

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Januar 2020
von 10:00 Uhr bis 11:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Dr. Bindeus

Herr Dr. Krejcy

Herr Dr. Klade

Herr Dr. Dr. Banik

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Glogger

Frau Dr. Möhlenbrink

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Herr Hruschka

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

Herr Prof. Dr. Gießhammer

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Verfahren nach § 35a, frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln, hier konkret Besremi. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Dezember des vergangenen Jahres, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH, zum anderen Celgene GmbH, dann Herr Professor Griebhammer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., die DGHO also, der vfa und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Stellung genommen.

Ich muss zunächst, da wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Zugleich gebe ich folgenden Hinweis: Wenn Sie nachher das Wort ergreifen, dann benutzen Sie bitte Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft. Für den pharmazeutischen Unternehmer AOP müssten Herr Dr. Bindeus, Herr Dr. Krejcy, Herr Dr. Klade und Herr Dr. Dr. Banik da sein – jawohl –, zudem für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Griebhammer – jawohl –, für Celgene Frau Glogger und Frau Dr. Möhlenbrink, für den BPI Herr Anton und Herr Hruschka und für den vfa Herr Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte des Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen und sie hier kurz darzustellen. Anschließend würden wir in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde gehen. Wer macht das? – Herr Bindeus, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Bindeus (AOP): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr verehrte Damen und Herren! Vielen Dank für diese Gelegenheit, Ropeginterferon alfa-2b, dessen therapeutische Bedeutung für Patienten und Patientinnen mit Polycythaemia vera und die für die Bestimmung des Zusatznutzens relevanten Punkte mit Ihnen heute im offenen Austausch zu diskutieren. Vor allem die für die Beurteilung des Zusatznutzens langfristige Perspektive wollen wir dabei genau herausarbeiten.

Ropeginterferon alfa-2b ist der internationale Freiname der Wirksubstanz; der Einfachheit halber wollen wir heute im Rahmen dieser Anhörung von Ropeginterferon sprechen. Der Handelsname des fertigen Produkts lautet Besremi.

Zunächst möchte ich Ihnen noch das AOP-Orphan-Team vorstellen. Ich bin heute hierher mit folgenden meiner Kollegen angereist: Jörn Krejcy, Chief Medical Officer, wird hauptsächlich auf medizinische und molekulare Aspekte der Behandlung eingehen. Des Weiteren ist Herr Klade hier, Chief Scientific Officer der Firma AOP Orphan. Er wird hauptsächlich Punkte zur Entwicklung unserer Substanz adressieren. Außerdem ist Herr Banik hier. Er hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Mein Name ist Bindeus, International Business Unit Director. Ich werde mich der Fragen annehmen, die verordnungsrelevant sind. Noch kurz zur Firma AOP Orphan selber: Wir sind circa 220 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, die sich der Entwicklung und der Bereitstellung von therapeutischen Lösungen für die Behandlung seltener Indikationen verschrieben haben, seit 1996 und mit Sitz immer noch in Wien.

Mit der Entwicklung von Ropeginterferon in der Polycythaemia vera sind wir dem Bedarf begegnet, eine zugelassene und gleichzeitig ursächliche Therapieform anzubieten. Wenn wir über eine ursächliche

Therapie sprechen, dann meinen wir eine, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt und den Patientinnen und Patienten vor allem eine langfristige Perspektive bieten soll. Außerdem geht es darum, eine geordnete Verordnungsfähigkeit zu gewährleisten und herzustellen.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, wenn Sie gestatten, übergebe ich das Wort nun an Herrn Klade – er wird etwas über die Entwicklung der Substanz sagen – und danach an Herrn Krejcy, um auf medizinische und vor allem molekulare Aspekte des Präparates einzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Klade, bitte.

Herr Dr. Klade (AOP): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich habe die Entwicklung von Ropeginterferon seit 2012 geleitet und werde im Folgenden die wichtigsten Punkte zusammenfassen.

Zuerst zur Erkrankung: Polycythaemia vera, kurz PV, ist ein seltener, unheilbarer Blutkrebs, der trotz Behandlung eine erhöhte Thromboseneigung sowie Progression zu Myelofibrose oder Leukämie zeigt; die beiden letztgenannten Erkrankungen haben sehr schlechte Überlebenseaussichten.

Wir kennen die Ursache der PV: Sie wird durch eine Mutation der Januskinase in Stammzellen des Knochenmarks ausgelöst. Es kommt zur unkontrollierten Vermehrung von Blutzellen. Der Überschuss dieser Zellen wird historisch durch Aderlass oder Hydroxyurea, also zytostatisch, behandelt, Letzteres allerdings ohne verlässliche Datenlage und mit dem Verdacht, selbst Leukämien zu begünstigen. Das heißt, vor Ropeginterferon fehlte eine sichere Langzeitoption; insbesondere fehlte eine Option, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt. Dabei ist es gerade laut mehreren großen internationalen Patientenbefragungen der oberste Patientenwunsch, die Progression der Polycythaemia vera zu verlangsamen oder eventuell sogar umzukehren.

Eine Hoffnung bieten hier die Alpha-Interferone. Sie werden seit über 30 Jahren erfolgreich in der PV eingesetzt. Obwohl Ropeginterferon das erste zugelassene Interferon in der PV ist, haben es Alpha-Interferone als Erstlinientherapieempfehlung sowohl in nationale als auch in internationale Leitlinien geschafft. Das war die Ausgangslage für die Entwicklung des Ropeginterferons, die wir im Februar 2019 mit der europäischen Zulassung abschließen konnten.

Ein paar Worte zu Ropeginterferon alfa-2b. Es ist ein neuartiges Interferon, das durch gentechnische Modifikation einen wesentlichen Vorteil aufweist: Es ist der Vorteil der Monopegylierung. Es ist erstmals in der Geschichte der Alpha-Interferone eine auf molekularer Ebene homogene Substanz, die monopegyliert ist. Dies vermittelt dem Molekül wesentliche pharmakologische Vorteile, wobei für den Patienten insbesondere das Verabreichungsschema von alle zwei Wochen und in der Erhaltungstherapie von einmal im Monat das Wesentliche ist: Die historischen Interferone müssen einmal die Woche verabreicht werden. Dieses verbesserte Verabreichungsschema verbessert die Verträglichkeit, die Patientencompliance und damit letztlich auch die Wirksamkeit.

Um die Patientenfreundlichkeit von Ropeginterferon weiter zu steigern, haben wir das Produkt als Fertipen entwickelt. Es ist ein Pen, der in Deutschland gefertigt wird und auf Schweizer Insulinpen-Technologie basiert. Wir haben im klinischen Entwicklungsprogramm auch gezeigt, dass mit diesem Pen eine individuelle Dosierung von 50 bis 500 µg sowie eine Selbstverabreichung durch den Patienten außerhalb von Kliniken und Ambulanzen möglich sind.

Zur klinischen Entwicklung von Ropeginterferon ist zu sagen, dass PV-Patienten jahrzehntelanges Management ihrer Krebserkrankung benötigen. Das heißt, vor allem sind die Langzeiteffekte ihrer Therapie relevant, wie auch der G-BA in seiner Beratung betont hat. Genau hier kommt unser klinisches Entwicklungsprogramm von AOP ins Spiel: Wir haben mit dem PROUD- und CONTINUATION-PV-

Studienprogramm das weltweit erste und größte Programm gestartet, das ein Interferon mit einer zugelassenen Therapie vergleicht. Das Phase-III-Programm läuft seit 2013 und wird zumindest bis 2023 weitergeführt, über ein volles Jahrzehnt. Meines Erachtens ist dies eine bemerkenswerte Anstrengung, insbesondere für eine kleine Pharmafirma wie die AOP Orphan und insbesondere in einer seltenen Erkrankung wie der Polycythaemia vera.

In diesem Entwicklungsprogramm hat Ropeginterferon bisher exzellente Wirksamkeit gezeigt: Die Ansprechraten steigen kontinuierlich. Ab dem zweiten Therapiejahr zeigen sieben von zehn Patienten vollständiges hämatologisches Ansprechen. Während des gesamten dritten Therapiejahrs waren acht von zehn Patienten frei von Aderlass. Beides sind patientenrelevante Effekte, wie auch der G-BA in seiner Niederschrift des Beratungsgesprächs bestätigt hat.

Neben der exzellenten Wirksamkeit von Ropeginterferon hat unser Programm auch die exzellente Verträglichkeit von Ropeginterferon gezeigt. Innerhalb der ersten drei Behandlungsjahre brachen weniger als 10 Prozent der Patienten wegen Therapienebenwirkungen die Studie ab. Das ist im Vergleich zu den historischen Interferonen ein ausgezeichneter Wert. Außerdem kann nicht oft genug betont werden, dass Ropeginterferon nicht leukämogen ist, nicht kanzerogen ist, nicht genotoxisch ist und somit eine sichere Langzeittherapie ermöglicht.

Zusätzlich zum bisher Besprochenen, also der exzellenten Wirksamkeit und Verträglichkeit, hat Ropeginterferon ein weiteres Alleinstellungsmerkmal, das darin besteht, dass es die einzig zugelassene ursächliche Therapie ist. Wie wir schon von Herrn Dr. Bindeus gehört haben, greift das Ropeginterferon an der Stammzelle im Knochenmark an und bietet damit sogar Aussicht auf Heilung im Sinne eines Absetzens der Therapie. Diesen Aspekt wird Herr Dr. Krejcy jetzt genauer ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Dr. Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Herzlichen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Im Gegensatz zu allen anderen verfügbaren Therapien setzt Interferon an der Ursache der Erkrankung an, der malignen Stammzelle mit mutiertem Januskinase-2-Gen, kurz JAK2 genannt. Diese ursächliche Behandlung ist daher als Alleinstellungsmerkmal der Interferontherapie in der PV einzustufen.

Im Rahmen unseres Studienprogramms wurde unter Ropeginterferon eine kontinuierliche und anhaltende Absenkung des mutierten JAK2, also der Ursache dieser Krebserkrankung, beobachtet. Das ist vor allem deshalb klinisch relevant, weil höhere JAK2-Werte mit einem erhöhten Thrombose- und Myelofibrosiserisiko und damit höherer Mortalität assoziiert sind.

Darüber hinaus kann bei einer Absenkung der JAK2-Werte in den nicht mehr detektierbaren Bereich in Kombination mit vollständigem hämatologischem Ansprechen, so wie wir es auch in unserem Studienprogramm beobachten konnten, zum ersten Mal über ein Absetzen der Therapie nachgedacht werden, was in weiterer Folge durchaus als Heilung der Erkrankung interpretiert werden kann. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass es mittlerweile auch Daten aus Registerstudien gibt, die einen Vorteil von Interferon gegenüber anderen Therapien hinsichtlich Fortschreiten der Erkrankung zur Myelofibrose als auch hinsichtlich Gesamtüberleben gezeigt haben.

Ich darf also kurz zusammenfassen: Ropeginterferon ist ein neuartiges Interferon mit wesentlich verbesserten pharmakologischen Eigenschaften. Ropeginterferon ist eine wirksame und gut verträgliche, nicht leukämogene Langzeittherapie. Ropeginterferon hat eine ursächliche Wirkung auf die Erkrankung. Ein Teil der Patienten erreichten dauerhafte und vollständige hämatologische und molekulare Remissionen mit der Option, die Therapie abzusetzen, ein zweifellos für Patienten dramatischer Effekt.

Basierend auf diesen hinsichtlich der Wirksamkeit relevanten Langzeiteffekten plädieren wir auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ropeginterferon in der Behandlung der PV.

Ropeginterferon alfa-2b mit dem Handelsnamen Besremi ist das erste in der PV entwickelte und zugelassene Interferon und bietet somit auch Versorgungssicherheit für die Patienten. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Dann beginnen wir mit der Fragerunde. – Herr Kaiser vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank ebenfalls von meiner Seite. – Sicherlich kommen wir zu der JAK2-Allel-Last noch im weiteren Verlauf. Ich möchte mich aber gern erst einmal auf die Daten als solche konzentrieren, unabhängig von den jeweiligen Endpunkten.

Sie haben in Ihrer Einleitung beschrieben, dass bei dieser Erkrankung, bei der eine langjährige Behandlung erforderlich ist, eben auch Langzeitdaten sinnvoll und wünschenswert wären; da sind wir einer Meinung. Die Frage ist: Haben Sie Langzeitdaten, mit denen man etwas anfangen kann?

Wenn Sie sich Ihr Studienprogramm anschauen – Sie haben eben beschrieben, dass Ihr Studienprogramm 2013 die Phase-III-Studie gestartet hat –, so ist diese Studie nicht als eine langzeitvergleichende Studie angelegt worden. Sie haben Folgendes gemacht: Sie haben die PROUD-Studie, die wir auch beschrieben haben und die Sie ebenfalls, wenn auch unvollständig, in Ihrem Dossier beschrieben haben, auf zwölf Monate vergleichend angelegt, haben anschließend eine Verlängerungsstudie allein für Ropeginterferon geplant und haben sich dann, als ein Teil der Patienten die PROUD-Studie schon längst abgeschlossen hatte, überlegt, doch eventuell auch noch einen Vergleichsarm mit einer anderen Therapie hinzuzufügen; ich komme gleich noch dazu, was Sie da wirklich untersucht haben. Das heißt, Sie haben nicht primär darauf geplant, eine 36-Monats-Beobachtung vergleichend zu machen, sondern eine 12-Monats-Beobachtung vergleichend und eine Extensionsstudie für Ropeginterferon, ein ganz übliches Zulassungsprogramm, wobei man eben Daten zu dem neuen Arzneimittel, insbesondere zu Sicherheitsaspekten, sammeln möchte.

Dadurch, dass Sie das so spät gemacht haben, also nachdem schon mehrere Patienten die Studie eigentlich abgeschlossen hatten, passiert Folgendes: Sie haben in dem ersten Jahr der Nachbeobachtung in der CONTINUATION-Studie nicht nur die ohnehin zu wenigen Patienten in der Vergleichsgruppe mit HU, also deutlich weniger als 70, sondern Sie haben sogar in dem ersten Jahr der CONTINUATION-Studie gerade einmal noch 30 bis 35 Prozent der HU-Patienten unter Beobachtung. Das heißt, Sie haben einen verzögerten Übergang der Patienten der HU-Studie. Nun haben Sie in Ihrer Stellungnahme beschrieben, man könne ja anhand der Basisdaten sehen, dass es aber im Grunde genommen gar keine Selektionseffekte gebe. Selektionseffekte oder keine Selektionseffekte würden dieses Problem gar nicht lösen.

Das ist aber zum einen grundsätzlich nicht richtig. Sie wissen selbst – zumindest gehe ich aus der Beschäftigung mit diesen Daten davon aus –, dass anhand von Mittelwerten keine Selektion ausgeschlossen werden kann, sondern dass sich Selektion auch auf andere Art und Weise zeigen kann. Ansonsten wäre jede Kohortenstudie unproblematisch: Da matcht man einfach Patienten und kann das auswerten. Das ist wie eine randomisierte Studie. Das allgemeine Wissen ist klar: Das ist nicht so.

Zum anderen ist es aber auch so, dass die Mittelwerte in Ihrer Studie gerade bei wesentlichen Parametern sogar deutliche Unterschiede zeigen. Ich will nur zwei davon hervorheben: Hämatokrit ist hier ein ganz wesentlicher Laborparameter, anhand dessen das Ausmaß der Erkrankung, aber eben auch Folgetherapien etc. festgemacht werden. In der Vergleichsgruppe passiert Folgendes: Sie schließen in die Langzeitbeobachtung Patienten mit einem Mittelwert von Hämatokrit von 50 ein; ich rede jetzt nur

von der Vergleichsgruppe. Sie schließen diejenigen aus, die beim Hämatokrit einen Mittelwert von 46 haben. Sie schließen also im Mittelwert solche Patienten aus, die gerade nah an der Schwelle von 45 liegen, während Sie diejenigen einschließen, die deutlich weg von der Schwelle liegen, die also ein viel größeres Risiko für entsprechende Phlebotomien haben, bezogen auf die Basisdaten, die Sie in Ihren nachgereichten Unterlagen, in der Stellungnahme, beschrieben haben. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Des Weiteren führt die Art und Weise, wie Sie die Studie durchführen, dazu, dass ebenfalls wieder in der Vergleichsgruppe diejenigen, die weiter beobachtet werden, zu Beginn der Studie eine Diagnose Polycythaemia vera, also eine Diagnose, die offensichtlich mit einer gewissen Symptom- und Krankheitslast vorher schon festgestellt worden ist, in gut 70 Prozent der Fälle hatten, während diejenigen, die Sie ausschließen, das in weniger als 50 Prozent der Fälle hatten. Sie zeigen also auch an Basisdaten einen erheblichen Selektionseffekt.

Ein anderer wesentlicher Selektionseffekt ist, dass Sie für Ropeginterferon – so haben Sie die Verlängerungsstudie hinsichtlich des Einschlusses ja geplant – nur diejenigen Patienten einschließen wollten, die ein gewisses Response hatten. Sie sagen, diejenigen, die zu Baseline eine moderate Erhöhung von Laborwerten hatten, durften nur in die Verlängerungsstudie übergehen – ich rede hier nur von Ropeginterferon –, wenn sie die Laborwerte normalisiert bekommen haben. Diejenigen, die eine starke Erhöhung hatten, mussten mindestens 35 Prozent Senkung bekommen haben. Eine andere Option war, dass Ropeginterferon die JAK2-Last gesenkt hat. Das heißt, Sie selektieren durch die Einschluss- und durch die Übergangskriterien in die Verlängerungsstudie die Patienten ganz stark, und das zeigt sich auch an den Basisdaten.

Ich würde gerne noch einen zweiten Punkt machen, weil mich da wirklich interessiert, warum Sie, wenn Sie schon eine Verlängerungsstudie überhaupt machen, diesen Punkt nicht adressiert haben, der jetzt kommt. Sie haben in der PROUD-Studie ja tatsächlich versucht, einen fairen Vergleich zu machen. Sie haben also vorgesehen, zum Beispiel bestimmte Dosisveränderungen nach einem bestimmten Standard zu beschreiben, also in einer Situation Hämatokrit so, eine Dosissteigerung von Ropeginterferon um diese Dosis oder eine Senkung um jene Dosis, abhängig eben davon, wie der Hämatokrit-Wert ist, was auch völlig normal und üblich ist. Das haben Sie natürlich für die Vergleichsgruppe mit HU ganz genauso gemacht.

In der Verlängerungsstudie machen Sie das nur für Ropeginterferon. In der Verlängerungsstudie machen Sie keinerlei Vorgaben für HU; das ist der erste Punkt. Der zweite Punkt ist: Sie machen in der Verlängerungsstudie – dies haben Sie in der PROUD-Studie ganz anders gemacht, nämlich für beide Gruppen – allein für Ropeginterferon alle zwei Wochen eine Visite, die Sie Behandlungsvisite nennen. Diese Behandlungsvisite ist aber mit der Abnahme eines Hämatokritwertes verknüpft, womit also die Ärzte unter Ropeginterferon darauf reagieren können, um die Therapie anzupassen, und sich potenziell eben auch für die spätere Bewertungsvisite, bei der also Response gemessen wird, entsprechend vorzubereiten. Für HU machen Sie das nicht. In der PROUD-Studie haben Sie das selbstverständlich für beide gemacht; Sie wollen ja einen fairen Vergleich haben.

Dritter Punkt: In der PROUD-Studie sagen Sie – das entspricht allen Leitlinien, auch den hiesigen deutschen –, dass selbstverständlich bei allen, die das vertragen können, ASS zusätzlich als Therapie gegeben werden soll. Das führt dann auch zu einer Gabe von 97 Prozent, weil nur wenige das nicht vertragen haben. In der Verlängerungsstudie machen Sie dies nur für Ropeginterferon. Das führt dazu, dass Sie unter HU eine Begleitbehandlung mit Aspirin bei 2 Prozent der Patienten haben. Wie man das als „Best Available Therapy“ bezeichnen kann, erschließt sich mir nicht, ehrlich gesagt.

Sie haben also eine Studie durchgeführt, die gar nicht so geplant war, die erhebliche Selektionseffekte nicht nur durch das Design produziert, sondern auch in den entsprechenden Daten zeigt. Sie stellen einen unfairen Vergleich an, weil Sie die Durchführung der Studie gar nicht darauf ausrichten, gleichartige Bedingungen für Intervention und Kontrolle zu schaffen, was an Visiten, Kontrolle etc. liegt. Meine Frage ist: Wenn Sie schon die Verlängerungsstudie aufgesetzt haben, warum machen Sie keinen fairen Vergleich und führen nicht das fort, was Sie in der PROUD-Studie gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte? – Herr Banik oder Herr Klade? – Herr Klade, bitte. Es ist ja viel abzuarbeiten.

Herr Dr. Klade (AOP): Ich möchte gerne beginnen. Das waren jetzt einige Fragen und viele Statements. Ich möchte, bevor wir die einzelnen Fragen der Reihe nach beantworten und abarbeiten, einige allgemeine Bemerkungen zur Geschichte dieses Studienprogramms machen, auf das wir durchaus stolz zurückblicken und das wir, wie Sie wissen, auch weiterführen.

Es ist richtig, dass das Studienprogramm ursprünglich auf ein Jahr geplant war und dass die PROUD-PV-Studie einen Einjahresvergleich von Ropeginterferon gegen Hydroxyurea ist; das ist korrekt. Es ist auch korrekt, dass nach den ersten zwölf Monaten der Behandlung der Effekt nicht so war, wie man sich das bei der ursprünglichen Planung der Studie vorgestellt hat. Wir haben das während der Studie auch antizipiert. In dieser Zeit ist neue Literatur publiziert worden; insbesondere ist die Wirksamkeit einer Hydroxyurea-Therapie in zwei Publikationen neu beleuchtet worden, die 2015 von der Forschungsgruppe von Álvarez-Larrán publiziert wurden und die viel höhere Responseraten von Hydroxyurea gezeigt haben, als wir in der Planung angenommen haben. Das war dann der Zeitpunkt für uns, um zu reagieren und das Studienprogramm entsprechend zu ändern.

Ich gebe Ihnen recht, dass mit dem heutigen Wissensstand, mit der sogenannten Weisheit des Rückblicks, wenn Sie so möchten, man 2020 das Studienprogramm wahrscheinlich etwas anders geplant hätte. Man hätte wahrscheinlich die erste Vergleichsstudie länger angesetzt, weil das Interferon eben doch eine Therapie ist – das wussten wir schon 2012 –, die eine gewisse Zeit braucht, bis sie greift. Wir waren einfach zu optimistisch und haben angenommen, dass schon nach einem Jahr das Interferon der klare Sieger sein wird. Das ist nicht der Fall; aber das Interferon ist nach zwei Jahren und auch nach drei Jahren der klare Sieger, ebenso, wie wir aus der laufenden Studie wissen, nach vier und nach fünf Jahren. Deswegen führen wir diese Studie weiter.

Sie haben sehr weit ausgeführt und hier eine Menge an isolierten Details zur Durchführung der CONTINUATION-Studie gebracht. Ich kann Ihnen sagen, was unser Ansinnen bei der CONTINUATION-Studie war. Das Ansinnen war, so viele Patienten wie möglich in diese Studie zu überführen, weil wir auch wissen, dass, wenn unser N zu klein wird, die Attrition of Numbers zu groß wird, sodass wir keinen günstigen Vergleich mehr darstellen können. Das heißt, das war das, was wir versucht haben, nämlich so viele Patienten wie möglich weiterzuführen. Dass wir bei Ropeginterferon Ausschlusskriterien hatten, dass Patienten, die eben nicht von dieser Behandlung profitieren, nicht ein zweites und drittes Jahr behandelt werden, ist meines Erachtens für jeden Kliniker unmittelbar verständlich und zugänglich. – Dies vielleicht als kurze Antwort zu dem einen Punkt, den Sie hier eingebracht haben.

Zu Hydroxyurea möchte ich noch Folgendes sagen: Es ist richtig, wir konnten bei Hydroxyurea lediglich 76 Patienten dazu bringen, die Studie weiterzuführen. Das ist aber aus Patientensicht sehr verständlich. Denn was ist der Vorteil eines Hydroxyurea-Patienten in dieser Studie? Er hat eine Therapie, die er auch so bequem zugänglich hat. Es ist eine symptomatische Therapie ohne Aussicht auf Heilung. Er hat aber den administrativen Aufwand zahlreiche Studienvisiten über sich ergehen zu lassen. Das

war meines Erachtens der Hauptgrund, warum wir lediglich 76 Hydroxyurea-Patienten überführen konnten.

Ich widerspreche entschieden hinsichtlich der Aussage, wir hätten hier versucht, eine Selektion einzuführen. Selbstverständlich wollten wir keine Selektion einführen, weil wir den Vergleich durchführen wollten. Das heißt, wir haben danach getrachtet, so viele Patienten wie möglich zu überführen. Das ist im Interferon-Arm mit knapp 100 Patienten besser geglückt als im Hydroxyurea-Arm mit nur 76 Patienten. – Das wäre sozusagen mein Eingangsstatement mit ein, zwei Beantwortungen. Wenn ich darf, würde ich jetzt gern an Herrn Dr. Banik übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Herr Banik, bitte.

Herr Dr. Dr. Banik (AOP): Ich versuche einmal, aus den vielen Aspekten, die Herr Kaiser genannt hat, das herauszugreifen, was ich noch erinnere und wozu ich jetzt auch etwas konkret sagen kann.

Wir sind uns dessen bewusst, dass die CONTINUATION-PV-Studie aufgrund der Historie, wie Herr Klade es noch einmal dargestellt hat, ihre methodischen Probleme hat, die wir auch retrospektiv nicht ändern können. Nichtsdestotrotz ist es so, dass die Prozesse, die zum Fortführen der Studie geführt haben, bei den Patienten eben nicht im Sinne einer willentlichen Selektion gesteuert wurden, und dass wir einfach gucken müssen, welche Hinweise es aufgrund der Charakteristika der Patienten darauf gibt, dass da etwas Wesentliches vorgelegen hat.

Da haben Sie zum Beispiel den Hämatokrit genannt. Da kann ich jetzt die von Ihnen genannten Zahlen nicht verifizieren. Die Werte liegen in beiden Armen, also sowohl in der Gruppe, die fortgesetzt hat, als auch in der Gruppe, die nicht fortgesetzt hat, im Mittel unter 50 Prozent. Es gibt in dem HU-Arm zwischen den fortgesetzt habenden Patienten und denen, die nicht fortgesetzt haben, einen Unterschied von reichlich 3 Prozent im Hämatokrit. Da darf man sicherlich einfach die Frage stellen, ob diese 3 Prozent einen klinisch relevanten Unterschied darstellen.

Diese Unterschiede sind da; sie beruhen darauf, dass wir eben, wie geschildert, im HU-Arm leider Gottes eine Fortsetzungsrate haben, die bei unter 80 Prozent liegt. Das ist uns auch bewusst. Wir haben aber mit mehreren Analysen und nach bestem Wissen und Gewissen zu zeigen versucht, dass wir diese Unterschiede im Rahmen des Ausmaßes der dann später gezeigten Effekte und im Rahmen der Wertigkeit dieser Langzeitdaten für bewertbar und nicht für so gering halten, dass damit alles sozusagen im Nebel wäre. – So viel vielleicht dazu.

Ansonsten ist es eben so, was man auch sehen muss, dass natürlich nur diejenigen Patienten in die CONTINUATION-Studie übergehen konnten, die nicht vorher schon die PROUD-Studie abgebrochen hatten. Diese Raten waren eben auch schon unterschiedlich, und diese Patienten konnte man natürlich nicht zurückholen.

Außerdem Folgendes zu der Phase, die Sie auch richtig beschrieben haben: Ungeachtet dessen, dass die Patienten im HU-Arm überhaupt erst verspätet erfahren haben, dass die Studie fortgesetzt wird, und dann sukzessive übergegangen sind, ist es trotzdem so, dass wir nicht alle Details über die HU-Therapie in diesem Intervall erfahren konnten, aber es ja klar ist – das konnten wir auch zeigen –, dass diese Patienten weiterhin HU im Sinne der bestmöglichen Therapie erhalten haben. Uns liegen auf dieser Seite Mitteilungen zu Nebenwirkungen eben nur nicht im Rahmen von Studiennebenwirkungsmeldungen in diesem Intervall vor, weil das nicht dokumentiert wurde, weil die Patienten nicht in der Studie waren. Insofern kommt der HU-Arm durch dieses Prozedere für den Nebenwirkungsvergleich einfach zu gut weg. – Das darf man vielleicht dazu noch einmal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Banik. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, wir müssen nicht ganz lange über die Daten diskutieren. Die Daten habe ich selbstverständlich Ihren Unterlagen entnommen, die Sie im Stellungnahmeverfahren eingereicht haben; da finden sich die entsprechenden Informationen. Das, was Sie beschreiben, ist nahezu eine Standardabweichung beim Hämatokrit. Mit den Ausgeschlossenen liegen Sie gerade knapp darüber; Sie reden ja hier von einem Schwellenwert von 45 Prozent Hämatokrit. Das sind genau diejenigen, die ein viel geringeres Risiko aufweisen, eine entsprechende Non-Response und eine Phlebotomie zu haben. Da ist ein ganz großes Problem.

Auf den Punkt einer diagnostizierten Polycythaemie sind Sie nicht eingegangen. Das liegt vielleicht daran, dass Sie diese Daten in Ihren Unterlagen nicht gezeigt haben, also nicht aufbereitet haben, dies aber im Studienbericht sichtbar ist.

Ich habe immer noch nicht verstanden und auch die Antwort auf die entsprechende Frage nicht bekommen, warum Sie denn hier nicht eine gleichartige Behandlung durchgeführt haben. Ich verstehe nicht, warum Sie in der Vergleichsgruppe Aspirin nicht weiterhin für alle vorgeschrieben haben, so wie Sie das auch in der PROUD-Studie hatten; bei Ropoginterferon haben Sie das ja gemacht. Sie sehen das Resultat: 2 Prozent der Patienten bekommen Aspirin unter HU. Ich verstehe nicht, warum Sie nicht zwischendurch Möglichkeiten auch für die HU-Patienten eröffnen, um entsprechende Hämatokritwerte zu erheben, und ich verstehe nicht, wieso Sie denken, dass Sie Werte, die in der einen Gruppe mit Zwischenmessungen und entsprechenden Reaktionen zustande kommen, mit einer anderen Gruppe vergleichen wollen, in der so etwas nicht gemacht wird, sondern einfach alle drei Monate gemessen und das freigegeben wird. Sie haben das ja in der PROUD-Studie richtig gemacht. Ich verstehe es einfach nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Dr. Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Ich versuche das jetzt aufzuklären. – Die erste Frage betraf Hydroxyurea und Aspirin. Wir haben in der CONTINUATION-Studie ganz bewusst nicht Hydroxyurea vorgeschrieben, sondern BAT, Best Available Therapy nach der Einschätzung des behandelnden Arztes. Der Grund dafür liegt im Scientific Advice der EMA; denn die EMA meldete, als wir mit ihr das Design der PROUD-Studie diskutierten, Bedenken an, wie denn eine längere Exposition von Patienten unter Hydroxyurea zu bewerten wäre. Die EMA hat durchaus proaktiv auf das leukämogene Risiko von Hydroxyurea hingewiesen und war hier zögerlich, Patienten dieser Behandlung sehr lange auszusetzen. Das ist an sich ironisch, weil Hydroxyurea vor Beginn dieser Studie die einzig zugelassene Erstlinientherapie war. Das war der Grund, warum wir nicht zwingend Hydroxyurea vorgeschrieben haben, sondern eben die Best Available Therapy. Wenn die Best Available Therapy für den betreffenden Patienten Hydroxyurea ohne Aspirin darstellte, dann war das so nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. – Das ist noch einmal zur BAT zu sagen.

Die zweite Frage der Dosisanpassung ist meines Erachtens leicht verständlich. Die Dosisanpassungen erfolgen im Wesentlichen im ersten halben Jahr der PROUD-Studie. Hier wird das Ropoginterferon titriert. Das ist ein langer Titrationsprozess, der sich auf etwa sechs Monate erstreckt. Die Titration des Hydroxyureas geschieht sehr viel schneller. Es wird laut der SmPC verabreicht. Ich habe jetzt den genauen Wert nicht im Kopf; es ist aber nach wenigen Wochen auf der Effective Dose von etwa 1 mg oder etwas über 1 mg, und diese Dosis wird beibehalten. Es ist daher auch nicht notwendig, diese Dosis in der CONTINUATION-Studie zu erhöhen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Erklärung. Das hilft natürlich nicht weiter, weil das, was Sie gerade beschrieben haben, das Dilemma ja noch viel mehr verdeutlicht. Wenn Sie sagen, dass auch unter Ropeginterferon zwar nicht so schnell wie unter HU, aber eben doch innerhalb der ersten sechs Monate die Titration gelungen ist, dann frage ich mich, warum Sie unter Ropeginterferon trotzdem in Ihrer Verlängerungsstudie alle zwei Wochen Titrationsschritte beschreiben, verbunden mit entsprechender Laborentnahme – das ist ja Teil Ihres Studienprotokolls – und mit einer entsprechenden Reaktionsmöglichkeit. Das ist doch dann Quatsch. Dann hätten Sie doch auch unter Ropeginterferon einfach nur alle drei Monate Assessmentvisiten haben müssen; damit wäre das Problem ja viel kleiner gewesen. Das, was Sie gemacht haben, ist etwas anderes. Sie haben das Gegenteil von dem gemacht, was Sie gerade als sinnvoll beschrieben haben: Sie haben nämlich auch unter Ropeginterferon alle zwei Wochen Blutentnahmen vorgenommen.

Herr Dr. Klade (AOP): Ganz kurze Antwort auf diese Frage: Es ist ein ganz einfacher und klarer Grund, warum es unter Ropeginterferon zweiwöchige Behandlungsvisiten gab: Das Ropeginterferon wurde zu diesem Zeitpunkt subkutan durch den Arzt verabreicht und nicht vom Patienten selbst. Wir haben in der Pen-PV-Studie die Visibility demonstriert, dass die Patienten das selbst tun können, und als diese Ergebnisse vorlagen, haben wir mittels eines Amendments auch das Visitenschema in der CONTINUATION-Studie für das Ropeginterferon angepasst. Ab diesem Zeitpunkt konnten dann die Ropeginterferon-Patienten ihr Interferon selbst applizieren und mussten auch nur noch alle drei Monate zur Visite erscheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Mir ist neu, dass man die Gabe eines Medikaments durch einen Arzt zwingend mit Laboruntersuchungen verbinden muss. Das ist doch das Problem, das Sie in dieser Studie haben. Auch das, was Sie gerade gesagt haben, begründet das doch überhaupt nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (AOP): Wir meinen durchaus, dass es das begründet, weil es hier um die Prüfung eines neuen Arzneimittels geht und wir sicherstellen mussten, dass der Hämatokrit weiterhin kontrolliert ist. Das kann man eben nur durch eine Hämatokritmessung erreichen. Bei HU war man sich dessen eben sicherer. Natürlich ist das eine Imbalance, die Sie aufzeigen; aber deshalb kann ja der Hämatokritwert nicht beeinflusst werden. Aber wir können damit verhindern, dass es zu thromboembolischen Ereignissen kommt, ohne dass man bezüglich der Dosis reagiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich glaube, wir drehen uns hier im Kreise. – Ich habe noch eine Frage. Sie führten eben aus, dass die EMA im Vergleichsarm hinsichtlich der Langzeitanwendung von Hydroxyurea gewisse Bedenken gehabt oder bestimmte Limitationen geäußert habe. Daran anschließend kommt für mich der Sprung: Sie begründen dann damit die zweckmäßige Vergleichstherapie oder den Vergleichsarm, eben Therapie nach Maßgabe des Arztes – ich umschreibe es jetzt einmal in einer falschen technischen Beschreibung –, und sagen, es äußere sich aber dann darin, dass zwar die Masse der Patienten trotzdem Hydrox bekommen habe, aber nur 3 Prozent Aspirin. Nur habe ich jetzt nicht verstanden, wieso die Gefahr von Hydrox dadurch minimiert werden kann, wenn sie denn von der Zulassungsbehörde adressiert worden ist, dass man hier bei der vom Arzt gewählten Therapieoption auf das ASS verzichtet. Habe ich das richtig verstanden, habe ich das falsch verstanden, war

das eine Pirouette, habe ich Plätzchen gekaut? Ich weiß es nicht. Aber das war, glaube ich, das Erklärungsmuster, das eben dargelegt wurde, und das ist für mich – jedenfalls, wenn es so geäußert wurde – unbefriedigend. – Ja, Herr Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Ich denke, die Ausführungen sind vollkommen korrekt. Es ist richtig, dass 98 Prozent der Patienten tatsächlich weiter Hydroxyurea bekommen haben. Leider hat sich aber in den Daten schon bestätigt, dass die EMA und auch wir durchaus berechtigte Bedenken hatten; denn es sind nach etwa 18 Monaten zwei akute Leukämien aufgetreten, also erst in dem Zeitraum der CONTINUATION-PV-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber ich halte fest: 98 Prozent haben trotz dieser geäußerten Bedenken Hydroxyurea bekommen. Wir haben aber die Imbalance, die Herr Kaiser beschrieben hat: Im Komparator-Arm haben wir faktisch 100 Prozent Patienten, die add-on ASS hatten, und im Hydroxyurea-Arm gab es, wenn ich das richtig gesehen habe, etwa 2 oder 3 Prozent, die es bekommen haben. Dies sage ich einfach nur, damit die Ableitung eben auch für das Protokoll hier klar festgestellt ist. – Jetzt haben wir eine ganze Reihe von Fragen. – Bitte schön, Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Ich möchte noch einen Punkt zu der Frage vorher ansprechen, die sich darauf bezog, dass wir im BAT-Arm versus Interferon-Arm ein so unterschiedliches Follow-up gemacht haben. Herr Klade hat schon angedeutet, dass die Patienten gekommen sind, weil ihnen die Substanz verabreicht werden musste. Es wurde die Meinung geäußert, dass wir dadurch den Hämatokrit leichter beeinflussen konnten. Aber wie uns das Studienassessment zeigt, galten Patienten nur dann als Responder, wenn sie in den letzten drei Monaten keinen erhöhten Hämatokrit hatten. Hätte man hier also einen Aderlass gemacht, dann hätte sich das in der Aderlassfrequenz niedergeschlagen, und dadurch wäre der Patient nicht mehr als Responder gewertet worden. Das müsste man berücksichtigen.

Insofern hatte dieses unterschiedliche Schedule des Follow-ups eben aufgrund der unterschiedlichen Medikamente – das eine war oral, das andere war subkutan zu applizieren – einerseits keinen Einfluss auf die Efficacy. Andererseits war es vom Safety-Aspekt her so, dass die Patienten hier natürlich mehr Nebenwirkungen reporten könnten, weil sie im Interferon-Arm im Vergleich zum HU-Arm öfter gesehen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Da habe ich aber wirklich noch einmal eine ganz platte Frage. Wenn Sie sagen oder die DGHO in ihrer Stellungnahme sagt – wir kommen gleich noch zu den Fachexperten –, das Haupttherapieziel sei die Reduktion des Risikos für thromboembolische Ereignisse, aber dann im Studienarm in regelmäßigen Abständen Hämatokrit als möglicher Indikator für das Bestehen oder für die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen bestimmt und entsprechend in der Therapie durch Anpassung darauf reagiert wird, dies im Vergleichsarm jedoch nicht gemacht wird, dann ist für mich die Frage, die Herr Kaiser ein bisschen vornehmer gestellt hat, aber die ich ganz platt stelle: Ist es noch ein fairer Vergleich, wenn ich sage, okay, wir lassen jetzt zwei Arme nebeneinanderlaufen, wobei ich bei dem einen permanent nachjustiere – natürlich, um den Patienten vor Schaden zu bewahren, natürlich, um die Therapie zu optimieren –, ich es im anderen Arm aber einfach so durchlaufen lasse und sage, alle drei Monate gucke ich mir mal an, was passiert, und zwischenzeitlich thromboembolische Ereignisse auftreten, aus denen ich dann am Ende möglicherweise einen beträchtlichen Zusatznutzen ableite, der aber vielleicht auch daraus resultieren könnte, dass ich im Komparator-Arm die Therapie eben permanent anpassen konnte? Das ist für mich durchaus eine Fragestellung, auf die man nachher auch mit den Fachexperten noch einmal vertieft zu sprechen kommen müsste. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Grell.

Herr Kuhn: Vielleicht kann ich da gleich noch ansetzen. Ich habe das vorhin genauso wenig verstanden wie Herr Professor Hecken. Sie haben als Grund für das Absetzen von ASS bei 96 Prozent oder 95 Prozent der Patienten angeführt, dass die EMA Bedenken wegen der Leukämogenität von HU hat. Das habe ich nicht verstanden. Man muss ja auch beachten, dass ASS eine nachgewiesene Wirksamkeit zur Reduktion arteriothrombotischer Ereignisse hat, auch das in dem Kontext, den Herr Hecken gerade angesprochen hat. Vielleicht können Sie mir noch einmal sagen, wie Sie sich erklären, dass bei 95 Prozent der Patienten das nachgewiesenermaßen gegen Thrombosen und arteriothrombotische Ereignisse wirksame ASS in der Follow-up-Studie oder in der CONTINUATION-Studie abgesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wer sich zuerst bewegt, muss antworten. Herr Klade. – Herr Wörmann, Sie haben auch gezuckt. – Zuerst Herr Klade, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Klade (AOP): Es gibt zwei Missverständnisse. Das Erste ist: Thromboembolische Events waren und sind kein Efficacy-Endpunkt in unserem Studienprogramm, und dies aus verschiedenen Gründen, die auch lange mit der EMA diskutiert wurden. Thromboembolische Events sind uns lediglich durch die Safety-Daten zugänglich. Das heißt, in die Efficacy-Analyse geht das überhaupt nicht ein. Die Efficacy-Analyse ist, wie Herr Dr. Krejcy gesagt hat, komplettes hämatologisches Ansprechen, Normalisierung der drei wesentlichen Blutzellwerte bei gleichzeitiger Abwesenheit von Aderlass in den vorangegangenen drei Monaten. In diesem Assessment spielt das Schedule keine Rolle, das wir bei Bias in die eine oder in die andere Richtung eingeführt hätten.

Zum Zweiten, zu Ihrer Frage bezüglich des ASS, des Aspirins: Wir sind uns alle drei im Moment nicht schlüssig über Ihr Statement, dass 95 Prozent ASS abgesetzt hätten. Wir müssen das verifizieren; nach meiner Erinnerung ist das nicht so, sondern ist ASS allen Patienten zum überwiegenden Teil gegeben worden. Wir werden das überprüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, vielleicht können Sie noch einmal zu Ihrer Stellungnahme kommen. Sie schreiben da nicht, was Endpunkte sind, sondern Sie sagen: Haupttherapieziele sind Reduktion des Risikos für Thromboembolien, Kontrolle klinischer Symptome, Aufschub bzw. Vermeidung späterer Komplikationen etc. pp., jetzt einmal jenseits der Frage, wo dieser Endpunkt am Ende anzusiedeln ist. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Endpunkte sind genau so, wie Sie es gerade zitiert haben. Das größte Risiko sind zunächst thromboembolische Ereignisse. Wir müssen uns aber auch darüber im Klaren sein, dass die PV-Patienten inzwischen erfreulicherweise lange leben. Das heißt, wir brauchen eigentlich ohnehin Studien, die deutlich länger laufen. Insofern ist die Grundkonzeption der CONTINUATION-Studie auch sinnvoll, dass man sich nicht auf zwölf Monate konzentriert. Meines Erachtens hatten wir auch in der Stellungnahme sehr deutlich gemacht, dass wir auch hier nicht der Überzeugung sind, dass Laborwerte allein der geeignete Endpunkt sind, sondern es sind klinische Endpunkte.

Nun bleiben trotzdem die beiden anderen Punkte, grundsätzlich Symptomatik vom Patienten, Nachtschweiß, Pruritus; er wird durch ASS sicherlich nicht beeinflusst. Das Risiko, dass die Krankheit in eine Myelofibrose übergeht, wird damit auch nicht beeinflusst. Also, von unserer Seite aus: Wir können es nicht schönreden, uns wundern die Zahlen jedenfalls.

Wir haben gerade im leisen Kontakt zwischen uns gesagt: Ich glaube, wir kennen keinen von unseren Patienten, der nicht ASS oder ein anderes Antikoagulans bekommt; wir kennen das einfach nicht. Wenn das jetzt so wäre, dann hätten wir ein Problem; aber ich glaube, das muss man nachgucken. Herr Griebhammer hat mir gerade zugemurmelt, ja, er hat auch ein paar Patienten, die kein ASS kriegen;

aber sie bekommen dann Globitocrel, weil sie ASS nicht vertragen oder ein Blutungsproblem hatten. Aber dass wir bei dieser Gruppe von Patienten, die wir natürlich als Risikopatienten für TE sehen, für thromboembolische Ereignisse, keine Antikoagulation machen, kennen wir eigentlich nicht. Deswegen ist, glaube ich, die kritische Frage, ob das wirklich so war. Es ist so, wie es ist, wenn das so ist.

Eine kurze Erweiterung müssen wir vielleicht trotzdem äußern, damit es nicht zu sehr zu einem AOP-Bashing ausartet. Wir als Kliniker haben schon eine Schwäche für diese Studie. Die Schwäche in der Studie kommt daher, so glaube ich, dass wir seit Jahrzehnten Interferon als Problem bei der Polycythaemia Vera haben, nicht weil es nicht wirkt, sondern weil wir es formal nicht haben. Insofern haben wir zunächst einmal schon eine Schwäche dafür, dass jemand eine randomisierte Studie macht, das international aufzieht und – das ist der zweite Punkt – antizyklisch ist. Sie haben wahrscheinlich mitbekommen, dass die beiden größten Interferon-Hersteller weltweit, Roche und MSD, im letzten Jahr angekündigt haben, sich aus diesem Markt zurückzuziehen. Das liegt daran, weil sie es für Hepatitis C nicht mehr verkaufen und Melanom und Nierenzellkarzinom nicht mehr damit behandeln. Das heißt, wir haben als zweite Schwäche, daran interessiert zu sein, dass solche Präparate weiterentwickelt werden.

Wir können die Studie überhaupt nicht schönreden, all die Schwachstellen sind uns völlig klar. Trotzdem haben wir eine gewisse Schwäche dafür, dass ein Präparat, die wir bisher als gleichwertig mit Chemotherapie klassifiziert haben, auch weiter klinisch erforscht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Nur, damit das auch klar ist: Ich habe bislang nicht den Eindruck, dass hier irgendjemand gebasht wird. Ich schreibe diesen Ausdruck auch Ihrer Vertrautheit mit diesem Gremium zu. Herr Kaiser hat kritische Fragen gestellt, und sie darf man stellen. Sie sagen ja selber: Schönreden ist etwas anderes. Dass der Versuch unternommen wurde, sehen wir alle. Die Frage lautet: Ist dieser Versuch ein tauglicher, oder muss man da eben möglicherweise noch etwas nachlegen? Methodische Fragen muss man stellen können, auch wenn die Fachgesellschaften Sympathie für den Unternehmer haben, weil er sich des Interferons annimmt, das andere spätestens jetzt nach Hepatitis C nicht mehr so auf der Rolle haben. – Herr Kaiser, nur noch einmal zu den 5 Prozent ASS, damit wir da Klarheit haben. Dann würde ich weitermachen.

Herr Dr. Kaiser: Das ist eine Auflistung, die im Studienbericht enthalten ist und die Sie selber auch in Modul 4 beschreiben, wo Sie sagen, dass nur zwei Patienten, 2,6 Prozent der dann fortgeführten, ASS bekommen haben. Die entsprechende Aufstellung im Studienbericht zu der PROUD-Studie spricht in beiden Gruppen, eben auch basierend auf der Vorgabe, die Sie in der Studie gemacht haben, von etwa 98 Prozent, eben all diejenigen, die ASS vertragen haben. Wie gesagt, der Unterschied entsteht auch dadurch. Ihn hätten Sie einfach heilen können – darauf zielten ja immer meine Fragen –, indem Sie das, was Sie für Ropoginterferon vorgegeben haben – alle, die das vertragen können, sollen mit ASS behandelt werden –, genau in gleicher Weise für HU gemacht hätten. Diese Studie ist in vielen Ländern durchgeführt worden, hinsichtlich derer man sich fragen muss, wie dort der Versorgungsstandard ist. Wenn man sich dann überlegt, wie man die Studie interpretiert, dann muss man vielleicht für bestimmte Dinge sorgen. Das ist eben der Punkt, den Sie hier leider unterlassen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Müller und dann Frau Grell.

Frau Dr. Müller: Ich verlasse jetzt einmal die Diskussion zur Studie und zur Frage, wie viele Patienten im HU-Vergleichsarm in der Extensionsstudie tatsächlich mit ASS behandelt wurden. Ich denke, das wird zu klären sein.

Ich habe eine Frage an die DGHO, und zwar jetzt einmal mehr in folgende Richtung: Für welche Patienten brauchen Sie Roppeginterferon? In der Firstline empfehlen Sie es als gleichwertig mit Hydroxyurea, in der Secondline auch mit Ruxolitinib und Busulfan, was eine Sonderstellung hat. Für welche Patienten brauchen Sie es, und wie sehen Sie das mutagene und auch das teratogene Risiko – das wurde hier auch angesprochen –, also von Zweittumoren bzw. bei der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter? Letzte Frage: Wie viele Frauen oder wie viele Patientinnen betrifft das angesichts der Tatsache, dass das mittlere Erkrankungsalter mit über 60 Jahren recht hoch liegt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann. Oder Herr Professor Grießhammer? – Dann antworten Sie bitte.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich arbeite seit 30 Jahren mit PV-Patienten und darf jetzt vielleicht auf Ihre Frage antworten. Es ist bei uns so, dass wir bereits vor 20, 25 Jahren eine Studie mit dem konventionellen Interferon gemacht haben und eigentlich dieselben Probleme wie die Firma AOP hatten, dass die Studie irgendwann verwässert wurde und einfach nicht stringent durchgeführt werden konnte. Das liegt einfach daran, dass sich in dem HU-Arm, wenn Sie es mit HU vergleichen, eine gewisse Unschärfe etabliert. Aber nichtsdestotrotz war unsere Beobachtung seit 30 Jahren eigentlich immer, dass die Interferone wirksam sind, vor allem bei der PV, und dass etwa 40 Prozent der Patienten damit langfristig wirklich gut laufen. Um Ihre Frage zu beantworten: Deswegen hatten wir in die Leitlinien hineingeschrieben, auch lange vor der Zulassung, dass wir bei PV-Patienten, vor allem jüngeren Patienten damals, der Meinung sind, dass es eigentlich dem HU gleichwertig und in vielen Situationen überlegen ist.

Der Anteil der jungen Patienten steigt zunehmend, weil wir durch die molekulare Frühdiagnostik mit der Bestimmung der JAK-Mutation schlichtweg die Patienten etwa zehn bis 15 Jahre früher diagnostizieren als noch vor zehn Jahren, als diese Mutation in der Diagnostik noch nicht verfügbar war. Das führt zu Folgendem, um Ihnen ein Beispiel zu geben: Wir haben in meiner Uniklinik etwa 300 PV-Patienten, weil wir eben darauf spezialisiert sind, und davon sind etwa 100 unter 45 Jahren. Diese Patienten eignen sich aus Sicht der MPN-Studiengruppe, der ich angehören darf, hervorragend für das Interferon, insbesondere die Frauen – der Anteil liegt bei etwa 50 Prozent –, weil solche Dinge wie Schwangerschaft anstehen. In der Schwangerschaft ist es eigentlich nur mit Interferon möglich, sozusagen diese Phase zu überwinden; da haben wir auch keine Alternative.

Es ist so, wie Herr Wörmann schon skizziert hat: Wir arbeiten schon länger mit den Interferonen. Die konventionellen waren nicht so gut, dann kamen das Pegasys und das PegIntron. Die Firmen haben einfach kein Interesse mehr, und insofern waren wir sehr dankbar, dass AOP sich da engagiert – nicht deshalb, weil wir mit AOP so verbunden sind, sondern weil wir mit den Patienten verbunden sind. Wir wissen eben – das ist der Punkt –, dass 40 Prozent der PV-Patienten, die behandelt werden, langfristig mit den Interferonen exzellent laufen, egal, was Sie da nehmen. „Exzellent laufen“ heißt eben, dass sie über zehn, 20 Jahre stabil eingestellt sind, ohne dass man irgendwie nachjustieren muss. Man kann zum Teil die Medikation absetzen. Das sehen wir mit Hydroxyurea nicht; das gibt es einfach nicht. Da passiert genau das, was Herr Kaiser richtigerweise angemerkt hat, dass bei den HU-Patienten so ein Schlendrian kommt, dann wird die Dosis reduziert, dann kommt die aus der Range, und das passiert einfach mit den Interferonen nicht.

Deswegen haben wir die Interferone in den Leitlinien als gleichwertig aufgenommen. Wir sind sogar der Meinung, dass es für manche Patienten eigentlich sogar besser ist, gerade für die jüngeren, die lange laufen. Da gibt es eben nur das Interferon; da haben wir nichts anderes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grießhammer. – Okay, Frau Müller, oder Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Sagen Sie vielleicht noch etwas zu den Zweittumoren? Darauf sind Sie in der Stellungnahme auch eingegangen, das andere Thema neben der Teratogenität.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Die Problematik der Zweittumoren ist wirklich ein heftiges Thema. Wir wissen, dass die Polycythaemia Vera ohnehin eine Neigung zu Zweitkarzinomen hat; etwa 10 Prozent bekommen Zweitkarzinome, Mammakarzinome, Lymphome. Insofern ist das schon besorgniserregend. Wir sehen, dass mit Hydroxyurea eindeutig vermehrt Hautkarzinome auftreten – das ist das große Probleme bei Hydroxyurea –, vor allem eben Basaliome, lokale Plattenepithelkarzinome bei Sonnenexposition. Dieses Problem hatten wir bei dem Interferon definitiv nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grießhammer. – Okay, Frau Müller. – Dann Herr Wörmann ergänzend und dann noch einmal Herr Krejcy.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zu Hydroxyurea und Sekundärmaglinomen. Das ist ein schwieriges, riesiges Thema. Sie wissen möglicherweise, dass die zweite große Indikation die Sichelzellerkrankung ist. Patienten, die eine Sichelzellerkrankung haben, erleben unter einer niedrigen Dosis von Hydroxyurea deutlich weniger Sichelzellerkrisen. Die schwierigste Studie der letzten 15 Jahren ist in Afrika durchgeführt worden, das war eine Studie mit Babys. Da hat man Sichelzell-Babys ab dem sechsten Monat niedrige Dosen Hydroxyurea in der Hoffnung gegeben, dass sie keine frühzeitigen zerebralen Symptome haben; sie haben bisher keine erhöhte Sekundärneoplasierate. Das heißt, es ist möglicherweise auch ein Thema speziell bei diesen Krankheiten mit sekundären Neoplasien und eine Dosisfrage, wobei die Dosis hier relativ hoch ist; insofern liegt es in dem Bereich, da es Sekundärneoplasien bewirkt. Wir würden aber nicht automatisch sagen, dass Hydroxyurea in jedem Falle in jeder Dosierung Sekundärneoplasien erhöht.

Frau Dr. Müller: Bei jeder Bevölkerungsgruppe ist wahrscheinlich auch die Haut anders empfindlich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Möglicherweise auch, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt nochmals Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Ich bin jetzt noch einmal der Frage bezüglich des Aspirins nachgegangen. Uns liegen jetzt hier zwar nicht alle Tabellen vor, aber im Studienreport der Dreijahresdaten ist klar festgestellt, dass von den 171 Patienten, also von beiden Gruppen zusammen, sowohl die Interferon-Gruppe als auch die Best-Available-Therapy-Gruppe, 94 Prozent der Patienten antithrombotische Therapien oder Plättchenaggregationsinhibitoren bekommen haben. Das ist das, was auch Herr Professor Wörmann vorhin schon angesprochen hat, dass also hier nicht unbedingt Aspirin, sondern eine andere Therapie gegeben wurde, um eben das thrombotische Risiko zu senken. Wie gesagt, 94 Prozent aller Patienten in der CONTINUATION-Studie bekamen eine antithrombotische oder die Plättchenaggregation hemmende Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, diesen Widerspruch müssen Sie dann auflösen, denn sowohl in Modul 4 als auch an anderer Stelle im Studienbericht haben Sie eine vollständige Aufstellung der Zusatztherapien zu HU vorgenommen, und da finden sich diese Angaben nicht, sondern 2 Prozent ASS. Ob es dann im Verlauf der drei Jahre dazu gekommen ist, ist ja dann erst einmal unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann müssten Sie das aber noch mal nachschauen und gegebenenfalls noch nachreichen, weil das schon eine der – –

Herr Dr. Kaiser: Potenziell kann das auch einfach bedeuten, dass irgendwann einmal im Verlauf dieser drei Jahre eine Therapie gegeben wurde. Das ist ja die Frage der Auswertung. Was Sie im Modul 4 beim Übergang beschrieben haben, ist: 2 Prozent der Patienten hatten nur ASS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe heute Morgen auch eine genommen. Okay. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe auch noch zwei Fragen. Die erste ist: Wie stehen Sie als pharmazeutischer Hersteller zur Anwendung in der Schwangerschaft? In Ihrer Fachinformation schreiben Sie, dass es nicht empfohlen wird. Reproduktionstoxizität ist beim Interferon seit langen Jahren bekannt.

Das Zweite ist. Sie hatten zu Recht ausgeführt, dass es im Hydroxyurea-Arm zwei akute Leukämien gab. Das ist ja das, was uns als Mediziner beunruhigt. Aber die EMA hat Ihnen den Orphan-Drug-Status trotzdem entzogen, weil Sie hier keine Daten geliefert haben, die ausreichend sicher zeigen, dass das zutrifft, was wir als Mediziner hoffen, nämlich dass die Interferone tatsächlich in der Langzeitverträglichkeit besser sind. Insofern verstehe ich jetzt Ihre Ausführung zum Advice nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ja, bitte schön, Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Das waren jetzt mehrere Fragen. Ich darf vielleicht zuerst einmal auf die Reproduktionstoxizitätsstudien zurückkommen. Wir haben keine zusätzlichen Studien gemacht; sie wurden auch von der EMA nicht verlangt.

Bezüglich der Schwangerschaft möchte ich im Weiteren an die Kliniker weitergeben. Wir als Firma können natürlich die Substanz nicht in der Schwangerschaft empfehlen. Es ist nicht in den Kontraindikationen gelistet. Es ist allerdings auch in der SmPC drin, dass es nicht empfohlen wird. Aber, wie gesagt, den klinischen Kommentar werden wir dann nachher noch hören, weil ein Interferon die einzige Substanz ist, die derzeit überhaupt in der Schwangerschaft angewendet werden kann, wenn es wirklich einer Therapie bedarf.

Zu Ihrer dritten Frage bezüglich des Orphan-Drug-Status: Wir haben aus strategischen Gründen den Orphan-Drug-Status zurückgezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kliniker, Schwangerschaft und dann Frau Grell Nachfrage zum Orphan.

Herr Prof. Dr. Griebhammer (DGHO): Zur Schwangerschaft wird sich sicherlich keine Firma äußern, das ist völlig klar. Man muss ja sehen, dass das eine absolute Nischenindikation ist. Aber der Punkt ist eben, dass diese Frauen in der Schwangerschaft das Problem haben – wir würden nur solche behandeln, die vorher Thrombosen hatten –, dass sie dann quasi gar kein Medikament hätten, um den Hämatokrit zu kontrollieren, und das in einer Situation, bei einer Schwangerschaft, in der auch normalerweise das Thromboserisiko um das Zehnfache erhöht ist.

Wir sind jetzt gerade am Sammeln von Daten über die Sicherheit von Interferon, insbesondere zum pegylierten Interferon. Aber da muss man ganz klar sagen, dass wir jetzt weltweit nur 100 Schwangerschaften mit pegyliertem Interferon gesammelt haben. Da kann man natürlich überhaupt nichts über Sicherheit sagen. Aber so ist das nun einmal bei seltenen Erkrankungen: Da kommt man sehr schnell auf den Punkt, an dem man dann von Erfahrung redet. Der Punkt ist eben ganz klar, dass solche Patientinnen, die vorher schon schwere Thrombosen hatten, Pfortaderthrombosen oder schwere arterielle Thrombosen, während der Schwangerschaft eine Kontrolle brauchen, und da bleibt quasi nur das pegylierte Interferon übrig. Ich habe in den 30 Schwangerschaften, die ich bisher betreut habe, überhaupt keine Probleme gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grießhammer. – Nachfrage Frau Grell zum Orphan-Status.

Frau Dr. Grell: Im öffentlichen Bewertungsbericht zum Orphan steht, dass er Ihnen entzogen wurde, nicht dass Sie Antrag gestellt haben, dass Sie ihn zurückgezogen haben. Dann lese ich den wohl nicht richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Ich kann jetzt diese Quelle, die Sie genannt haben, nicht verifizieren. Ich war aber in dem Prozess persönlich involviert und kann bestätigen, was Herr Dr. Krejcy gesagt hat: Der Orphan-Drug-Status wurde uns nicht entzogen, sondern die Substanz war Orphan-designated, und wir haben nach der Zulassung aus strategischen Gründen diesen Antrag zurückgezogen und haben somit auch keinen Orphan-Drug-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe eine Frage zur Erhebung der Symptome, die Sie teilweise in dem Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ verwendet haben. Ich habe das so verstanden, dass Sie sie anhand der MedDRA-Bibliothek erhoben haben. Mir ist aber nicht klar geworden, ob das post hoc oder präspezifiziert erfolgt ist, ob das im Rahmen der Nebenwirkungserhebungen oder aus den Krankenakten erfolgt ist, ebenso, wie sie zu Nebenwirkungen abgegrenzt wurden.

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

Herr Dr. Dr. Banik (AOP): Ja, das ist ein umfangreicher Katalog. Die Erfassung dieser Symptome und Anzeichen, die zu diesem einen kombinierten Endpunkt beigetragen haben, erfolgte anhand einer Liste von Preferred Terms, die auf eine Publikation zurückgehen, die wir auch genannt haben. Die Erfassung der Endpunkte erfolgte im Rahmen des Arzt-Patienten-Kontakts in der Studie im Rahmen der Nebenwirkungserfassung, wenn Sie so wollen, und war von Anfang an geplant.

Geändert wurde zwischen der PROUD-PV, also in den ersten zwölf Monaten, und der CONTINUATION-PV, dass auch Verbesserungen in die Bewertung eingingen. In den Daten, die wir dann für die kombinierten Endpunkt im Dossier dargestellt haben, wurde retrospektiv das Kriterium auf alle Daten angewendet. Das heißt, in die Auswertung sind sowohl Verschlechterungen als auch Verbesserungen eingegangen. Die Preferred Terms, die dazu herangezogen wurden, sind diejenigen, die genau für krankheitsbezogene Zeichen und Symptome vordefiniert waren und deshalb angewendet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Banik. – Reicht das, Herr Kuhn? – Ja. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ein kurzer Kommentar dazu; aber ich habe auch noch zwei konkrete Fragen. Bedeutet „in Kenntnis der Daten“, dass da post hoc noch etwas an dieser Erfassung geändert worden ist? Der statistische Analyseplan für die CONTINUATION-Studie ist ja auch erst finalisiert worden, als die Daten für die PROUD-Studie schon feststanden und ausgewertet worden waren, also nicht vorab und in Unkenntnis der Daten, sondern als man die PROUD-Daten schon kannte.

Ich habe noch zwei konkrete Fragen. Die erste Frage ist: Warum sind die Daten zu dem Vergleichsarm, wenn sie doch aus Ihrer Sicht so wichtig sind, in der Fachinformation nicht enthalten? Die Informationen zur CONTINUATION-Studie beziehen sich in der Fachinformation allein auf Ropeginterferon. Vielleicht folgt das der Diskussion der Onkologie-Arbeitsgruppe bei der EMA, die ja beschreibt, dass – das ist jetzt wörtlich von der Onkologie-Arbeitsgruppe – aufgrund des Selektions-Bias und diverser Post-hoc-Definitionen hier eine Nichtunterlegenheit auch auf lange Sicht eigentlich mit den CONTINUATION-Daten noch nicht nachgewiesen ist. Die sprechen auch noch nicht mal von Überlegenheit, sondern sogar von Nichtunterlegenheit; denn das war ja das Problem der PROUD-Studie, dass da auch die Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen worden ist. Meine erste konkrete Frage: Geht das darauf zurück, dass Sie die Daten für die Fachinformation nicht für wichtig hielten, oder war das eine Eingabe der EMA, dass die so nicht auftauchen sollen?

Die zweite Frage ist: Wir haben am Anfang sehr viel über die CONTINUATION-Studie geredet. Wir haben in der Dossierbewertung eine inhaltliche Unvollständigkeit für die PROUD-Studie festgestellt, weil Sie teilweise Daten nicht ausgewertet haben. Außerdem haben Sie in den Stellungnahmeverfahren diese inhaltliche Unvollständigkeit nicht aufgelöst. Warum?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (AOP): Ich fange am Ende an. Die Unvollständigkeit bezieht sich auf die Subgruppenanalysen der PROUD-PV, die Sie vermisst haben und zu Recht vermisst haben, weil wir nach wie vor der Meinung sind, wie wir dargelegt haben, dass die Langzeitdaten hier erfolgreich sind und den eigentlichen Wert der Therapie darstellen und insofern die punktuelle Bewertung nach zwölf Monaten nicht sinnvoll ist. Da sahen wir uns auch durch das Beratungsergebnis des G-BA unterstützt, der gesagt hat, speziell Langzeitdaten seien hier relevant. Deshalb haben wir diese Analysen jetzt im Stellungnahmeverfahren auch nicht mehr angestellt und nachgereicht, bis auf die Subgruppenanalysen, die im Studienbericht sowieso enthalten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erste Frage. – Bitte, Herr Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Noch zum ersten Teil der Frage: Im EPAR ist noch einmal unterstrichen, wie wichtig die Langzeitdaten sind, die Dreijahresdaten, und die EMA hat die Dreijahresdaten auch begutachtet und gesehen, dass wirklich diese Therapie Interferon nur nach diesen Daten beurteilt werden kann, weil Interferon eine Langzeittherapie ist. Dazu, warum dann in der SmPC nur unsere Daten enthalten sind, kann ich keine Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das muss man so zur Kenntnis nehmen. Aber vielleicht zu Ihrem ersten Teil: Ja, die EMA stellt im EPAR fest, dass für eine Bewertung von Ropeginterferon wichtig ist, dass man es eigentlich länger beobachten muss. Sie stellen aber nicht fest, dass man hieraus den Nachweis einer Überlegenheit – denn das ist ja Ihre Schlussfolgerung, die Sie ziehen, und über die reden wir heute so zentral – ableiten könnte. Ich habe gerade zitiert, was die Arbeitsgruppe beschrieben hat, dass man aufgrund des Selektions-Bias, den wir ja mehrfach diskutiert haben und der in der Studie angelegt war,

eben noch nicht einmal den Nachweis einer Nichtunterlegenheit über die Langzeitdaten durch die CONTINUATION-Studie sehen kann. Die EMA beschreibt, dass sich noch eine Veränderung in der Response unter Ropeginterferon bei einer längeren Beobachtung zeigt; das ist völlig richtig. Das ist aber nicht Gegenstand der hiesigen Betrachtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Wir gehen mit Ihren methodischen Ausführungen weitgehend konform. Nicht konform gehe ich hinsichtlich der Aussage, dass es einen Selektions-Bias tatsächlich gibt. Wir haben aus unserer Sicht alle denkbaren Analysen gemacht – das ist auch in der Stellungnahme ausführlich dargelegt –, um die Daten abzuklopfen, um zu verifizieren, ob es einen Selektions-Bias gibt oder nicht. Wir haben keinen wesentlichen Selektions-Bias gefunden. Wir haben aber auch nicht 2 Prozent Aspirin gefunden, sondern 96 Prozent.

Das war eigentlich das, was ich hier noch einmal klarstellen wollte. Aus unserer Sicht hat die Studie zwar ein Verzerrungspotenzial; es ist aber in den Daten kein so starkes Selektions-Bias manifestiert, dass man sie nicht bewerten könnte. Insbesondere sind die Effekte, die wir sehen, so groß, dass sie das Verzerrungspotenzial aus unserer Sicht deutlich übersteigen, denn wir haben ab dem zweiten Jahr Response-Raten von 70 Prozent versus 50 Prozent, und wir glauben nicht, dass das durch einen möglichen Selektions-Bias so stark beeinflusst werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich will an der Stelle noch einmal daran erinnern: Herr Kaiser hat zwei Fundstellen aus dem vorgelegten Dossier benannt, aus denen sich die Vermutung ableiten lässt, dass im Vergleichsarm nur im einstelligen Prozentbereich ASS oder vergleichbare Wirkstoffe gegeben wurden. Wenn Sie die andere Zahl haben im Mittel, dann müssten Sie uns das noch binnen einer Woche nachreichen, weil wir das bislang nicht gefunden haben. Das sage ich nur, damit es nicht in Vergessenheit gerät. – Jetzt habe ich noch Herrn Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Bei meiner Frage würde ich gern zu einer Aussage zurückkommen, die Herr Banik oder Herr Klade vorhin getätigt hat. Da ging es um die Thromboembolien als Endpunkt. Sie hatten, so erinnere ich mich, ausgeführt, dass die EMA Ihnen davon abgeraten habe, die Thromboembolien in der Studie als Endpunkt zu erheben. Ich weiß nicht, ob sich das auf den primären oder nur auf einen sekundären Endpunkt bezieht. Jetzt ist aber doch festzustellen – Herr Wörmann hat das vorhin auch ausgeführt –, dass die maßgeblichen klinischen Therapieziele bei der Erkrankung – Vermeidung von Thromboembolien, Verbesserung der Fatigue beispielsweise – von Ihnen in der Studie nicht erhoben wurden, genauso wenig wie Patient Reported Outcomes oder die Lebensqualität, wenn man mal von EQ-5D VAS absieht. Können Sie erstens die Gründe, die die EMA oder auch Sie dazu veranlasst haben, hier thromboembolische Ereignisse nicht einmal als sekundären Endpunkt zu erheben, noch einmal ausführen? Können Sie zweitens sagen, warum Sie hier keine Lebensqualitätsdaten erhoben haben?

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

Herr Dr. Krejcy (AOP): Zu Ihrer ersten Frage zu thromboembolischen Events: Es ist richtig, das ist ein wichtiger Parameter in der Erkrankung PV. Zum Thema Endpunkt ist es so, dass die thromboembolischen Events sehr selten auftreten, in ungefähr 2 Prozent der Fälle, und daher als Endpunkt nicht geeignet sind. Wir haben die thromboembolischen Events natürlich im Rahmen unserer Safety-Analyse erhoben, und daher haben wir die Daten auch. Aber wir konnten sie nicht als Endpunkt für diese Studie haben.

Es gibt auf der europäischen Ebene sehr viele Diskussionen, ob man eine Studie auflegen kann. Erst im letzten Jahr gab es dazu einen Konsensus-Report, worin gesagt worden ist: Eine Studie in der PV mit den thromboembolischen Events als Endpunkt scheint nicht machbar. Es sei noch einmal gesagt: Wir haben die thromboembolischen Events im Rahmen unserer Studie erhoben, im Rahmen der Sa-fety-Analyse.

Zu Ihrer zweiten Frage bezüglich Symptomen. Das wurde vorhin schon angesprochen. Wir haben die Symptome zusammen mit den Complete hematological Responses erhoben. Wir haben diesbezüglich also einen primary Endpunkt, und auch die Fatigue-Daten sind im Dossier zu sehen, wobei es keinen Unterschied zwischen Hydroxyurea und Interferon gab.

Bezüglich des von Ihnen angesprochenen weiteren Symptomassessments: Wir konnten das MPN-spezifische Assessment Tool, das MPN-SAF, zu diesem Zeitpunkt nicht verwenden, weil es zu dem Zeitpunkt nicht in allen Sprachen unserer Studienländer verfügbar war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Herr Kuhn? – Nachfrage, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Es ist keine Nachfrage, sondern eine Frage an die Kliniker: Können Sie die 2 Prozent VTE ungefähr bestätigen, oder widerspricht das Ihrer Erfahrung?

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Ja, das kann ich bestätigen. Es ist wirklich so, dass Sie die Unterschiede mittels einer Studie mit 200, 300 Patienten nicht nachweisen können. Wir haben das einmal vor ein paar Jahren berechnet. Das sind Ereignisraten von etwa 1,2 Prozent Thrombosen pro Patient und Jahr. Um da einen Unterschied nachzuweisen, brauchen Sie etwa 1.000 Patienten pro Arm in einer Studie, also 2.000 Patienten. Das ist völlig unrealistisch, weshalb wir das schon vor Jahren auf der akademischen Ebene aufgegeben haben. Also, man kann das in einer Studie leider nicht nachweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grießhammer. – Jetzt habe ich noch Herrn Wenzel, PatV.

Herr Wenzel: Ich habe zwei Fragen. Eine Frage richtet sich noch einmal an den Unternehmer: Habe ich das eben nicht mitbekommen? Hatten Sie zur Frage von Herrn Kuhn zur Lebensqualitätserhebung etwas gesagt, oder habe ich es nicht verstanden? Werden die Daten eigentlich jetzt in der CONTINUATION-Studie erhoben, also außerhalb des EQ-5D?

An die Experten habe ich ebenfalls noch eine Frage. Es wurde auch die molekulare Remission erhoben, und diesbezüglich zeigen sich hier auch Vorteile. Die Frage an die Experten: Korreliert der Rückgang der Mutation, also die molekulare Remission, mit patientenrelevanten Endpunkten, das heißt mit Symptomen? Spürt der Patient eigentlich etwas davon?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Zur ersten Frage: Die erkrankungsspezifischen Symptome werden im Rahmen der CONTINUATION-Studie weiterhin erhoben. Der MPN-SAF, der bei anderen Studien mit anderen Substanzen verwendet wurde, wird bei uns nicht erhoben, weil wir dazu keine Baseline hätten; wir können das jetzt im dritten Jahr natürlich nicht einführen. Wie ich schon eingangs erwähnt habe, war dieses Tool damals noch nicht validiert und stand in den Sprachen unserer Länder nicht zur Verfügung; darum ist es nicht eingeführt worden. Aber wir werden, um das noch einmal zu sagen, natürlich die Symptome der Erkrankung weiterhin erheben.

Herr Wenzel: Was ist mit der Lebensqualität?

Herr Dr. Krejcy (AOP): Wir haben nicht geplant, ein weiteres Tool hier einzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zu den Äußerungen eben: Wir denken natürlich, dass thromboembolische Ereignisse wichtig sind. Aber man kann eine Studie nicht auf thromboembolische Ereignisse powern. Das heißt nicht, dass sie nicht erhoben werden, auch im Rahmen von Composit Endpoints.

Der Punkt mit der molekularen Remission ist extrem spannend, vor allem, weil man hier vielleicht das Grundprinzip von Interferon bestätigen kann, dass es wirklich zur Eradication des entscheidenden krankheitsauslösenden Klons im Knochenmark führen kann. Das ist trotzdem im Moment interessant und nicht relevant. Das heißt, wir machen im Moment die Erhebung. Es ist wahnsinnig spannend, zu gucken, dass man hier vielleicht ein kausal wirksames Agens in der Hand hat, aber wir richten uns nicht in dem Monitoring der Therapie danach. Das heißt, die Höhe ist nicht entscheidend dafür, ob wir eine andere Therapie einleiten, ob man beispielsweise bei jungen Leuten eine Transplantation oder so etwas sieht. Das wird im Moment beobachtet. Es ist also spannend, und insofern passt es wunderbar hier herein; aber es ist zum jetzigen Zeitpunkt trotzdem Wissenschaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser zur Äußerung „es ist interessant, aber nicht relevant“. Das schreibe ich mir sofort auf.

Herr Dr. Kaiser: Ja, insbesondere auch noch einmal zusätzlich zu „es ist gerade Wissenschaft“ kurz eine Einschätzung zu den uns vorgelegten Unterlagen und zum Eingangsstatement: Sie hatten ja beschrieben, dass im Grunde genommen die JAK2-Allel-Last sowohl mit höherer Transformation als auch mit höherer Thromboserate korreliert. Sie hatten ein paar Unterlagen vorgelegt. Ich bringe nur zwei Zitate daraus.

Sie haben eine Studie als ganz primäre Sache vorgelegt; da zeigt sich ein Unterschied bei der Transformation, aber keinerlei Korrelation bei der Thromboserate. Zudem haben Sie ein neueres Review vorgelegt, ein unsystematisches; da heißt die Schlussfolgerung am Ende: Die Daten zur Transformation, bezogen auf die JAK2-Allel-Last, sind widersprüchlich. Ich glaube also, dass es deswegen ganz wichtig wäre, sich diesem Thema tatsächlich einmal systematisch zu widmen und die vorhandenen Informationen auszuwerten, insbesondere aber – alle diese Unterlagen haben das nämlich nicht gemacht – nicht auf die JAK2-Allel-Last zu Baseline zu schauen, sondern danach, was bei einer Langzeitbehandlung – Sie haben gerade von 30 Jahren Erfahrung, Sie haben von Registerdaten gesprochen – aufgrund einer Veränderung der Allel-Last passiert. Das ist ja die relevante Frage, die wir hier beantworten müssen, und das adressieren alle von Ihnen hier vorgelegten Unterlagen eben überhaupt nicht. Da muss man also systematisch herangehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Krejcy, und dann würde ich auch langsam Schluss machen, bevor wir jetzt Habilitationen oder sonstige Dinge planen. – Laufen die schon, Herr Wörmann?

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Ja, die laufen schon!)

– Okay, dann bin ich beruhigt. – Bitte.

Herr Dr. Klade (AOP): Nur ganz kurz zum Thema JAK2-Last. Wir haben uns die JAK2-Last im Rahmen unserer Studie sehr genau angeschaut und diese Last regelmäßig gemessen. Hierbei haben wir einen signifikanten Unterschied gesehen, nämlich eine lang andauernde und auch effektive Absenkung der JAK2-Last, die so weit gegangen ist, wie bereits ausgeführt, dass wir Patienten in den nicht detektierbaren Bereich bekommen haben, was dann wesentlich ist, wenn man an ein Absetzen der Therapie denkt. Wir sind jetzt bei acht Patienten, deren Werte unter dem detektierbaren Bereich sind. Es ist, wie gesagt, ein ganz wesentlicher und auch patientenrelevanter Effekt, wenn die Therapie abgesetzt werden kann und man in weiterer Folge vielleicht an eine Heilung der Erkrankung denken darf.

Es ist richtig, dass es sehr viele Studien gibt, die sich das angeschaut haben, sowohl was die Progression betrifft, als auch was die thromboembolischen Events und die Korrelation zur JAK2-Last betrifft. Bezüglich Progression gibt es eine Studie von Passamonti, die wir auch beigelegt haben, die klar zeigt, dass es hier bei höheren Werten der JAK2-Last zu einem höheren Risiko einer Myelofibrose kommt. Es gibt hier mehr Daten für die thromboembolischen Events. Da gibt es natürlich auch richtigerweise die eine oder andere negative Studie, aber wie man auch am letzten ASH sehen konnte, ist das ein Topic, das eine ganz wesentliche Rolle spielt. Die Information vermehrt sich, dass hier eine klare Korrelation zwischen der Ursache der Erkrankung, also der JAK2, und thromboembolischen Events als auch Progression zur Myelofibrose zustande kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Klade, und dann würde ich Schluss machen wollen. – Herr Klade, bitte.

Herr Dr. Klade (AOP): Vielen Dank. – Eine ganz kurze Ergänzung von meiner Seite: Ich möchte Herrn Kaiser völlig recht geben, dass es hier an prospektiven Studien fehlt, und genau das machen wir. Ich habe in meinem Eingangsstatement ausgeführt, dass wir uns dazu committed haben, das PROUD- und CONTINUATION-PV-Studienprogramm bis 2023 weiterzuführen. Wir sind jetzt sozusagen in der Phase, genügend Patienten in eine vollständige hämatologische und vollständige molekulare Remission zu überführen. Wir gehen davon aus, dass wir wahrscheinlich im Laufe dieses oder des nächsten Jahres etwa 20 oder mehr Patienten haben werden, die solche Kriterien erfüllen, die eine Absetzstudie erlauben. Wir werden dann diese Therapie-Absetzstudie durchführen und damit hoffentlich zeigen, dass das Ropeninterferon eine Substanz ist, mit der zumindest ausgewählte Patienten für einen gewissen Zeitraum – wir hoffen, einige Jahre – frei von Therapie sein werden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Klade. – Jetzt habe ich noch Frau Grell, und dann würde ich die Rednerliste schließen.

Frau Dr. Grell: Eine Frage an Herrn Wörmann und Herrn Gießhammer: Würden Sie zum jetzigen Zeitpunkt absetzen, wenn der JAK-Status entsprechend wäre?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gießhammer, Herr Wörmann? – Oh, man lässt sich gegenseitig den Vortritt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das ist das, was wir eben gesagt haben: Wir würden das im Moment beobachten. Wenn es wirklich eine Patientin wäre, bei der das so ist, muss es gute Gründe geben: Vielleicht wird Hydroxyurea nicht vertragen, Schwangerschaft oder so etwas, und wir brauchen eine molekulare Remission. Dann würde ich mich selbst in der Schwangerschaft wohler fühlen, dann abzusetzen. Insofern kann es eine Bedeutung haben. Wir haben gerade eine 30-jährige Biologin, bei der wir genau das diskutieren. Dann würde es mehr zusätzliche Informationen geben. Aber das auch noch annähernd in Richtung Leitlinien zu geben, ist weit entfernt.

(Herr Prof. Dr. Grießhammer [DGHO] nickt.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grießhammer scheint sich dem anzuschließen; er ergreift jedenfalls das Wort nicht mehr. – Okay. Dann haben wir das. Ich habe keine weiteren Fragen mehr auf meiner Liste notiert. – Dann gebe ich dem pU noch einmal die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenfassend die letzte anderthalb Stunde darzustellen. – Herr Dr. Bindeus.

Herr Dr. Bindeus (AOP): Vielen Dank für die sehr rege Diskussion, die wir mit Ihnen geführt haben, und diesen Dialog. Ich fasse das nun aus unserer Sicht zusammen.

Mit Ropeginterferon gibt es einen neuartigen Wirkstoff und somit auch das erste und einzige zugelassene Präparat mit einer ursächlichen Wirkung in dieser seltenen Indikation Polycythaemia Vera. Die Polycythaemia Vera ist ein seltener und langfristig zu therapierender Blutkrebs. Hierbei werden zu viele Blutzellen gebildet, die in der Folge die Probleme bei den Patienten bereiten. Die Ursache ist auch bekannt; es ist ein mutiertes Janus 2-Gen in einer blutbildenden Stammzelle, die im Knochenmark steckt. Für Patienten, die an einer Polycythaemia Vera leiden, bedeutet das, dass sie oft Jahre oder Jahrzehnte mit dieser Grunderkrankung leben und langfristig eine blutzellreduzierende Therapie benötigen bzw. von dieser profitieren.

Ropeginterferon bietet in der langfristigen Perspektive – damit meinen wir an diesem Punkt die Dreijahresdaten – bessere Ergebnisse und noch einzigartige Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Hydroxyurea, und dies, ohne in dem Verdacht zu stehen, kanzerogen zu sein, leukämogen zu sein oder auf weitere Krebse hinzuleiten. Ropeginterferon bietet in der langfristigen Therapie dauerhafte Kontrolle der Blutwerte mit einer sehr guten Chance, vom Aderlass freizukommen; das sehen wir auch als patientenrelevant an. Es bietet die Chance einer molekularen Remission. Damit ist das Zurückdrängen der Ursache der Erkrankung bis unter die Nachweisgrenze und somit das vermutlich aus unserer Perspektive und hoffentlich auch für Patienten und Therapeuten Wichtigste gemeint, nämlich die zukünftige Möglichkeit, eine zellreduzierende Therapie abzusetzen bzw. von einer funktionellen Heilung zu sprechen. Wir meinen, für den einzelnen Patienten und die einzelne Patientin abseits von Statistik und Auswertung bedeutet dies einen dramatischen Effekt für den einzelnen, die einzelne Betroffene.

Von Herrn Professor Grießhammer und auch Herrn Professor Wörmann hörten wir auch über den Stellenwert des Interferons, insbesondere auch zukünftig von Ropeginterferon in der Behandlungslandschaft der Polycythaemia Vera.

Den Herausforderungen im klinischen Entwicklungsprogramm, wie sie einem vor allem bei seltenen Erkrankungen und bei der Entwicklung von Substanzen in der klinischen Phase begegnen, sind wir offen begegnet. Wir haben Ihnen die Gründe dargelegt, weshalb wir methodologisch die Validität der Dreijahresdaten als gegeben erachten. Aber noch viel wichtiger, blickend auf die Ergebnisse nach drei Jahren: Wir sehen, dass sich hier eindeutig Vorteile für das Ropeginterferon abbilden. Vor allem aus der klinischen Perspektive sind nur langfristige Daten in dieser langwierig angelegten Erkrankung relevant. Alles in allem sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen für dieses Präparat, für Ropeginterferon.

Wir wünschen Ihnen von unserer Seite einen schönen Tag und sagen noch einmal ein herzliches Dankeschön für diese Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bindeus, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir die Anhörung zu Ropeginterferon alfa-2b an dieser Stelle beenden.

Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Wir bekommen von Ihnen noch die ASS-Daten, und dann werden wir das selbstverständlich auch noch zur Grundlage unserer Bewertung machen. Danke, dass Sie da waren. Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:32 Uhr