

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Pixantron

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2013
von 13.10 Uhr bis 14.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **CTi Life Sciences Ltd.:**

Herr Dr. Bianco
Herr Prof. Dr. Singer
Frau Dr. Kothny
Herr Dr. Volmer
Frau Drösler (Dolmetscher)
Herr Bentürk (Dolmetscher)

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

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Johannes

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

Herr Prof. Dr. Schmitz

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldeter Teilnehmer für die **Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz:**

Herr Dr. Heß

Beginn der Anhörung: 13.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren hier bei uns im Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir haben es heute mit einer frühen Nutzenbewertung von Pixantron zu tun.

Ausgangspunkt für die heutige mündliche Anhörung und für das schriftliche Stellungnahmeverfahren ist eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 27.02.2013. Im Wesentlichen kommt das IQWiG in dieser Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass es für Pixantron keinen Beleg für einen Zusatznutzen zu der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie gebe, weil, so das IQWiG, für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten zum Vergleich von Pixantron mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt worden seien. Daneben gibt es noch eine Reihe von Fragen, über die wir sprechen müssen, die die Patientengruppen und die Therapiekosten betreffen.

Der pharmazeutische Unternehmer und andere Stellungnehmer treten der Stellungnahme des IQWiG vom 27.02.2013 entgegen und sagen, dass in der Bewertung, die das IQWiG vorgenommen hat, die Besonderheiten der bedingten Zulassung nicht berücksichtigt worden seien. Weiter wird vorgetragen – das ist aus meiner Sicht ein sehr gravierender Vortrag –, dass der Therapieansatz der zweckmäßigen Vergleichstherapie, den der Gemeinsame Bundesausschuss festgelegt hat, nicht zweckmäßig sei und teilweise zu nicht leitliniengerechten Einschränkungen der Therapien führe. Dann wird weiter vorgetragen, dass verschiedene Off-Label-Anwendungen leitlinienkonform seien und dass diese Leitlinienkonformität letztlich auch in Form von Erstattungsfähigkeit durch die GKV akzeptiert worden sei. Das sind wichtige inhaltliche, wichtige fachliche Fragen, die heute hier im mündlichen Stellungnahmeverfahren, in der mündlichen Anhörung vertieft werden sollen und vertieft werden müssen.

Wir führen heute wie üblich Wortprotokoll in der Anhörung, sodass ich Sie bitten möchte, wenn Sie sich nachher zu Wort melden, jeweils den Namen und die Institution bzw. die Firma oder das Unternehmen zu nennen, für das Sie sprechen.

Ich kann heute hier bei uns in der Anhörung begrüßen: Herrn Dr. Bianco, Herrn Professor Singer, Frau Dr. Kothny und Herrn Dr. Volmer von CTi Life Sciences, Herrn Dr. Erdmann und Herrn Dr. Johannes von medac Pharma, Herrn Professor Schmitz von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Dintsios vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Herrn Dr. Heß von der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz sowie Frau Drösser und Herrn Bentürk als Dolmetscher, damit wir die heutige Anhörung fließend und ohne Zwischenübersetzungen abwickeln können.

Stellungnahmen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, die allesamt fristgerecht eingegangen sind, haben abgegeben zum einen Herr Privatdozent Dr. Heß, den ich eben hier schon begrüßt hatte, dann Herr Professor Schmitz, Herr Professor Hübel, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann der pharmazeutische Unternehmer CTi Life Sciences, der vfa und Herr Professor Rummel vom Uniklinikum Gießen und Marburg.

Mein Anliegen wäre, dass wir in der heutigen Anhörung nicht den gesamten Inhalt der umfänglichen schriftlichen Stellungnahmen vortragen, sondern uns auf die wesentlichen Punkte beschränken; denn es ist weder zielführend noch ergötzlich, wenn wir uns gegenseitig hier die Stellungnahmen vorlesen. Vielmehr sollten wir die Punkte diskutieren, die fachlich interessant sind: Was ist das Wesen einer bedingten Zulassung? Welche Evidenz ist im Nachgang zu einer bedingten Zulassung zu fordern? Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine zielführende Option, oder ist sie keine Alternative? In ei-

nem zweiten Durchgang sollten wir die Fragen der Patientengruppen und Therapiekosten noch einmal kurz beleuchten, wobei für mich die inhaltlichen Fragen heute im Vordergrund stehen sollten.

Ich würde vorschlagen, dass wir mit CTi Life Sciences beginnen. – Bitte schön, Herr Bianco, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Herrn Bentürk): Meine Damen und Herren! Mein Name ist James Bianco. Ich bin Arzt, Onkologe, und Geschäftsführender Vorsitzender der Cell Therapeutics, Inc., CTi. Mir ist bewusst, dass die offizielle Sprache in dieser Anhörung Deutsch ist, und ich möchte mich dafür entschuldigen, deutsch nicht gut genug zu sprechen, um dem Prozedere direkt folgen zu können. Bevor ich jetzt das Wort an meine Kollegen weitergebe, die in Deutsch fortfahren werden, möchte ich meine persönliche Dankbarkeit ausdrücken für die Möglichkeit, hier die Vorzüge von Pixantron zu diskutieren. Es handelt sich um den ersten anerkannten Wirkstoff für die dritte oder vierte Therapielinie für Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom. Die EMA hat Pixantron eine bedingte Marktzulassung gewährt, und zwar aufgrund der bedeutsamen klinischen Vorzüge, die in der einzigen randomisierten klinischen Studie für diese Patientenpopulation demonstriert worden sind, und auch aufgrund der deutlich bestehenden medizinischen Unterversorgung hinsichtlich effektiver Wirkstoffe für Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie einen Rückfall erleiden.

Vor der Zulassung von Pixantron durch die EMA gab es keinen Behandlungsstandard für entsprechende Patienten in Deutschland oder Europa. Die Ärzte haben entweder toxische Behandlungssregime mit verschiedenartigen und vielfältigen Wirkstoffen verwendet, die es häufig erforderlich machten, die Patienten zu hospitalisieren, oder es wurden teure Wirkstoffe, die nicht für diese Indikation zugelassen waren, verwendet. Sie werden von Experten in der Lymphomtherapie wahrscheinlich hören, dass Pixantron bei diesen Patienten eine Ansprache hinsichtlich der Tumorreaktionen zeigt und auch eine Kontrolle des Krankheitsfortschrittes ermöglicht, die mit den vorher erhältlichen Wirkstoffen nicht möglich war.

Lassen Sie mich meinen Kollegen zu meiner Linken vorstellen: Professor Jack Singer ist unser Global Head of Medical Affairs and Translational Medicine. Dr. Singer und ich waren Teil des Teams von Professor E. Donnall Thomas für die Knochenmarktransplantation. Hier wurden Pionierleistungen im Bereich der Stammzellentransplantation erbracht, für die Professor Thomas im Jahr 1990 den Nobelpreis erhielt. Bei uns sind außerdem Frau Dr. Gabriele Kothny, unsere Landesmanagerin für Deutschland, und Dr. Tim Volmer, der uns bei der Vorbereitung für dieses Treffen heute geholfen hat. Einer von beiden wird jetzt in Deutsch fortfahren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bitte schön.

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Ich bin Geschäftsführerin Deutschland/Österreich für CTi. Ich würde das gerne noch einmal aus unserer Sicht zusammenfassen. Mit Pixuvri® haben wir die einzige Phase III für diese stark vorbehandelte Patientengruppe. Es gibt bisher keine andere Phase III weltweit für diese Patienten.

In dieser Studie zeigen wir eine für eine Monosubstanz noch nie dagewesene Ansprechrate: Komplet-Response-Rate von 28 Prozent vs. 4,1 Prozent in der Kontrollgruppe; das entspricht den Daten, die man bis jetzt nach den Ergebnissen von fast zwei Studien lesen kann. Wichtiger noch, diese Komplet-Response-Raten sind langanhaltend. Im Durchschnitt hatten wir eine Dauer von 9,6 Monaten vs. 4 Monaten im Vergleichsarm oder von Patienten, die nicht in eine komplette Remission gekommen sind. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir hier von Patienten reden, die eine

durchschnittliche Überlebenserwartung von 3 Monaten hatten. Zwei Jahre nach Ende der Studie lebten noch 63 Prozent der Patienten, die eine komplette Remission durch Pixantron erreicht hatten. Auch dieses Ergebnis hat es bis jetzt, glaube ich, noch nicht gegeben. In Bezug auf das Gesamtüberleben wurde in dieser Studie eine 21-prozentige Reduzierung des Sterblichkeitsrisikos gezeigt. Diese Daten sind nicht statistisch signifikant. Die Studie war auch nicht dafür gepowert.

Zusammenfassend glaube ich, aus dieser Studie, die die einzige Studie mit wirklich sehr schwer vorbehandelten Patienten ist, ableiten zu können, dass das einen klaren Nutzen für die Patienten darstellt. Das wurde auch von der EMA im Conditional Approval beschrieben. Dieser sagt aus, dass hier ein klarer Nutzen vor dem Risiko für Patienten vorliegt und dass damit eine Lücke in der Versorgung von Patienten geschlossen wird, für die es bisher noch keine Behandlung gibt, und man deshalb die Substanz für die Patienten so schnell wie möglich zugänglich machen wollte. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weiteren Wunsch nach Vortrag, oder sollen wir die erste Fragerunde eröffnen? – Okay, dann meine Frage an die Bänke, an das IQWiG: Gibt es Fragen zu dem, was wir gehört haben? – Herr Lack, bitte schön.

Herr Lack: Ich habe Fragen zu der Studie PIX301. Für diese waren ja deutlich mehr Patienten vorgesehen, wie man lesen konnte. Sie haben sie dann aber nach einer langwierigen Einschreibe- bzw. Rekrutierungsphase mit 140 Patienten durchgeführt. Sie stellen nun dar, dass das neue Medikament, das Pixantron, einen sehr großen Vorteil hat. Die Daten sind für mich jetzt nicht so deutlich. Die Rationale für den Vergleichsarm erschließt sich mir nicht auf Anhieb. Warum haben Sie sieben Substanzen im Protokoll vorgegeben und diese sieben Substanzen vom Prüfarzt als Monotherapie im Vergleich zum Pixantron einsetzen lassen? Aus meiner heutigen Sicht war das ja auch damals wahrscheinlich schon nicht zwingend die Therapie der Wahl für Patienten in dieser Indikation.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Es ist so, dass weltweit 160 Studienzentren initiiert wurden. 2004 gab es übrigens wie heute keine Evidenz, dass eine Mehrfachtherapie, also ein Kombinationschema, in dieser Indikation eine bessere Wirksamkeit hat. Das war 2004, als das mit der FDA diskutiert wurde – so ist es in den amerikanischen Leitlinien immer noch vorgesehen – und man sich aufgrund der Reduktion der Toxizität für eine Monotherapie entschieden hat.

Sie sprachen von sieben; mit Rituximab kam eine achte hinzu. Erst im Verlauf der Studien wurde es durch ein Amendement in das Studienprotokoll aufgenommen. – Jack, vielleicht willst du dazu noch ergänzend etwas sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Mister Singer, bitte.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Herrn Dr. Volmer): Zu dem Zeitpunkt, als die Patienten behandelt werden sollten, haben sie schon in vorherigen Multi-Drug-Regiments, also in Kombinationstherapien, im Wesentlichen die Wirkstoffe bekommen, die jetzt noch für eine Kombinationstherapie zur Verfügung stehen würden. Weil sie darauf entweder nicht reagiert haben oder einen Rückfall gezeigt haben, galten sie zu dem Zeitpunkt als nicht therapierbar; auch eine Stammzelltransplantation war nicht möglich, weil sie keinen Response hatten. Es gab zu dem Zeitpunkt zu jeder dieser Monotherapien, die ausgesucht worden waren, eine Studie, in der zumindest aus dem Nichtvergleichsarm eine gewisse Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, und die Experten und die FDA haben dann diese Liste in Abstimmung erzeugt, die als Arztauswahl abhängig von der patientenindividuellen Vorbehandlung dem Arzt in der Studie zur Verfügung gestellt werden konnte, damit zumindest ein Therapieversuch unternommen werden konnte.

Kurz zusammengefasst: Wir haben noch einmal eine patientenindividuelle Analyse vorgelegt, und es war klar, dass die Therapieregime aus der Arzneimittelklasse oder mit dem Arzneimittel selbst schon bei dem entsprechenden Patienten versagt haben. Insofern wäre es medizinisch nicht richtig gewesen, die gleichen Regime noch einmal in einem Multi-Drug-Regiment zur Verfügung zu stellen. Das war die Meinung der Zulassungsbehörden zu dem Zeitpunkt.

Keine Studie, auch als Kombinationstherapie, hat bisher diese Complete-Response-Raten gezeigt, die jetzt dargestellt wurden, und keine Studie konnte darstellen, dass die gleiche Wirksamkeit in dieser Patientenpopulation erreicht werden konnte – immer dritte, vierte Linie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, beantwortet das Ihre Frage, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Herr Lack: Eine kurze Nachfrage. Warum gab es die Einschränkung auf diese sieben Monosubstanzen? In der Praxis wird doch offensichtlich etwas anderes getan. Wenn ich es richtig gelesen habe, ist es doch so, dass Sie die Studien nur mit 140 Patienten durchführen konnten, weil Sie nicht genug Patienten gefunden hatten, deren Prüfarzt bereit war, ihnen lediglich eine Monotherapie anzubieten. Das wurde ja offensichtlich gegenüber der FDA bestätigt, wenn das IQWiG an dieser Stelle richtig zitiert hat. Wieso hat man das dann überhaupt auf sieben Monosubstanzen eingeschränkt und nicht die Wahl der Vergleichstherapie dem Prüfarzt komplett freigegeben, indem man Best Standard of Care oder Ähnliches festgelegt hätte, also es gegenüber dem geprüft, was der Arzt im konkreten Fall als bestmögliche Therapie angesehen hätte? Warum wurde denn diese aus meiner Sicht unnötige Einschränkung auf eine Monotherapie aus sieben definierten Substanzen vorgenommen?

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Das ist ein bisschen vielschichtiger, denke ich. Erstens gibt es ja keinen Standard of Care für diese Patienten; das ist vorhin auch schon gesagt worden. Es gibt keine Daten dafür. Was gemacht wird, ist einfach ärztliche Praxis.

Man hat natürlich versucht, zu schauen, zu welchen Substanzen es überhaupt Daten gibt. Und da hat man eben diese sieben Substanzen gefunden. Man möchte ja schon Patienten mit einer so schweren Erkrankung mit wirksamen Substanzen behandeln. Man hat sich aufgrund der Datenlage, die Phase II ist, darauf geeinigt, dass eben diese sieben Substanzen die Substanzen sind, die das Spektrum abdecken und bei denen man zumindest eine gewisse Aktivität hat, die man den Patienten im Kontrollarm anbieten kann. Ich glaube, die Antwort auf die Frage, warum man keine Kombination gemacht hat, ist ganz klar: Es gibt auch hier keine Effizienzdaten, dass Kombination besser ist als Mono. Kombination bedeutet immer mehr Toxizität für die Patienten, und die FDA wollte einen Vergleich Monotherapie gegen Monotherapie, um die Effektivität zu sehen.

Zur Frage, warum schlecht rekrutiert wurde, will ich nachher gerne noch einmal an Professor Schmitz das Wort geben, um darzustellen, wie die Erfahrung in Deutschland mit Rekrutierung für Studien ist. Ich glaube, das ist immer ein Problem, vor allem in den späten Linien. Und genau, wie Sie gesagt haben, ist es hier auch eine Mindset-Änderung: Man hat einer Monosubstanz, von der man aktuell sieht, dass sie genauso schlecht ist wie die Kombination, nämlich ein verhältnismäßig schlechtes Ansprechen hat, einfach nicht zugetraut, dass man dann wirklich solche Daten hat. Und ich glaube, das ist die Rationale, warum viele gezögert haben, ganz zu schweigen davon, dass wir eben schon in einem sehr späten Stadium sind, wo die Patienten auch sehr verteilt und gar nicht mehr für klinische Studien zugänglich sind. Ich weiß nicht, ob Professor Schmitz vielleicht aus seiner Erfahrung aus der deutschen Lymphom-Gruppe noch etwas dazu sagen kann, wie Studien so rekrutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie an der Stelle, Herr Schmitz, oder später? – Bitte.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die Studie, die diskutiert wird, ist ja eine randomisierte Phase-III-Studie, wie korrekt zitiert wurde. Es gab bisher keine Studie in diesem Segment, also bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Lymphomen. Es wird, je weiter fortgeschritten so eine Erkrankung ist, immer schwieriger, Patienten in Studien zu behandeln. Das ist so, weil natürlich die persönliche Historie der Patienten dann auch sehr variiert. Das veranlasst dann eben auch die Kollegen, eine spezielle Meinung zu entwickeln, was für ihre Patienten in dieser speziellen Situation die richtige Therapie ist. Und das kann eben sehr verschieden sein.

Zu der Frage, warum jetzt diese Vergleichstherapie gewählt wurde, muss man sagen: International prallen da zwei Philosophien aufeinander. Die eine Philosophie ist: Sie müssen definieren, was die beste Therapie ist. Und gegen diese beste Therapie, die Sie vorher definiert haben, prüfen Sie die neue Substanz. – Das ist hier sehr schwierig, weil es eben keine definierte beste Therapie gibt. Deswegen – das ist für diese Substanz nicht singulär, sondern das gibt es zunehmend – stellt man denjenigen Ärzten, die an Studien teilnehmen, halt frei, für ihre Patienten – dass Patienten an den Studien teilnehmen, ist ja das Wichtigste – die Therapie zu nehmen, die sie in ihrem Zentrum für die korrekte, für die beste Therapie halten. Und dann gibt es halt verschiedene Therapien – in diesem Fall waren es eben sieben oder acht –, womit man dann die Zentren, die an den Studien teilgenommen haben, abdecken konnte, und dann vergleicht man gegen diese Substanz. Wie gesagt, das ist eine andere Philosophie. Die kann man genauso kritisieren wie die vorherige. Ich glaube aber, in dieser Situation war fast nichts anderes möglich, weil man sich wohl nicht auf eine korrekte Vergleichstherapie hätte einigen können. Ich bin sehr skeptisch, ob es möglich gewesen wäre, zwischen den vielen Ländern, aus denen ja Zentren an dieser Studie teilgenommen haben, einen Konsens herzustellen. Deswegen ist, glaube ich, der Ansatz in diesem Bereich schon vernünftig gewählt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr LangHeinrich direkt dazu, dann Frau Wieseler vom IQWiG.

Herr Dr. LangHeinrich: Werden die Patienten in den Zentren, in denen sie behandelt werden – jetzt unabhängig von der Studie –, primär mit einer Monotherapie oder mit einer Kombinationstherapie behandelt? Was ist bei uns das vorherrschende Regime?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die korrekte Antwort lautet: Wir wissen es nicht. Die First-Line- und die Second-Line-Therapie sind zwar noch in irgendeiner Form reguliert; da gibt es natürlich auch entsprechende Gremien, wie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie oder die europäischen Gremien, wo das dann sozusagen auch als Richtlinie publiziert wird. Für die Situation, in der diese Studie durchgeführt worden ist, gibt es nichts oder sehr, sehr wenig. Die Antwort auf die Frage, ob Sie dann eine Therapie aus mehreren Substanzen oder nur einer Substanz wählen, fällt, glaube ich, sehr individuell aus und hängt von folgenden Faktoren ab: Wie alt ist der Patient? In welcher Situation ist er? Behandeln Sie den Patienten im Wesentlichen in einer palliativen Situation? Wollen Sie, weil der Patient jung ist, ihn zum Beispiel unbedingt noch zu einer Transplantation bringen? – Ich würde, um es vorsichtig zu formulieren, sagen: Zumindest gibt es Patienten, bei denen eine Monotherapie medizinisch nicht falsch ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das bedeutet aber im Umkehrschluss, dass eine Beschränkung auf sieben verschiedene Monotherapien im Einzelfall sicherlich richtig sein kann, aber auch nicht unbedingt das Mittel der Wahl ist. Oder wie muss ich das als Jurist – ich bin kein Mediziner – verstehen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Man würde in Deutschland – die Studie wurde ja, wie gesagt, in vielen Ländern, nicht nur in Deutschland, durchgeführt – möglicherweise auch andere Substanzen, an

dere Kombinationen wählen. Aber wir reden ja hier auch über Evidenzen. Niemand kann sagen, dass für die Substanz X, die zusätzlich gegeben worden wäre, oder für die Kombination XYZ die Ergebnisse besser gewesen wären. Das kann man vermuten, aber man kann es nicht wissen, weil es diese Studie nicht gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Sie wollten noch ergänzen?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Ja, ich würde es gerne noch ergänzen. Die Frage, die ja auch im Dossier dargestellt wurde, dass 90 Prozent der Behandlungen in Deutschland tatsächlich anders stattfinden, wirft ja die neue Frage auf: Sind denn diese anderen Therapien eigentlich zulassungskonform? Wir wissen, dass eines der aktivsten Regime, nämlich das DHAP-Regime, auch nicht zulassungskonform ist. Insofern wären wir, selbst wenn sie jetzt ein Kombinationsschema angeboten hätten, noch in der gleichen Situation und würden diskutieren, ob denn ein nichtzulassungskonformes Regime Vergleichstherapie sein könnte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Zunächst einmal ist uns allen hier klar, dass es eine sehr schwierige Fragestellung ist, was bei der Behandlung der Patienten in dieser Situation die geeignete Therapie ist. Nichtsdestotrotz müssen wir, glaube ich, aber die Fragen, die wir hier diskutieren, in zwei Teilfragestellungen aufteilen.

Das eine ist die Frage: Haben die Patienten in dieser Studie individuell tatsächlich die sinnvollste Therapie erhalten, oder war es durch die Einschränkung des Studienprotokolls nicht für alle Patienten möglich, die sinnvollste Therapie zu erhalten? Ist es deshalb auch in dieser Studie zu einer Einschränkung auf ein ganz bestimmtes Patientenklientel gekommen?

Die zweite Frage, die aus meiner Sicht aber getrennt zu betrachten wäre, ist: Sind die Ergebnisse aus einer Studie – wenn es sie denn gibt –, in der Patienten individuell mit der nach unserem Erkenntnisstand besten Therapie behandelt worden sind, dann auf die Fragestellung der Nutzenbewertung zu übertragen? Wir haben das in unserer Bewertung ja folgendermaßen bezeichnet: Wäre eine gegebenenfalls außerhalb der Zulassung durchgeführte Behandlung anwendbar auf die Situation innerhalb der Zulassung, die hier die Fragestellung des G-BA darstellt?

Vielleicht noch einmal zu der ersten Frage. Daran, ob die Patienten, wenn sie studienprotokollkonform behandelt sind, die individuell beste Therapie erhalten, scheint es ja Zweifel zu geben. Oder, ich drücke es einmal anders aus: Wäre für alle Patienten in dieser Situation eine Therapie gemäß Studienprotokoll möglich gewesen? Da scheint es ja Einschränkungen zu geben aufgrund der Tatsache, dass das Studienprotokoll die mögliche Therapie auf die Monotherapie eingeschränkt hat. Sie haben auf der einen Seite eine Komponente von Arztauswahl in dem Protokoll – patientenindividuelle Auswahl der Therapie durch den Arzt –, aber gleichzeitig schränken Sie diese Auswahl ein, indem Sie sie auf eine Monotherapie beschränken. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, wäre eine durch den Arzt patientenindividuell ausgewählte Therapie als Mono- oder Kombitherapie gewesen. Unzweifelhaft ist ja, dass für diese Patientengruppen auch Kombitherapien mögliche Therapieoptionen darstellen.

Dass die Monotherapie an sich als zu starke Einschränkung empfunden wurde, sehen wir an drei Punkten. Ein erster Punkt – dieser ist schon von Herrn Lack angesprochen worden – ist: In der Diskussion mit der FDA um die schwache Rekrutierung der Studie haben Sie ja selbst angegeben, dass die Zentren die Rückmeldung gegeben haben, dass sie einen Teil ihrer Patienten nicht auf eine Mo-

notherapie randomisieren wollen. Ein zweiter Punkt, der grundsätzlich gegen die Eignung der Monotherapie spricht, ist, dass die Patienten, die die Studie beim Durchlaufen abgebrochen haben, in einem hohen Maße nach der Studie mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Und ein dritter Punkt ist sicherlich, dass Ihre Befragung von deutschen Ärzten für diese Patientenpopulation ergeben hat – darauf haben Sie ja selbst schon hingewiesen –, dass die Ärzte primär oder auch mit einer Kombinationstherapie behandeln würden.

Ich glaube, wir haben hier nach wie vor das Problem, dass die Einschränkung auf eine Monotherapie, die Sie vorgenommen haben, ein Problem darstellt hinsichtlich nicht ausreichender Evidenz für den Vergleich Ihres Präparates mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Antwort auf die zweite Frage: „Inwieweit ist diese Evidenz, wenn sie außerhalb des Zulassungsstatus gewonnen wurde, dann auf die Situation in der Zulassung anwendbar?“, ist dadurch nur noch eingeschränkt möglich, weil Sie in Ihrer Studie nur einen Teil der möglichen Evidenz überhaupt generiert haben.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Ich versuche zu antworten – zur Rekrutierung sagt sicher gleich der Kollege Jack Singer noch etwas –: Dass es nicht so einfach ist, in dieser Therapiesituation die beste Therapie festzulegen, auch in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden, darauf haben wir, wie ich glaube, auch aufmerksam gemacht. Ganz wichtig ist – das möchte ich auch noch einmal betonen –: Eine konditionale Zulassung ist nicht irgendwie eine schlechte Zulassung. Eine konditionale Zulassung ist etwas, wo man sagen muss: Die EMA hat es trotzdem zugelassen, obwohl sie erkannt hatte, dass noch Daten fehlen. Und die Frage ist ja dann eigentlich, warum sie es trotzdem zugelassen hat, obwohl sie ja schon gesehen hat, dass Daten fehlen. Daten fehlen, und das ist die Auflage, aus einer Kombinationsstudie. Da hat man das genommen, was nach Auffassung der EMA die beste Therapie ist, nämlich Rituximab/Gemcitabin. Aber auch das wäre eine Therapie, die sich der G-BA nicht anschauen würde. Mit den Zulassungsbehörden die beste Therapie abzustimmen, war also nicht einfach. Darauf hat Professor Schmitz ja auch aufmerksam gemacht.

Ich glaube, es gibt keine Evidenz. Auch gibt es – in dem Beratungsgespräch haben wir schon darauf aufmerksam gemacht – keine anderen Studien, womit man indirekte Vergleiche hätte erzeugen können. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist also ein wichtiger Punkt, aber es ist mit den Studiendaten aus anderen Studien einfach nicht abbildbar. Insofern ist diese Studie die beste Studie, die in dieser Patientenpopulation existiert.

Vielleicht können Sie, Jack Singer, noch etwas zur Frage der Patientenrekrutierung sagen.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Bentürk): Lassen Sie mich bitte zu dem, was Herr Dr. Volmer gesagt hat, hinzufügen, dass die Patienten in unserer Studie im Durchschnitt schon drei vorherige Behandlungen mit Kombinationstherapien hatten und diese bei ihnen fehlgeschlagen sind. Die meisten sind nach der letzten Kombinationstherapie in einen rezidivierenden Status zurückgefallen. Wenn sie denn auf eine Kombinationstherapie mit mehreren Wirkstoffen angesprochen hätten, hätten sie dann nicht vielleicht auch auf eine dieser drei vorab durchlaufenden Therapien angesprochen? Die Tatsache, dass die Patienten so ausgewählt worden sind, liegt eben zum Teil auch daran, dass über diese schon angewendeten Kombinationstherapien hinaus kein Therapiestandard in der Form für diese Patientengruppe besteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte weitermachen? – Sie hatten sich gemeldet, Herr Schmitz.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Völlig unabhängig von der Diskussion über diese Substanz muss man natürlich sagen: Wenn man jetzt der Argumentation folgt, dann würde man Kombinationstherapie gegen Pixantron testen. Das wirft natürlich wieder Fragen auf. Denn keine dieser Substanzen in der Kombinationstherapie wäre als einzelne mit großer Wahrscheinlichkeit so wirksam wie die Kombination. Das Problem, was zum Beispiel nach dem, was ich weiß, die FDA sieht, wenn sie solche Studien vorschlägt oder nicht vorschlägt, ist: Wenn Sie die Substanz Pixantron in diesem Falle kombinieren mit X oder Z, dann haben Sie natürlich am Ende das Problem, dass Sie wieder nicht wissen, wie viel der Remission in diesem Fall anteilig auf die Substanz Pixantron oder auf eine andere Substanz zurückzuführen ist. Also, das ist, glaube ich, auch ein methodisches Problem, das einfach zeigt, dass die Diskussion nicht so einfach ist.

Auf einen zweiten Punkt, der noch nicht diskutiert worden ist, würde ich noch eingehen: Anthrazykline – die Substanz Pixantron ist ja ein Anthrazyklinderivat – sind ja Substanzen, die eine Kardiotoxizität haben. Normalerweise würde man erwarten, dass man bei diesen vorbehandelten Patienten wegen dieser Herztoxizitäten ein Anthrazyklin nicht mehr benutzen kann. Nun ist diese Substanz doch eben benutzt worden. Es gab, wenn Sie sich die Studiendaten genau ansehen, sehr, sehr wenige Evidenzen für weitere Kardiotoxizität. So ist meine Interpretation unter anderem, dass Sie mit dieser Substanz, einer wirksamen Substanz, die eben ohne weitere oder sehr wenig weiterer Kardiotoxizität einhergeht, die Patienten weiterbehandeln können. Ich glaube, das ist auch ein wichtiger Punkt, dass Sie halt eine Substanz aus einer Klasse von Substanzen haben, die in der First-Line-Therapie wirksam ist, die aber in der Dritt-, Viert- und Fünftlinientherapie normalerweise nicht mehr eingesetzt werden kann, weil die Patienten schon so viele dieser Medikamente bekommen haben, dass die Nebenwirkungen so schwerwiegend sind, dass man nicht mehr wagt, diese Substanz einzusetzen. Da ist hier eben auch ein gewisser Paradigmenwechsel durch diese Substanz entstanden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler direkt dazu.

Frau Dr. Wieseler: Herr Schmitz, wenn ich Sie richtig verstehe, sagen Sie: Eigentlich müsste man die Substanz Pixantron in der Monotherapie gegen eine Kombitherapie testen, weil das der zumindest angewendete Therapiestandard zu sein scheint. – Ich würde sogar noch weiter gehen. Ich würde sagen, es wäre dem Arzt vollkommen freizugeben, ob er im Vergleichsarm, abhängig von der individuellen Situation des Patienten, eine Kombitherapie oder eine Monotherapie einsetzen möchte. Das wäre dann der im Moment angewendete Therapiestandard, Kombi- oder Monotherapie gegen das neue Präparat in Monotherapie.

Überlegungen, die die FDA haben mag, ob ich dann sagen kann, welches dieser Präparate aus der Kombination welchen Anteil an der Response hat, sind, glaube ich, für unsere Fragestellung hier nicht relevant. Unsere Fragestellung ist vielmehr, ob der neue Wirkstoff Pixantron, der nun gemäß Zulassung in der Monotherapie gegeben wird, im Vergleich zu dem ansonsten angewendeten Therapiestandard einen Zusatznutzen hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schmitz.

(Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Wenn ich da noch einmal reinspringen darf!)

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Ich würde sagen, einem Teil der Argumentation kann ich folgen, einem anderen Teil nicht. Die Daten für die Monotherapie mit Pixantron, wenn Sie nur diesen Therapiearm sehen, waren für mich, als ich die Ergebnisse das erste Mal gesehen haben, wirklich überraschend.

schend gut. Ich hätte nicht gedacht, dass in dieser Situation – weit fortgeschrittenes Lymphom – solche Ergebnisse zu erreichen sind.

Bezüglich der Frage, welche Permutationen von Therapien denn verglichen werden sollen, kann man unterschiedliche Philosophien, unterschiedliche Meinungen haben. Eins ist, glaube ich, klar: Wenn Sie die reine Lehre vertreten, dann müssen Sie halt – in diesem Fall, Sie können aber auch jede andere Substanz nehmen – Pixantron gegen andere wirksame Substanzen vergleichen. Die Frage ist, wie ich meine – das trifft wieder nicht nur für diese Diskussion zu –: Warum benutzen wir Kombinationstherapien? Wir benutzen Kombinationstherapien, weil wir davon mehr Effektivität und begrenzte Toxizität erwarten. Dann müssen Sie natürlich der Substanz – meines Wissens läuft das ja auch – auch eine Chance geben in Kombination mit weiteren wirksamen Substanzen, den Effekt zu zeigen. Ich glaube, es ist nicht fair, zu sagen: Diese Substanz muss alleine so gut sein wie vier Medikamente, die in der Krebstherapie eingesetzt werden. – Da ist mir die Erwartung zu hoch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Das ist jetzt nicht eine Anforderung, die ich stelle.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zulassung!

Frau Dr. Wieseler: Das ist eine Behauptung, die aus der Zulassung kommt. Hier sagt der Hersteller, dass sein Präparat besser ist als der Therapiestandard. Insofern wäre das für mich dann auch der geeignete Vergleich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Heß und Herr Lack.

Herr Dr. Heß (Johannes Gutenberg-Universität Mainz): Ich möchte mich nur dem Wort Therapiestandard ein bisschen aus Patientensicht nähern. Wir betrachten ja die Patienten mit mehrfach rezidiertem Lymphom hier als eine homogene Gruppe; das verhält sich aber nicht so. Wir Ärzte nähern uns diesen Patienten ja immer mit dem gleichen Ansatz. Wir haben in der ersten Linie einen kurativen Ansatz, versuchen den auch in der zweiten Linie umzusetzen. Selbst wenn wir dann scheitern, aber sehen, dass der Patient in einem guten Zustand ist – das wirkt sich auch auf diese Studie aus –, würden wir immer an die Kombinationstherapie glauben. Aber irgendwann verlassen wir den Ansatz einer kurativen Therapie und bewegen uns hin zur palliativen Situation.

In der palliativen Situation ist ja das Nil-nocere-Prinzip noch wesentlich relevanter als unter kurativen Aspekten, wo ich auch Nebenwirkungen in Kauf nehmen kann. Das heißt, bei diesen Patienten, denen ich mich nähere, habe ich es mit einer Patientenpopulation zu tun, für die ich vor allen Dingen Linderung erreichen will. Und hier ist es tatsächlich im Alltag üblich, wann immer es geht, eine Monotherapie einzusetzen. Es werden hier ganz verschiedene Substanzen eingesetzt, für die es auch wenig Evidenz gibt. Sie wissen, dass es nur kleine Phase-II-Studien gibt: Gemcitabin, Bendamustin, was immer Sie nehmen, die Effektivität ist relativ gering. Deshalb gibt es eine Population von Patienten, bei der sehr wohl eine Monotherapie einen adäquaten Standard darstellt. Wenn Sie fragen, welche Monotherapie wiederum Standard ist, kommen Sie in das Problem, dass eigentlich nichts prospektiv geprüft ist. Hier setzen wir eine Mischung aus tradierten und vorhandenen Substanzen ein, die hier gar nicht schlecht repräsentiert ist. Das sind wahrscheinlich die Substanzen, die im Alltag am meisten eingesetzt werden. Deshalb ist, wie ich glaube, für diesen Teil der Patienten mit rezidierten aggressiven Lymphomen eine Monotherapie in Ordnung. Sie dürfen das nicht vergleichen mit Patienten in der zweiten Linie, wo ich natürlich ein DHAP einsetzen würde, um autolog zu transplantieren. Diese

Patienten würden Sie aber auch in diese Studie gar nicht einbringen. Das wäre ja gar nicht ethisch, den Patienten hier abzubilden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, Herr Volmer.

Herr Lack: Wir haben jetzt immer wieder davon gehört, dass die Ergebnisse der Studie so gut sind. Herr Schmitz, Sie sagten, dass Sie die Ergebnisse sehr beeindruckt hätten. Ich frage mich, ob denn diese Complete Response als primärer Endpunkt in der Studie PIX301 wirklich so toll ist, wie Sie das darstellen. Als primärer Endpunkt ist es natürlich statistisch signifikant. Die EMA sagt aber selbst, dass das ein nicht akzeptabler primärer Endpunkt ist für eine einzige Phase-III-Studie. Dieser Endpunkt war zunächst, als er von einem unabhängigen Prüfungsgremium untersucht wurde, statistisch signifikant. Im Nachgang wurden die Ergebnisse noch einmal überprüft; da hat man festgestellt, dass im Vergleichsarm drei Fälle einer Complete Response übersehen wurden. Wenn man die hinzuziehen würde, gibt es auch für diesen Endpunkt keine statistische Signifikanz mehr. Das ist das eine.

Wir haben überhaupt noch nicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation diskutiert; auch die DGHO sagt ja, dass sie da unsicher ist, weil in der Studie nur 55 Prozent der Patienten mit Rituximab vorbehandelt waren, was aber heutzutage im deutschen oder europäischen Versorgungskontext zu 100 Prozent der Fall sein wird. Es gibt ja auch im EPAR eine Subgruppenanalyse für die Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt sind. Dann bleibt auch beim sekundären Endpunkt PFS nichts mehr übrig: 0,8 Monate und auch keine statistische Signifikanz mehr. Overall Survival war von Anfang an nicht statistisch signifikant.

Ich frage mich jetzt: Was sind das für dramatisch gute Ergebnisse, Herr Schmitz? Die DGHO sagt ja selbst, dass es fraglich ist, ob man die Ergebnisse auf die deutsche Versorgungsstruktur übertragen kann.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Ich bin an der Stellungnahme der DGHO nicht beteiligt gewesen, aber ich stimme dem voll zu. Also, wenn Sie mich fragen, was 2013 in dieser Situation in Deutschland passiert, dann kann ich nur sagen – das habe ich schon gesagt, und da ist auch nichts zurückzunehmen –, dass es nach wie vor Patienten gibt, bei denen man eine Monotherapie in der Form, wie sie in der Studie durchgeführt wurde, durchaus akzeptieren würde. Es gibt andere Patienten, die vor allen Dingen Antikörper, wie zum Beispiel Rituximab, bekommen würden. Soweit ich weiß, ist die Studie einfach zu einer Zeit durchgeführt worden, zu der in einem Teil der Länder, die Patienten für diese Studie beigebracht haben, Rituximab nicht Standard war. Wie das ansonsten aussehen würde, ist alles ein bisschen Spekulation, an der ich mich aus wissenschaftlichen Gründen nicht so richtig beteiligen kann, weil wir da nicht weiterkommen.

Wir wissen, um das vielleicht noch zu sagen, aus unseren Daten, die wir völlig unabhängig von dieser Pixantron-Studie erhoben haben, dass der Effekt von Rituximab, einer ja hoch wirksamen Substanz, bei aggressiven Lymphomen umso stärker abnimmt, je mehr Rezidive die Patienten erleiden mussten. Wir haben zum Beispiel in einer großen Studie nachgesehen, was mit Patienten passiert, die, wenn sie rezidivieren, erneut Rituximab bekommen. Diese Studie ist noch nicht publiziert. Es gibt aber das Manuskript, und ich kann Ihnen die Daten auch zur Verfügung stellen. Da kommt heraus, dass von diesen Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt sind und dann erneut mit Rituximab behandelt werden, eben auch nur 10, 15 Prozent längerfristig, also nicht lang, sondern vielleicht über ein, zwei Jahre, überleben. Also, den sehr guten Effekt von Rituximab, den man in der First-Line ja oft in Kombination mit Chemotherapie sieht, sieht man in der Dritt- und Viertlinientherapie nicht mehr.

Man kann vermuten – da gebe ich Ihnen recht –, dass in der heutigen Situation in Deutschland nahezu 100 Prozent der Patienten Rituximab bekommen haben. Die Frage, wie sich das auf die Relevanz dieser Studie für die Therapie 2013 auswirkt, ist so einfach nicht zu beantworten. Man kann sie, glaube ich, nicht so beantworten, dass dann alles ganz anders aussähe. Wir wissen das leider nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber noch einmal ganz konkret nachgefragt. Die Zweifel, die die DGHO an der Übertragbarkeit formuliert hat, teilen Sie in dieser Form nicht. Oder teilen Sie sie doch?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die Zweifel teile ich insgesamt. Aber die Frage ist, wenn man die Übertragbarkeit in Teilen anzweifelt – wir haben ja eben diskutiert, es geht um die Frage Monotherapie, ja oder nein – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Hier geht es konkret darum, dass in der Bundesrepublik Deutschland im Prinzip eine Vorbehandlung erfolgt mit einer Substanz, die bei der Studienkohorte nur bei 50 Prozent der Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt wurde.

(Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Korrekt!)

Deshalb sagt die DGHO: Es ist fraglich, ob das, was hier vom Gesamtkollektiv an Ergebnissen generiert worden ist, auf die Bundesrepublik Deutschland übertragbar ist, weil bei uns und im gesamteuropäischen Kontext regelhaft eben eine andere Vorbehandlung erfolgt. Deshalb wird gesagt: Wir haben Zweifel an der Übertragbarkeit. – Die Frage, die ich jetzt stelle, ist, ob diese Zweifel von Ihnen für berechtigt gehalten werden oder nicht.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die Zweifel kann man teilen. In Deutschland nahezu 100 Prozent. Das, was die DGHO, wenn ich das Statement richtig gelesen habe, nicht gesagt hat, ist – das kann man auch nicht sagen –, dass damit die Ergebnisse irgendwie generell in der Situation, nur in der Situation, über die wir hier reden, ganz andere wären. Die korrekte Antwort muss sein: Wir wissen es nicht. Damit ist klar, dass wir eine andere Situation haben. Ob sie schlechter oder besser oder gleich wäre, das kann man, würde ich behaupten, wissenschaftlich nicht beantworten.

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

Frau Teupen: Eine Frage zur Lebensqualität. Aus den Daten, die mir vorliegen, ersehe ich, dass Sie keine Daten zur Lebensqualität erhoben haben. Können Sie kurz sagen, was die Beweggründe dafür waren?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Es gab zwei Beweggründe. Zu dem Zeitpunkt, als die Studie geplant wurde, 2004, gab es und selbst heute gibt es noch kein validiertes Instrument für diese Situation. Der Endpunkt „Complete Response“ umfasst aber das Fehlen von radiologischen Befunden oder auch von Symptomatik. Wir sprechen hier also über eine Schwarz-Weiß-Situation – für den Patienten nicht ganz schwarz-weiß. Ein Complete-Response-Rating bekommt man als Patient nur, wenn keine Symptomatik mehr vorhanden ist. Insofern ist das sozusagen ein inhärentes Maß; aber es stimmt, es wurde kein Lebensqualitätsfragebogen extra eingesetzt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Teupen? - Dann habe ich Frau Kothny und Frau Wieseler. Bitte.

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Wir sind ein bisschen gesprungen. Dass hier nicht die Lebensqualität – sie ist, wie wir wissen, ein wichtiger Parameter – gemessen wurde, liegt daran, weil wir

beim aggressiven Lymphom von einer sehr schweren Erkrankung reden und Patienten mit einer Lebenserwartung von noch drei Monaten in die Studie eingeschlossen worden sind. Das ist natürlich eine sehr schwere Lebenssituation, um Lebensqualität zu messen. Es gibt, wie gesagt, keinen validierten Bogen dafür. 2004 gab es nichts Validiertes, heute gibt es auch noch nichts Validiertes dafür. Ich glaube, dass die Patienten im Schnitt noch einmal 9 Monate tumorfrei gelebt haben, ist ein Benefit, der sehr stark ist.

Aber ich wollte noch einmal auf die Ritux-Vorbehandlung eingehen. Es stimmt, was gesagt wurde: Die Studie ist 2004 gestartet worden, Rituximab/CHOP wurde erst 2007 zum Standard. Nichtsdestotrotz gab es hier eine Subpopulation – ich muss vorsichtig sein, weil das nur eine kleine Studie ist – an Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt worden sind, First- and Second-Line, die noch einmal analysiert wurden. Also, die Patienten in Drittlinie und Viertlinie im Arm, die mit Pix-Monotherapie behandelt worden sind und Ritux vorbehandelt waren, hatten auch einen signifikanten Vorteil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler und dann Frau Holtkamp. Bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern noch einmal auf Herrn Schmitz zurückkommen und auch auf Ihr letztes Statement, Frau Kothny, weil es mich in Bezug auf Informationen aus dem EPAR verwirrt.

Herr Schmitz, Sie hatten ja diskutiert, ob die Ergebnisse unter der Therapie, die heute verfügbar wäre, gegebenenfalls besser oder schlechter wären als die Effekte, die wir in der Studie sehen, und sagten, dazu könne man eigentlich gar keine Aussage machen. Im EPAR wird ja auch dargestellt, dass bei den mit Rituximab vorbehandelten Patienten die Effekte eigentlich kleiner sind oder gar nicht vorhanden sind. Das würde jetzt Ihrem Statement, Frau Kothny, widersprechen. Da weiß ich jetzt nicht, wo das Missverständnis vorliegt. Jedenfalls haben ja diese Daten einen Teil der Zulassungsbehörden, unter anderem auch das BfArM und das PEI, dazu gebracht, der Zulassung zu widersprechen. Vielleicht könnten Sie das noch einmal kommentieren.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Sie kommen da aus meiner Sicht in eine Subgruppenanalyse. Ein Problem der Studie – das haben, glaube ich, auch viele von Ihnen gesehen – ist, dass es relativ wenige Patienten sind, die in dieser prospektiv randomisierten Studie sind. Wenn man dann weiß, dass nur die Hälfte der Patienten Rituximab bekommen hat und die Konfidenzintervalle so groß sind – diese sind ja publiziert –, dann wird es wirklich sehr, sehr schwer, diese Daten zu interpretieren. Also auch ich kann schon sehen, dass die CR- und PR-Raten unterschiedlich sind, je nachdem, ob die Patienten Rituximab bekommen haben oder nicht. Die Interpretation der Daten, also eine nicht geplante retrospektive Analyse einer prospektiven Studie, ist immer schwierig. Ich kann Ihnen auch ein paar Beispiele nennen, bei denen diese Analysen nicht weitergeführt haben. Ich wäre also mit der Interpretation sehr vorsichtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmitz. – Frau Holtkamp, dann noch einmal Herr Lack. Herr Volmer hatte sich auch noch gemeldet.

Frau Holtkamp: Ich vertrete die Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe und möchte noch einen Kommentar machen zu einer Anmerkung im IQWiG-Bericht. Dort steht, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung „keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen“ eingingen. Wir hatten sehr wohl die Möglichkeit gehabt; wir waren eingebunden und wir hatten zurückgemeldet, dass wir auf eine ausführliche Stellungnahme verzichten. Wir hatten es vorgezogen, unsere Meinung hier in diesem Verfahren zu diesem Wirkstoff im G-BA einzubringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir das zur Kenntnis. Möchten Sie denn jetzt inhaltlich etwas ausführen?

Frau Holtkamp: Nein. Es war nur wichtig für uns, diese Aussage zu korrigieren, weil sie vielleicht missverständlich war. Ich habe auch keine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke, an dieser Stelle möchten Sie keine Frage stellen. – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Noch ein paar Nachfragen zu dem Endpunkt PFS: Ich habe jetzt von Ihnen etwas von 9 Monaten PFS bei der PIX301 gehört. Ich kann das an keiner Stelle aus dem EPAR herauslesen. In den absoluten Ergebnissen steht hier: im Median 5,3 Monate, im Vergleichsarm 2,6 Monate. Also, von 9 Monaten sehe ich hier jetzt nirgends etwas. Und wenn ich nur die Rituximab-Vorbehandelten betrachte, dann verhält es sich im Ergebnis so, dass Overall Survival 3,3 Monate für Pixantron und in der Vergleichsgruppe 2,5 Monate ist, also absolut 0,8 Monate Unterschied, nicht statistisch signifikant. In der Drittlinientherapie ist es statistisch signifikant – das stimmt –, aber in der Viertlinientherapie dann wieder nicht. Über die gesamte Indikation, für die das Medikament zugelassen ist, ist es eben 0,8 Monate Vorteil für die Situation, die wir aktuell in Deutschland haben mit Rituximab-Vorbehandlung, und damit nicht statistisch signifikant. Diese 9 Monate – ich weiß nicht, ob ich Sie falsch verstanden habe – kann ich zumindest nirgends aus dem EPAR herauslesen.

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Die 9,6 Monate haben nichts mit der progressionsfreien – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Es spricht jetzt Frau Kothny, und danach ist Herr Volmer dran, der eigentlich dran gewesen wäre.

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Danke für die Korrektur. – Die 9,6 Monate, von denen ich gesprochen habe, entsprechen der Dauer der kompletten Response bei Patienten, die in die komplette Response gekommen sind. Ich habe noch nie über progressionsfreie Zeit hier geredet. Das wollte ich einfach nur klarstellen, bevor hier jetzt irgendwelche Daten verglichen werden, die nicht da waren.

Die zweite Frage war, warum sich die Ritux-Daten im EPAR von denen unterscheiden, die ich genannt habe. Sie sind deswegen unterschiedlich, weil Sie Daten sehen, die über alle Linien zusammengefasst sind. Ich habe über Drittlinie und Viertlinie gesprochen, bei denen ja auch die EMA einen Nutzen festgelegt hat. In weiteren Linien hört der Nutzen auf, ist nicht belegt. Schaue ich alle Linien an, sieht man keinen Vorteil. Schaue ich die Patienten an, die in Drittlinie und Viertlinie mit Pix nach Ritux behandelt worden sind, habe ich einen statistischen Vorteil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Volmer, bitte.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Wir haben einfach eine schwierige Situation hier, indem wir anerkennen müssen, dass die Mehrzahl der Patienten mit der existierenden Therapie nicht behandelt werden kann. Wir haben das für die Patienten nachgewiesen, die in die PIX301-Studie gekommen sind: Ungefähr 95 Prozent können nicht mit den Therapien, die in Deutschland zugelassen sind, behandelt werden. Ich glaube, das wird auch klar, wenn man sich das Studienprogramm des Kompetenznetzwerkes Non-Hodgkin-Lymphom anschaut. Auch da wird ja versucht, eine andere Therapie zu nehmen. Man kann jetzt darüber spekulieren, ob das gut ist oder nicht.

Ich halte fest: Es gibt einen Unterschied. 12 Patienten von 50, also fast 25 Prozent der Patienten, haben eine Antwort gezeigt und im Median zumindest eine Chance bekommen, eine Stammzelltransplantation zu erhalten, und dann im Durchschnitt 9 Monate länger gelebt.

Jetzt kann man darüber spekulieren, ob die Subgruppenanalyse noch statistisch signifikant ist: 55 Prozent der Patienten haben eine Vortherapie mit Rituximab bekommen, und prinzipiell gehen die Subgruppenergebnisse in die gleiche Richtung. Es stimmt, die sind dann nicht mehr signifikant; aber dann wird die Subgruppe so klein – das ist das, was Professor Schmitz sagte –, dass man das mit Sachverstand gar nicht mehr auswerten kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Volmer. – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Sie sagen jetzt auch, sie hätten im Durchschnitt 9 Monate länger gelebt. Das ist genau der Punkt, den ich vorhin gemeint habe. Sie sagen aber nicht, was „9 Monate länger gelebt“ aus Ihrer Perspektive bedeutet, wenn Sie sagen, PFS hätten Sie nie erwähnt.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Entschuldigung, ich habe mich versprochen. Sie haben 9 Monate länger eine Progressionsfreiheit gehabt. Wenn man die Zulassungspopulation anschaut, beträgt das durchschnittliche längere Überleben im Median 6 Monate. Das ist die Zahl; diese 6 Monate sind ja auch im Dossier niedergeschrieben. Das kann man auch nachlesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Lack.

Herr Lack: Jetzt noch mal. Sie haben sich korrigiert und sagen nun: 9 Monate länger progressionsfrei gelebt. – Ich kriege das nicht so richtig auseinander. Ich verstehe das nicht richtig. Was sind „9 Monate“?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Die Response-Freiheit ist im Median 9 Monate gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir es.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Frau Drösser): Wir haben hier ja unterschiedlichste Zahlen. Wenn wir jetzt noch einmal zurück zu den ersten Studienergebnissen gehen, dann können wir sagen, dass hier die PFS-Werte im Durchschnitt bei 3 Monaten lagen; die Hazard Ratio war in dem Fall 0,6; p-Wert war 0,005. Wenn wir den Überlebensvorteil mit ungefähr 3 Monaten beziffern, dann ist das in der Tat nicht statistisch signifikant; wir haben da eine Hazard Ratio von 0,79. Bei 21 Prozent haben wir aber eine Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Versterbens gesehen, und wir haben auch gesehen, dass die europäischen Behörden in diesem Zusammenhang die gleichen Fragen gestellt haben. In Third- oder Fourth-Line-Behandlung ist es unabhängig von der Rituximab-Vorbehandlung eigentlich immer ein klarer Vorteil gewesen, wenn die Patienten mit der Substanz behandelt wurden. Wenn Sie über Fourth-Line hinausgehen, dann sehen Sie bei Patienten, die vielleicht schon zur Hälfte mit Rituximab behandelt wurden, keinen Vorteil mehr. Aber Vorteile sehen Sie bei Patienten in Fifth-Line sowieso eher selten. Wir haben daraus also die Schlussfolgerung gezogen: Auch bei Patienten, die nicht unbedingt schwer mit Rituximab vorbehandelt wurden, haben wir mit Pixantron den gleichen Vorteil gesehen wie bei den Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt wurden. Das heißt also, dass wir bei diesen Patienten – wir haben jetzt ja nicht die Second-Line-Patienten betrachtet – diesen Vorteil gesehen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zur Randomisierung. Wenn ich es richtig gelesen habe, war die Blockgröße der Strata 2. Das impliziert doch bei einer offenen Studie, dass ich eigentlich jeden zweiten Randomisierungsvorgang vorhersagen kann. Wie haben Sie ausgeschlossen, dass es einen sogenannten Selektions-Bias gegeben hat, weil die Prüfer und Patienten wussten, welche Therapie als nächste kam? Sie haben recht: Sie haben eine stratifizierte Randomisierung mit drei Stratifikationsfaktoren gemacht. Das heißt, Sie haben mehrere Randomlisten. Nichtsdestotrotz muss man sehr sorgfältig gewährleisten, dass diese Information nicht durch die Studiengemeinschaft hindurch fluktuiert. Wie haben Sie das gewährleistet?

Die zweite Frage bezieht sich auf eine Unklarheit bei den Zahlen bezüglich der Stratifikation: Sie haben 3 Strata, also drei Stratifikationsfaktoren, einen mit drei Schichten und zwei mit zwei Schichten. Das ergibt für mich 12 Strata. In der Primärpublikation und auch im Dossier ist aber von 18 Strata zu lesen. Diese Diskrepanz erklärt sich für mich nicht.

Meine dritte Frage zu dem Komplex: Sie berichten nicht alle Daten zu den Stratifizierungsfaktoren. Das ist ungewöhnlich. Wenn eine Stratifizierung vorgenommen wird, erwartet man eigentlich, dass das entweder als Effektmodifikatoren oder zumindest als Faktoren angenommen wird, die relevante Subgruppen identifizieren. Dann ist man eigentlich auch dazu verpflichtet, diese Daten hinterher zu präsentieren. Für den Stratifikationsfaktor „Westeuropa“ habe ich die Daten nur im EPAR gefunden, in der Publikation und auch im Dossier gab es dazu nichts. Auch für vorherige Stammzelltransplantation sehe ich nur im EPAR Daten. Einzig über den Prognoseindex ist dann tatsächlich in der Publikation berichtet worden. Ich bitte Sie um Stellungnahme, warum das nicht durchgängig berichtet worden ist.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Frau Drösser): Das ist in der Tat eine komplexe Frage. Wir haben die Studie von zwei Regulierungsgruppen prüfen lassen. Es gab nie eine Beanstandung in Bezug auf diese Frage; das wurde nie als Problem gesehen. Bei der demografischen Analyse der Patienten wurde festgestellt, dass die Patientenverteilung sehr ausgeglichen war. Darüber hinaus haben wir auch eine Verblindung in Bezug auf die Stratifizierung und in Bezug auf die Zuweisung und Zuordnung in der Studie vorgenommen. Die verschiedenen teilnehmenden Institute hatten keine Möglichkeiten, vorherzusagen, in welche Schicht die Patienten jeweils eingeordnet werden würden. Wir haben die Stratifizierung durch geografische Regionen vorgenommen; das heißt, die Geografie hat im Prinzip die verschiedenen Schichten bestimmt. Keine der Regulierungsbehörden hat hier von einem Bias bei der Durchführung unserer Studie gesprochen.

Was die Analyse der Stratifizierungsfaktoren angeht, so war sie im Artikel aus Platzgründen nicht angeführt worden. Wir haben mit Ausnahme der Transplantation die Analyse der Stratifizierungsfaktoren vorgenommen. Das ist dann wiederum auch konsistent zu den anderen Veröffentlichungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, reicht das, oder haben Sie noch eine Nachfrage? – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Bezüglich der Stratifikationsfaktoren: Die Vorhersagbarkeit besteht nicht darin, ob der nächste Patient hier oder dort auftaucht, sondern darin, ob in meinem Stratum der nächste Patient diese oder jene Behandlung bekommt. Das vorherzusagen ist bei einer Zwei-Block-Randomisierung möglich, wenn alle Leute wissen, wer in dem Stratum als Letztes randomisiert worden ist. Weil die Rekrutierung der Studie so langsam lief, gab es bei zwei Randomisierungsschritten natürlich prinzipiell die Möglichkeit, dass alle Prüferzentren vorher wussten, welche Patienten in welches Stratum eingeschlossen worden sind und wie der nächste Patient aussehen müsste. Dahin ging eigentlich die Frage.

Die Antwort auf die zweite Frage hat mich ein bisschen überrascht und auch irritiert. Also, die Grundlage für das Minderheitenvotum der EMA war die geografische Stratifizierung, dass wir in Westeuropa und in Nordamerika eben nicht so überzeugende Ergebnisse gesehen haben wie im Rest der Welt. Insofern überrascht mich jetzt, dass die Stratifizierung eigentlich keinen Unterschied gezeigt haben soll. Das müssten Sie noch einmal erklären.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Bentürk): Die meisten Patienten, die Teil dieser Studie waren, waren tatsächlich außerhalb von Westeuropa und den USA zu finden. Die meisten allerdings, die in Westeuropa und den USA teilgenommen haben – es war, wie gesagt, nur eine geringe Anzahl; in den USA nur acht –, haben im Durchschnitt fünf Vorbehandlungen gehabt, und bei diesen waren die Erwartungen hinsichtlich möglicher Therapieerfolge ohnehin schon sehr gering. Das ist die einzige Stratifizierung, die tatsächlich nicht in vollem Umfang berücksichtigt worden ist. Das muss ich wohl einräumen. Bei den übrigen Patienten mit einer geringeren Zahl an Vorbehandlungen waren die Ergebnisse entsprechend vergleichbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage von Herrn Eyding. Dann Frau Wieseler. Danach würde ich einen Cut machen.

Herr Dr. Eyding: Es wäre natürlich sehr interessant, diese Daten zu sehen. Diese haben wir aber, wenn ich es richtig sehe, nicht. Von den Patienten aus dem westlichen Bereich mit den drei Vorbehandlungen, von denen ja 90 Prozent mit Rituximab vorbehandelt waren, wurde jetzt gesagt, dass sie „just fine“ abgeschlossen hätten. Ist es richtig, dass wir diese Daten nicht zur Verfügung haben, um sie zu beurteilen?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Das ist eine individuelle Auswertung, die auch im Rahmen der Zulassungsunterlagen nicht dargestellt wurde und deswegen noch einmal individuell angefordert werden müsste.

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

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht könnten Sie folgenden Punkt noch einmal kommentieren. Sie sagen, dass die Patienten in der Studie, die aus den USA und aus Westeuropa kommen, in der Regel in der vierten oder fünften Therapielinie sind. Das weist aus meiner Sicht auch noch einmal auf das Problem der Vergleichstherapie in dieser Studie hin, dass die Ärzte in den USA und in Europa eben erst Patienten in dieser späten Therapielinie eine Monotherapie anbieten wollten. Ist das nicht erneut ein Zeichen dafür, dass die Monotherapie als Vergleichsoption in Ihrer Studie von den Ärzten in den USA und in Europa nicht primär akzeptiert worden ist, sondern erst für Patienten in der vierten oder fünften Therapielinie?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Im Prinzip betrifft die Zulassung ja auch die dritte oder vierte Linie. Bei der vierten Linie gibt es eine große Überschneidung.

Es ist auch noch einmal festzustellen: 95 Prozent der Patienten werden aktuell außerhalb des Labels behandelt, wenn man die G-BA-Liste als Basis nehmen würde. Schon diese Patienten wären also in Deutschland so nicht behandelbar. Insofern gab es offensichtlich ein großes Bedürfnis, außerhalb des Labels zu behandeln. Aber diese Daten muss man noch einmal patientenindividuell herausziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, dann Herr Eyding.

Frau Dr. Wieseler: Wie schon am Anfang diskutiert, ergeben sich für mich zwei Fragen. Die erste Frage ist: Was ist die geeignete Vergleichsgruppe? Die zweite Frage: Wenn diese Vergleichsgruppe in dieser therapeutischen Situation ein Off-Label-Treatment wäre, dann müsste man darüber nachdenken, ob das auf die zweckmäßige Vergleichstherapie anwendbar ist, die der G-BA festgelegt hat. Das wäre ein zweiter Schritt, der dann eben vorzunehmen ist, wozu ich jetzt aber auch keine Informationen in Ihrer Stellungnahme gefunden habe.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Bentürk): Es ist ein regulatorisches Problem. Wir können natürlich keine Zulassung für ein Medikament erwarten bzw. uns nicht in einen Zulassungsprozess für ein Produkt begeben, wozu es im Vergleich einen Off-Label-Use anderer Therapien gibt. Diese können innerhalb eines regulatorischen Verfahrens schlecht miteinander verglichen werden. Wir wissen allerdings aus unserer eigenen Marktforschung, dass es im Augenblick durchaus teure Off-Label-Einzeltherapien gibt, das heißt Therapien mit einzelnen Wirkstoffen. Das war auch der Grund, warum die EMA überhaupt für sich einen bestehenden medizinischen Notstand, wenn man so möchte, festgestellt hat. Ich möchte noch einmal betonen, dass es sich tatsächlich um die erste und einzige Studie dieser Art für die Behandlung dieser Patientenpopulation mit einer Monotherapie handelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. –Ich habe jetzt noch Herrn Eyding. Dann würden wir wirklich Schluss machen.

Herr Dr. Eyding: Ich hatte zwei Fragen gestellt, die bisher noch nicht beantwortet worden sind. Die erste Frage war: Welche Maßnahmen sind ergriffen worden, damit keine Informationen zwischen den Zentren bezüglich der Stratifizierung fließen?

Zweite Frage ist: In der Publikation haben wir insgesamt drei Stratifizierungsfaktoren; bei Regionen haben wir drei Schichten, beim Prognoseindex zwei, bei „vorangegangener Stammzelltransplantation“ haben wir auch zwei. Das macht für mich insgesamt 12 Schichten, es wird aber von 18 Schichten gesprochen. Wie kommt diese Diskrepanz zustande?

Herr Hecken (Vorsitzender): Zwei klare Fragen mit der Bitte um klare Antwort.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Die 18 kann ich jetzt nicht auflösen; da müsste ich selbst noch einmal rückfragen.

Können wir zu den Maßnahmen, wie zwischen den Zentren – ursprünglich lag die Zahl bei 160 rekrutierten Zentren – ein Informationsfluss verhindert wurde, noch etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bianco.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Bentürk): Insgesamt waren 160 Studienzentren in 17 Ländern an dieser Studie beteiligt. Wir haben für die Anmeldung und für das Screening der verschiedenen anzumeldenden Patienten eine Drittparteianwendung verwendet – IVRS Randomisation Systems nennt sich das –, und mithilfe dieses Systems wurde vollständig randomisiert. Da wurden nur noch Codes zugeordnet, sodass dann letztendlich über diese Codes ersichtlich war, welche Patienten in welchem Zentrum behandelt würden und welche Monotherapie für sie ausgewählt würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das ist richtig. Sie haben ein IVRS verwendet. Üblicherweise ist es ja bei vielen Studien so, dass es einen Studiennewsletter gibt, dass der Progress der Studie unter den Zentren geteilt wird. Es ist ja nicht so, dass keine Information bezüglich der Studie zwischen den Zentren fließt. Der entscheidende Punkt ist auch nicht, ob es ein IVRS ist, sondern ob der Prüfarzt wissen könnte, welcher Behandlungsarm in seinem IVRS-Anruf als nächstes kommt. Er hätte dann die Möglichkeit, den Patienten, den er gerade vor der Nase hat, in die Studie einzuschließen, wenn es ihm passt, oder ihn aus der Studie auszuschließen, wenn es ihm nicht passt. Das ist das Problem, vor dem ich stehe, wenn ich eine Zwei-Block-Randomisierung habe; denn wenn ich eine variable Blocklänge oder eine längere Blocklänge habe, ist es sehr viel schwieriger möglich, vorherzusagen, in welchem Arm der Patient, der als nächster kommt, randomisiert wird. Das ist das Problem, vor dem wir hier stehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde vorschlagen, dass wir noch einen Versuch unternehmen, eine Antwort zu finden. Dann wird Schluss mit dieser Diskussion gemacht, weil das an dieser Stelle nicht weiterführt.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Wir können das ja ex post auch nicht mehr ändern. Es gab auf internationaler Ebene eine Vielzahl von Studienzentren. Warum das damals in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden so entschieden wurde, ist, glaube ich, ganz schwer nachvollziehbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es ist, wie es ist. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das ist nichtsdestotrotz Quelle von einem ganz entscheidenden Bias, eigentlich dem entscheidenden Bias für klinische Studien. Das stellt – das ist ganz oft nachgewiesen – die Randomisierung infrage. Ich will nicht sagen, dass es hier passiert ist. Ich will nur wissen, wie die Möglichkeit ausgeschlossen worden ist, dass das passiert, weil das Design der Randomisierung selber dazu beigetragen hat, dass man dieses Problem geschaffen hat. Das hätte man nicht schaffen müssen, aber es ist da. Wir müssen einfach wissen, welche Maßnahmen ergriffen worden sind, um das auszuschließen, weil die Validität der Studie unabhängig von der Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapie insgesamt zu bewerten ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich bin nicht dazu da, um für den pharmazeutischen Unternehmer oder die Fachvertreter der Gesellschaften Antworten zu geben. Ich glaube, wir haben uns jetzt lange genug im Kreis gedreht. Es kann nicht beantwortet werden, ob und durch welche konkreten Maßnahmen das ausgeschlossen worden ist, außer dadurch, dass eben, wie hier mehrfach gesagt wurde, an vielen Standorten, an verschiedenen Orten entsprechend Patienten rekrutiert wurden. Es ist gesagt worden, dass es, aus welchen Gründen auch immer, eine Entscheidung für diese Art der Studie gegeben hat. Vor diesem Hintergrund nehmen wir das, was Sie hier feststellen und was Sie bemängeln, Herr Eyding, zur Kenntnis.

Die Frage, was der pharmazeutische Unternehmer konkret getan hat oder diejenigen, die für die Studie Verantwortung gezeichnet haben, um eben zu verhindern, dass der Arzt erkennen kann, was als Nächstes auf ihn zukommt, kann jetzt konkret nicht beantwortet werden. So habe ich die Diskussion der letzten Viertelstunde hier aufgefasst. Vor diesem Hintergrund könnten wir die beliebig fortsetzen, aber es führt aus meiner Sicht nicht weiter. – Herr Bianco, bitte.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Herrn Bentürk): Es bleibt einfach anzumerken, dass während des gesamten Untersuchungszeitraums und auch während der Review-Prozesse auch in Zusammenarbeit mit der FDA diese Frage nie aufgekommen ist und sie auch nie als möglicherweise problematisch thematisiert worden ist.

Die Endpunkte in dieser Studie – darauf wollte ich noch einmal hinweisen – sind ja response-, also reaktionsgeneriert gewesen. Sie war voll verblindet, und auch die radiografischen Befunde beispielsweise, die zur Überprüfung herangezogen worden sind, sind verblindet gewesen, sodass keine Zuordnung zu Patienten möglich gewesen wäre. Das gilt auch für die Overall-Survival-Ergebnisse. Das heißt, wir haben hier zwei völlig unabhängige Ebenen gehabt, auf denen diese Verblindung und die entsprechende Überprüfung stattgefunden haben. Wir sehen keine Möglichkeit, dass hier an irgendeiner Stelle manipulativ hätte eingegriffen werden können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen bezogen auf die Patientengruppen und auf die Therapiekosten? Gibt es dazu vonseiten der Bänke noch Vorträge? Da ist man, glaube ich, sehr nahe an das herangekommen, was auch vom IQWiG in den Raum gestellt wurde. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr.

Jetzt meine Frage an Sie: Haben Sie noch das Bedürfnis oder den Wunsch, etwas über das, was bis jetzt gesagt wurde, hinaus vorzutragen? Sonst würde ich die Anhörung an der Stelle gerne beenden.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Herrn Bentürk): Wir sind zuversichtlich, dass, wie auch die EMA es ausgedrückt hat, Pixantron eine bislang bestehende medizinische Lücke füllt und dass der G-BA anerkennt, dass weniger als 5 Prozent der Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, ansonsten mit den in der G-BA-Liste aufgeführten Medikamenten hätten behandelt werden können. Nur eine dieser aufgeführten medizinischen Behandlungsmöglichkeiten entspricht nicht modernem medizinischen Standard. Tatsächlich ist Pixantron das erste neue pharmazeutische Produkt, das für multiple rezidivierende aggressive Non-Hodgkin B-Zell-Lymphome in fast 25 Jahren überhaupt zugelassen wurde.

In der einzigen randomisierten Kontrollstudie für aggressive Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom-Erkrankungen hat Pixantron bei 28 Prozent zu einer vollständigen Remission geführt. Für die Patienten bedeutet dies, dass sie keine sichtbaren Auswirkungen ihrer Erkrankungen und keine schwächenden Symptome für einen Medianzeitraum von 9,5 Monaten erlebt haben. Das ist ein Resultat, das in anderen modernen Therapien so noch nicht demonstriert worden ist.

Wichtig ist auch, dass durch das Erreichen einer vollständigen Remission erneut die Chance für kurative Behandlungen eröffnet wird. Das ist eine Option, die für diese Patientengruppe bis dahin nicht existierte.

Im Gegensatz zu toxischen Behandlungsmöglichkeiten mit Kombipräparaten, die eine Hospitalisierung erfordern, oder aber der Verwendung von teuren, manchmal in ihrer Effizienz nicht nachgewiesenen oder nicht zugelassenen Wirkstoffen stellt Pixantron eine Therapieform auch auf ambulanter Basis dar, die eine Toxizität mit sich bringt, die durchaus handhabbar ist. Wir glauben, dass es eine kosteneffiziente Therapieform in diesem Krankheitsumfeld darstellt, und zwar verglichen mit den im Augenblick verwendeten Therapieformen. Wir hoffen, dass der G-BA zustimmt, dass Pixantron zusätzlichen, zu diesem Zeitpunkt allerdings noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für diese Patienten mit sich bringt. Das sind letztendlich Patienten in einer medizinischen Notlage, die bislang noch nicht effektiv behandelt werden konnten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für dieses abschließende Statement, für die sehr intensive Diskussion in den vergangenen eineinhalb Stunden. Wir haben sicherlich eine Reihe von wichtigen Erkenntnissen gewinnen können.

Wir bedanken uns für Ihr Kommen, für die Bereitschaft, sich den Fragen zu stellen. Wir werden jetzt im Lichte der mündlichen Anhörung und des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens die Entscheidung zu treffen haben.

Danke schön. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag in Berlin und einen guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 14.45 Uhr