Ansicht, dass dieser Fragebogen der Situation der Myelofibrose-Patienten am nächsten kommen würde und als geeigneter Ersatz für den MFSAF dienen könnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Best Available Therapy ist möglich und einsetzbar, was Symptome angeht. So haben wir es in den Leitlinien auch geschrieben. Aber all die Therapien, die dort infrage kommen, sind keine Wunschtherapien. Kortison nimmt die B-Symptomatik kurzfristig weg, ist langfristig kein gutes Medikament. Milzbestrahlung ist okay, ist für Patienten unerwünscht und, wenn sie Pech haben, wird die linke Niere in ihrer Funktion eingeschränkt. Die dritte Möglichkeit Hydroxyurea also -harnstoff, häufig eingesetzt, ein altes Medikament. Schließlich orale Zytostase, ist auch kein Wunschmedikament, relativ hohe Absetzrate von Patienten wegen Unverträglichkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Zufrieden? Okay, gut. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zunächst eine Frage zur Arzneimittelsicherheit, und zwar möchte ich erst einmal kurz darstellen, wie ich ein Argument in Ihrer Stellungnahme verstanden habe. Sie haben eben auf die Unterschiede zuungunsten von Ruxolitinib in diesem Schweregrad 3 und 4 CTCAE und zu Therapieabbrüchen Bezug genommen und haben so argumentiert – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe, weil das scheinbar nicht immer ganz klar ist –, dass man dabei berücksichtigen müsste, dass zuungunsten von Ruxolitinib eben in der COMFORT I-Studie gegen Placebo verglichen wurde, und in der COMFORT II-Studie zum Teil auch Patienten waren, die nicht therapiert wurden, je nachdem, wie der Arzt entschieden hatte, Physician's Choice. Ist das erst einmal richtig so?

(Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma) nickt)

Nun ist es ja so, dass man die Wirksamkeit auch gegenüber diesen Vergleichsarmen bewertet hat. Wenn Sie dazu vielleicht einmal Stellung nehmen können. Ich meine, die Situation ist nun einmal die, dass es bisher keinen zugelassenen Therapiestandard für diese Medikation gibt.

Ich habe noch eine zweite Frage, die vielleicht auch im Zusammenhang mit der Frage der Relevanz der Nebenwirkungen steht: Die EMA hat ja auch Ereignisse von besonderem Interesse definiert, und zwar Blutungen und Infektionen, die mit der Thrombozytopenie und mit der Neutropenie vermutlich in ursächlichem Zusammenhang stehen. Was planen Sie da für die Zukunft, oder haben Sie da neuere Daten verfügbar? Sie haben ja selber in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass eigentlich eine abschließende Bewertung der Nebenwirkungen noch nicht möglich sei.

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Es ist richtig: Die Patienten im Placebo-Arm haben hier natürlich keine pharmakologisch aktive Substanz erhalten, und auch im BAT-Arm waren es 33 Prozent der Patienten, die nach Ermessen des Studienarztes eben keine Therapie erhalten haben. Daneben wurden natürlich viele andere Therapien verwendet, Hydroxyurea natürlich mit 47 Prozent am häufigsten. Aber ein Drittel der Patienten haben eben nichts erhalten, und zwei Drittel der Patienten haben auch mehr als eine dieser Medikationen erhalten. Aber das lag eben im Ermessen des Studienarztes. Dementsprechend sind wir einfach der Auffassung, dass man berücksichtigen sollte, dass hier Pati-

enten entweder keine pharmakologisch aktive Substanz erhalten haben oder gar nicht behandelt wurden. Beantwortet das Ihre erste Frage?

Frau Dr. Müller: Teilweise, nicht ganz. Das hatten Sie ja dargestellt. Aber bei der Beurteilung der Wirksamkeit wird das ja nicht in Betracht gezogen. Da wird nicht gesagt: Man kann den Unterschied nicht wirklich interpretieren, weil es gegen Placebo verglichen wurde. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Es ist ja das übliche Vorgehen. Wir wollen im Vergleich zu dem, was jetzt Therapiestandard ist, oder in der Zulassungsstudie auch gegen Placebo, wissen: Wie ist der Unterschied in der Wirksamkeit und in der Sicherheit? Gegen was sollte man sonst vergleichen als gegen das, was Therapiestandard ist?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Wenn man sich die Wasserfall-Plots zur Milzgrößenreduktion ansieht, in der wirklich jeder einzelne Patient dargestellt ist, sieht man sehr schön, wie die Patienten im Placebo-Arm und im BAT-Arm reagiert haben. Bei beiden Studien war es so, dass die Patienten im Median eine Zunahme der Milzgröße um etwa 8 Prozent hatten; sprich: Während es bei den mit Ruxolitinib behandelten Patienten zu einer Abnahme im Median von etwa 30 Prozent in beiden Studien kam, gab es im Vergleichsarm etwa 8 Prozent Zunahme. Auch, wenn man dann eine Analyse zwischen Placebo und BAT macht, stellt man fest, dass die Patienten mit BAT nicht wirklich besser behandelt werden. Ich weiß leider nicht, ob wir dazu eine Publikation haben. Ich weiß nur, dass es intern verglichen wurde und dass es hier eben keinen Unterschied gab zugunsten von BAT.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Das beantwortet eigentlich nicht meine Frage. Sie sind jetzt auf Details eingegangen. Die Frage ist: Warum die unterschiedliche Bewertung von nichtbehandelten Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und der Sicherheit? Warum gehen Sie da unterschiedlich vor? Das war eigentlich die Frage. Aber vielleicht kann man das im Moment so offen stehen lassen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Hilf.

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Ich möchte dazu kurz etwas sagen. Man hat natürlich gleichermaßen eine Auswertung für BAT wie auch für Verum gemacht. Man muss es natürlich miteinander vergleichen. Diese Anmerkung zu den Patientenanteilen in der BAT-Therapie, die die Option der Nichttherapie erhalten haben, dient einfach der Erklärung. Aber die Auswertung Verum gegen BAT ist natürlich ganz klar gemacht.

(Frau Dr. Müller: Aber die Interpretation ist unterschiedlich!)

– Die Interpretation ist so, dass das, was wir beschrieben haben, nur Erklärungen des Nebenwirkungsprofils oder der Unterschiede in der Nebenwirkung bedeuten. Diese Frage wurde ja gestellt. Es wurde darauf hingewiesen, dass unter Ruxolitinib mehr Nebenwirkungen aufgetreten seien. Deshalb diente eben der Hinweis darauf, dass im BAT-Arm Teile der Patienten dann eben auch die Option der Nichttherapie erhalten hatten, zur Erklärung. Aber in der Auswertung an sich wird natürlich beides – BAT gegen Verum – miteinander verglichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ihren Blicken habe ich entnommen, dass Sie im Grunde allmählich die Antwort auf Ihre Frage bekommen haben.

Frau Dr. Müller: Immer noch nicht ganz, aber ich denke: Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, Ihre Reaktion habe ich auch so interpretiert. – Herr Dr. Eyding, wollen Sie da nachfassen?

Herr Dr. Eyding: Ja. – Mir stellt sich da auch noch eine Nachfrage, die an die erste Frage, die ich gestellt habe, anknüpft, nämlich die Frage nach den Cross-over-Patienten. Wie ist das bei der Sicherheit gemacht worden? Ich habe beim Lesen nicht darauf geachtet. Ist das bei den Sicherheitsdaten auch ITT, sodass bei der Safety auch die Ruxolitinib-Patienten im Placebo-Arm sind, dass wir dort dann genau das Gegenteil haben, wie wir das wahrscheinlich bei den Wirksamkeitsendpunkten haben, dass es eher zuungunsten zu Ruxolitinib ausfällt, dass es aber an der Stelle eher zugunsten von Ruxolitinib ausfällt, wenn die dort drin wären? Das habe ich jetzt einfach nicht im Kopf. Könnten Sie mich dahingehend kurz aufklären?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Das müsste ich im Detail jetzt auch noch einmal nachsehen. Ich gehe jedoch davon aus, dass bei den Patienten, die nach einem Cross-over Ruxolitinib erhalten haben, die Nebenwirkungen dann auch als Nebenwirkungen für Ruxolitinib gewertet wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Bereitschaft. Meine Bitte wäre nur, die Information dann auch zügig zu liefern. – Herr Hilf, ergänzend.

Herr Dr. Hilf (Novartis Pharma): Grundsätzlich sind alle Overall-Survival-Daten und alle Sicherheitsdaten und alle Daten zum primären Endpunkt der 35-prozentigen primären Milzvolumenreduktion nach ITT ausgewertet worden. Dieses Detail mit dem Cross-over werden wir dann noch klären und Ihnen zur Information nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt habe ich auf der Frageliste Frau Nahnauer und Frau Teupen.

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe den Unterlagen der Zulassungsbehörde entnehmen können, dass es bei der Best Available Therapy entsprechend den Instruktionen des Herstellers und der Entscheidung des Prüfartzes gelaufen ist. Welche Instruktionen haben Sie gegeben? Wie viel Spielraum hatte der Prüfarzt?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Der Prüfarzt konnte frei entscheiden, welche Best-Available-Therapy er verwendet. Wir hatten da keine Vorgaben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Dann Frau Teupen.

Frau Teupen: Zwei kleine Anmerkungen noch einmal, zunächst bezogen auf die Lebensqualität und auf das Problem der Verzerrung. COMFORT II ist ja nicht verblindet gewesen, ist ja auch nicht gepowert gewesen, nehme ich an, für diesen Endpunkt.

Dann eine Frage zu dem ECOG. Sie haben das ja auch als Einschlusskriterium genommen und auch bei der Auswertung. Da sind ja, glaube ich, über 50 Prozent, fast 60 Prozent in allen Armen ECOG 0. Wie weit sehen Sie da den Zusammenhang mit dieser relativ gesunden Patientengruppe zur Krankheitslast?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Die Lebensqualität hat sich ja in beiden Studien in gleichem Maße verbessert. Dieser generische Fragebogen, dieser EORTC-Fragebogen, wurde in beiden Studien verwendet, in einem Fall war es verblindet, in einem Fall war es offen, wie Sie schon gesagt hatten. Aber er hat sich einfach in beiden Studien konsistent verbessert. Daher sehen wir diese fehlende

Verblindung in der COMFORT II-Studie jetzt nicht als hindernden Faktor dafür, dass dieses Ergebnis valide ist.

Der ECOG-Status ist ja ein anerkannter Maßstab für die Aktivität und für die Pflegebedürftigkeit der Patienten, und er wurde ja auch bei Baseline bereits erhoben. Man hat sehr schön gesehen, dass der unter Ruxolitinib eben beibehalten wurde oder sich verbessert hat, während er sich in den Vergleichsgruppen tendenziell eher verschlechtert hat. Dementsprechend haben diese Patienten einfach eine höhere Aktivität gehabt und daraus resultierend eine bessere Lebensqualität.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Fritsche. – Nachfragen, Frau Dr. Müller?

Frau Dr. Müller: Eine kleine Anmerkung – ich habe das noch mal nachgeguckt –: Zumindest in der Dossierbewertung sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Safety-Population dargestellt, also nicht Intention to treat, sondern as treated. Ich nehme an, das wäre auch sonst ungewöhnlich gewesen.

Noch eine ganz kleine Nachfrage. Sie hatten jetzt noch nicht die Frage nach den von der EMA definierten „events of special interest“ beantwortet. Haben Sie da weitere Ergebnisse, planen Sie etwas für die Zukunft, zu Blutungen und Infektionen?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Wir haben eine Post-Authorisation-Safety-Study, die von der EMA auch gewünscht wurde. Diese Studie wird sich im Detail mit gerade diesen Blutungen und Infektionen befassen. Natürlich ist das auch in unserem Risk-Management-Plan verankert.

Frau Dr. Müller: Aber Ergebnisse haben Sie bisher noch nicht?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Nein, bisher gibt es noch keine Ergebnisse bis auf die, die wir bereits dargestellt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es gibt zwei Spontanmeldungen. Einmal wohl ergänzend von Professor Wörmann und wohl eine Nachfrage von Frau Nahnauer. Wenn Sie vielleicht erst einmal Ihre Ergänzung machen würden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde etwas zu den ECOG 0-, 1- und 2-Patienten sagen wollen. Es ist so ein bisschen wie in fast allen Studien. Ärzte nehmen erst nur die hinsichtlich ECOG guten Patienten in die Studien rein, weil man nicht weiß, worauf man sich mit einem neuen Medikament einlässt. Und wenn das Medikament dann zugelassen ist, dann nimmt man auch die mit schlechtem Allgemeinzustand. Die Erfahrung zumindest von den Charité-Patienten ist: Die Nebenwirkungen sind genau dieselben, die wir von den Erstpatienten kennen, also Anämie und Thrombozytopenie ist auch dort das Kritische. Auf dem letzten ASH-Meeting im Dezember wurde eine Studie vorgestellt, in die man diese Patienten eingebracht hat mit denselben Dosierungen. Da hat man gemerkt, dass man die mit einer vorsichtige Dosierung gut managen kann. Wir haben also keine unerwarteten Nebenwirkungen, und die Nebenwirkungen, die wir kennen mit Anämie und Thrombozytopenie, sind genau dieselben wie von den ECOG 0-Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für den Hinweis. – Frau Nahnauer, hat sich das erledigt?

Frau Dr. Nahnauer: Nein, ich hatte eine andere Frage. Sie hatten eingangs gesagt, Inzidenz ist 2,7 zu 100.000?

Frau Dr. Fritsche (Novartis Pharma): Die Prävalenz.

Frau Dr. Nahnauer: Die Prävalenz, okay. Dann habe ich das falsch gehört.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schaue in die Runde, ob es noch Fragen gibt. Ich habe den Unterlagen entnommen, dass es noch gewisse Differenzen gab zum Thema „Zielpopulation und Therapiekosten“. Will sich dazu noch jemand äußern oder nachfragen? – Das sehe ich nicht. Wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Lataster (Novartis Pharma): Frau Nahnauer, Sie hatten eben die Frage gestellt zur Anreicherung der Daten bzw. zur Äquivalenz der Daten oder Deckungsgleichheit mit dem, was Sie haben und was wir jetzt eingereicht haben. Ich wollte es nur noch einmal klarstellen: Wir haben die Mortalitätsdaten erst im November bekommen. Deshalb sind es nicht Daten, die dem Zulassungserteiler schon vorliegen konnten. Das haben wir jetzt aber nachgereicht, weil wir die halt für bedeutend halten auch im Rahmen des Verfahrens hinsichtlich Mortalität. Das ist einer der Hauptpunkte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Aber Overall Survival war nach wie vor kein gepowertter Punkt, genauso wie Lebensqualität, Leukämie usw. nicht.

(Herr Lataster (Novartis Pharma) nickt)

– Gut.

Herr Lataster (Novartis Pharma): Wir haben das schon protokolliert. Frau Fritsche hatte das eingangs auch schon erwähnt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schaue noch einmal in die Runde: Gibt es noch Fragen dazu? – Ich frage ganz bewusst die Firma medac: Von Ihnen Kommentare, Hinweise, Fragen? – Nicht. Vfa? – Außer dem, was man so aus den Unterlagen kennt, sehe ich nichts.

Wir können dann zum Schluss kommen, wenn es keine weiteren konkreten Sachfragen mehr gibt. Ich stelle dann anheim, sich grundsätzlich zu äußern, insbesondere zu Rechtsfragen. Gleich ein Hinweis: Ich bin von Haus aus Rechtsanwalt. Ich verstehe etwas davon. – Legen Sie los!

Herr Schillack (Novartis Pharma): Prima. Vielen Dank. – Es sollen hier natürlich die medizinischen Ausführungen im Vordergrund stehen, ganz klar und maßgeblich. Es kann jedoch sein, dass im weiteren formell-rechtlichen Verfahren Aspekte maßgeblich sind, die wir hier noch einmal kurz zusammenfassen und fokussieren möchten, hilfsweise und aus Gründen höchster rechtlicher Vorsicht. Wir danken insofern für Ihr Verständnis.

Erstens. Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden im Rahmen einer Frühen Nutzenbewertung ist nach unserer Auffassung nicht rechtmäßig, denn gemäß § 35 a Abs. 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise nach Satz 3 Nr. 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden. Gilt der Zusatznutzen aufgrund der gesetzlichen Regelung als belegt und muss der pharmazeutische Unternehmer keine Nachweise dazu, das heißt zum Zusatznutzen und medizinischen Nutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, vorlegen, dann ist die Quantifizierung des Zusatznutzens allein auf der Basis der gesetzlich geregelten Bewertungsunterlagen gar nicht möglich. Darüber hinaus muss jedenfalls dann, wenn ein solcher Zusatznutzen quantifiziert wird, das Ergebnis dieser Quantifizierung als zentrale

Aussage der Nutzenbewertung dann auch Gegenstand der Stellungnahme sein. Bis heute liegt der Firma Novartis eine solche Quantifizierung nicht vor, sodass die Novartis Pharma GmbH in ihren Anhörungsrechten verletzt ist.

Zweitens ist auch auszuführen zum Vorrang der Beurteilung der europäischen Zulassungsbehörde. Gemäß § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V dürfen Entscheidungen im GKV-System den Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht widersprechen. Es gilt somit die Bindungswirkung für sämtliche Ausführungen zu den patientenrelevanten Wirkungen und Nebenwirkungen eines Arzneimittels, sofern sie Gegenstand der Zulassungsentscheidung sind. Und diese Bindungswirkung findet ihre Grenze erst in einem Nutzenvergleich, der nicht Gegenstand der Zulassungsentscheidung ist.

Dann möchten wir drittens ausführen zur Bewertung der Nutzenbewertung. Novartis vertritt die Ansicht, dass maßgebliche Wertungen nicht bereits auf der Ebene der Frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V erfolgen, sondern erst auf der Ebene der Erstattungsbetragsbindung gemäß § 130 b SGB V. Denn gemäß § 35 Abs. 1 Satz 10 SGB V sind hinsichtlich des Nutzens und des Zusatznutzens eines zugelassenen Orphan Drugs keinerlei Bewertungen zu treffen. Das bedeutet, dass auch die Ergebnisse zu einzelnen Nutzenbewertungsaspekten nicht gegeneinander aufgerechnet werden können und dürfen, sondern als Ergebnisse nebeneinander zu stellen sind. Die nähere Bewertung der einzelnen Nutzenaspekte im Sinne einer Gesamtaufrechnung ist erst dann im Verfahren nach § 130 b SGB V zu treffen.

Hilfsweise ergänzen wir, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für Myelofibrose-Patienten beträchtlich ist; denn gemäß § 5 Abs. 7 Satz 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapeutischen und des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 erreicht wird, insbesondere wenn, wie vorher diskutiert und erläutert, für Ruxolitinib eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine für Patienten und Patientinnen spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird.

Soweit die Ergänzungen aus rechtlicher Sicht. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schillack. Es steht mir jetzt nicht an, das zu kommentieren. Es wird eine Sache des Plenums des Ausschusses sein, das nachher zu bewerten und eine Entscheidung zu treffen. Von mir aus nur zwei, drei Bemerkungen dazu. Erst einmal: Die genannten Aspekte sind natürlich nicht neu in der ganzen Diskussion, gerade was auch das Thema der Quantifizierung des Zusatznutzens bei Orphan Drugs angeht. Ich will nur darauf hinweisen, dass dies ein Thema ist, das damals, als man die Vorschrift gefunden hat, natürlich auch im politischen Raum heiß und innig diskutiert worden ist, auch mit der Abstufung. Also der Gesetzgeber hat das insofern schon bewusst entschieden.

Zum Thema Anhörung. Da empfehle ich nur, in der Antwort noch mal auf § 24 SGB X zu rekurrieren. Das ist praktisch immer *Sedes materiae*; das geht wieder zurück auf das VwVfG. Ich glaube nicht, dass man insofern davon reden kann, dass, wenn jetzt noch keine quantifizierende Einschätzung vom Unterausschuss stattgefunden hat, das rechtliche Gehör verletzt worden ist.

Ich will das jetzt aber im Einzelnen nicht mit Ihnen ausdiskutieren, auch nicht das Thema Widerspruch zur Grundentscheidung der EMA etc. pp. Das Ganze ist vorgetragen. Sie haben es jetzt noch mal mündlich vorgetragen. Das wird sicherlich in den weiteren Beratungen reflektiert werden. – Herr Grüne, bitte schön.

Herr Grüne: Herr Schillack, habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie das, was der Bundesausschuss hier heute im Rahmen der Anhörung macht, also Ihnen die Gelegenheit gibt, zum Ausmaß des Zusatznutzens Stellung zu nehmen, bei Orphan Drugs eigentlich gesetzlich verortet sehen in den bilateralen Erstattungsbeitragsverhandlungen zwischen Ihnen als pharmazeutischem Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Haben Sie das verstanden? Das ist die logische Konsequenz, wenn Sie sagen, dieses Gremium dürfe überhaupt gar nicht quantifizieren. Dann verlagern Sie das im Grunde in die Verhandlung rein.

Herr Schillack (Novartis Pharma): Es geht zumindest um die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Das dürfte hier aus unserer rechtlichen Sicht in einer Gesamtaufrechnung nicht stattfinden, sondern wäre dann im Wege der Erstattungsbeitragsvereinbarung vorzunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Auch ein Aspekt, der im Grunde genommen bekannt ist und – ich schaue in Richtung vfa – schon mal heiß und intensiv diskutiert worden ist in diesen Findungssitzungen, die wir gemeinsam gemacht haben. Sie können insofern natürlich sagen: Es gibt noch keine höchstrichterliche Entscheidung dazu. – Auf die bin ich selbst gespannt. Die wird es irgendwann mal geben. Sie wissen: Vor Gericht und auf hoher See weiß man nie, was am Ende rauskommt. Unsere Position vom G-BA dazu ist bekannt; der vfa kennt die Position im Grunde. Ihre Einschätzung beruht ja im Grunde auch auf einer Voreinschätzung des G-BA im Plenum selbst. Wir nehmen es zur Kenntnis. Es wird diskutiert werden. Ich gehe aber nicht davon aus, dass man jetzt plötzlich in nächster Sitzung zu einer radikalen Kehrtwendung bei der rechtlichen Betrachtung kommt.

Herr Schillack (Novartis Pharma): Das sicher nicht. Wir danken aber trotzdem auf jeden Fall noch einmal für die Gelegenheit, es vorgetragen haben zu dürfen. Und das Gesetz weist eben zumindest Unklarheit auf, die in die eine wie in die andere Richtung interpretiert werden kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wird man sehen. – Ich glaube, wir können jetzt zum Abschluss der Anhörung kommen. Gibt es von Ihnen noch eine grundsätzlich abschließende Bemerkung dazu? Nötig ist sie in meinen Augen nicht. Wenn Sie das Wort nicht noch einmal wünschen, würde ich die Sitzung schließen. Ich schaue noch einmal in alle Richtungen. – Es wird kein Bedarf angemeldet. Dann komme ich zum Schluss. Ich bedanke mich für das, was Sie vorgetragen haben. Ich bedanke mich für das, was Sie vorgetragen haben. Ich würde bitten, dass Sie zumindest den einen Punkt nachliefern; der zweite war, wie ich glaube, geklärt – vielleicht ergänzend das Zweite.

Ich danke für die Informationen, die wir bekommen haben. Ich danke allen Beteiligten. Ich danke Herrn Professor Wörmann noch mal ausdrücklich für ergänzende Kommentierungen.

Ich schließe damit die Sitzung und wünsche Ihnen einen guten Tag und vor allen Dingen, dass Sie gesund bleiben.

Schluss der Anhörung: 11.17 Uhr