



Mündliche Anhörung

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

hier: Fedratinib D-650

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

Videokonferenz am 26. Juli 2021

von 11:02 Uhr bis 12:16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG:

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Hofmann-Xu

Frau Schmidt

Frau Glogger

Angemeldete Teilnehmende der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

Frau Barbus

Herr Gossens

Angemeldete Teilnehmende der Firma Novartis Pharma GmbH:

Frau Dr. Terner

Herr Dr. Baum

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Griebhammer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der German Study Group MPN:

Herr Prof. Dr. Koschmieder

Angemeldete Teilnehmende der Universitätsmedizin Greifswald:

Herr Prof. Dr. Heidel

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Hanusch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen, für einige zum zweiten Mal heute, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Bereich der Anhörungen § 35 a, hier konkret der Wirkstoff Fedratinib. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung vom 11. Juni 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb als Rechtsnachfolger von Celgene, AbbVie Deutschland, Novartis Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die GSG MPN, Herr Professor Dr. Heidel als Direktor der Inneren Medizin C von der Universitäts-Medizin Greifswald und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, auch wenn es lästig ist, aber wir führen ein Wortprotokoll. Für BMS müssten anwesend sein Frau Dr. Möhlenbrink, Frau Hofmann-Xu, Frau Schmidt und Frau Glogger, für AbbVie Frau Barbus und Herr Gossens, Frau Dr. Terner – fehlt – und Herr Dr. Baum für Novartis, Herr Professor Grießhammer – er fehlt – und Herr Professor Wörmann von der DGHO, Herr Professor Koschmieder von German Study Group, Herr Professor Heidel von der Universitätsmedizin Greifswald und Herr Hanusch vom vfa. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann behalten wir im Auge, ob Herr Grießhammer kommt und wann er kommt.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt auszuführen, die aus seiner Sicht heute relevant sind, und danach gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Frau Glogger, bitte schön.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir die Möglichkeit bekommen, einige einleitende Worte zu sagen. Bevor ich auf die Nutzenbewertung von Fedratinib und auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte eingehe, möchte ich zunächst das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist und Ihre Fragen beantworten wird. Wir sitzen alle in einem Raum und hoffen, dass Sie uns gut hören und sehen können.

Frau Liping Hofmann-Xu ist Biostatistikerin und wird Ihre Fragen zur Methodik beantworten. Frau Dr. Jutta Möhlenbrink beantwortet Fragen zu medizinischen Aspekten. Frau Annina Schmidt ist für weitere Access-spezifische Fragestellungen zuständig. Mein Name ist Mona Glogger. Ich leite den Bereich Market Access Hämatologie bei BMS und beantworte Ihre Fragen zum Dossier und zur Versorgung.

Erlauben Sie mir einige einleitende Worte zur Erkrankung Myelofibrose, bevor wir zu den Aspekten der Nutzenbewertung kommen. Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung und gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien. Viele Myelofibrose-Patienten leiden an belastenden, krankheitsbedingten Symptomen sowie an einer pathogenetisch bedingten Vergrößerung der Milz, der sogenannten Splenomegalie. Zu den Symptomen zählen einerseits Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust und andererseits abdominale Beschwerden wie Völlegefühl und Bauchschmerzen. Zu den weiteren belastenden Symptomen gehören Juckreiz, Appetitlosigkeit, Muskel- und Knochenschmerzen und die Fatigue. Die Symptomlast ist oft hoch, heterogen und kann den Alltag und die Lebensqualität der Patienten massiv einschränken.

Vor knapp einem Jahrzehnt wurde mit einem JAK-Inhibitor erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapieoption eingeführt, um die Splenomegalie und die krankheitsbedingten Symptome zu behandeln. Jenseits davon gibt es keine weiteren zugelassenen medikamentösen Immuntherapien in dem Anwendungsgebiet. Der Bedarf an weiteren Behandlungsalternativen ist hoch, insbesondere für Patienten, die bereits mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden. Mit Fedratinib steht fast ein Jahrzehnt nach Zulassung des

ersten JAK-Inhibitors eine neue Therapieoption in der Myelofibrose zur Verfügung. Fedratinib ist der erste zugelassene Wirkstoff, für den es in beiden Teilpopulationen positive Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus prospektiven Studien gibt.

Für die erste Teilpopulation, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelten Patienten, konnten wir für die Nutzenbewertung eine randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie vorlegen, die Studie JAKARTA. JAKARTA ist eine RCT mit hoher Aussagekraft der Nachweise und niedrigem Verzerrungspotenzial. Das hat auch der G-BA in der Nutzenbewertung bestätigt. Das Symptomansprechen, definiert aus einer Verbesserung um mindestens 50 Prozent, im Gesamtsymptomscore des modifizierten MFSAF-Fragebogens wurde im Median nach 11,9 Wochen erreicht, in der Kontrollgruppe im Median gar nicht. Der Vorteil von Fedratinib ist erheblich; auch in den Analysen, die wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. Bei der Verringerung der Milzgröße um mindestens 35 Prozent zum Ende von Zyklus 6 – das ist der übliche primäre Endpunkt in klinischen Studien bei Myelofibrose und aus unserer Sicht patienten- und bewertungsrelevant – haben wir ein signifikantes relatives Risiko von 45. Dies ist als dramatisch oder erheblich zu bezeichnen. Somit sehen wir mit Fedratinib eine langanhaltende Verringerung des Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome. Bei den unerwünschten Ereignissen wurden einzelne Nachteile von Fedratinib gegenüber Placebo ermittelt. Das ist aber für eine hochwirksame aktive Therapie gegenüber Placebo zu erwarten. Das Sicherheitsprofil ist handhabbar und schränkt den Zusatznutzen nicht ein.

Kommen wir zur zweiten Teilpopulation: Bei den Patienten, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, ist der therapeutische Bedarf besonders hoch, weil die Patienten bereits eine symptomorientierte Therapie erhalten haben und eine andere Option benötigen. Die Patienten haben nach Abbruch einer Therapie mit Ruxolitinib eine durchschnittliche Lebenserwartung von 6 bis 16 Monaten. In dieser Teilpopulation ist die best verfügbare Evidenz die Zulassungsstudie JAKARTA2, eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie. In der JAKARTA2 zeigte sich mit Fedratinib konsistent zu den Ergebnissen der RCT JAKARTA ein klinisch bedeutsames Milz- und Symptomansprechen. Bei jedem der Symptome, die mit dem modifizierten MFSAF erfasst wurden, erreichte jeweils etwa die Hälfte der Patienten mit Fedratinib eine klinisch relevante Verbesserung, beim Symptommachweis im Median schon nach 4,3 Wochen. Etwas mehr als 20 Prozent erreichten eine Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 Prozent innerhalb von sechs Behandlungszyklen. Ein solches Ansprechen ist in dieser Therapieoption bisher noch nie beschrieben worden.

Außerdem zeigte sich mit Fedratinib in der JAKARTA2 in den meisten Symptom- und Funktionszahlen des EORTC QLQ-C30 eine Verbesserung gegenüber Baseline, somit also eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hervorzuheben ist dabei, dass sich beim Item Erschöpfung im Median bereits nach 4,4 Wochen eine klinisch relevante Verbesserung ergab. Die unerwünschten Ereignisse sind als erwartbar und akzeptabel anzusehen. Die UE waren zum großen Teil mild bis moderat. Schwere UE waren vornehmlich hämatologischer Natur. Im Zulassungsverfahren wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert.

Ich möchte kurz zusammenfassen, worauf unserer Ansicht nach der Zusatznutzen von Fedratinib bei der Myelofibrose beruht. Erstens ermöglicht Fedratinib eine langanhaltende Verringerung des Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome; und das – zweitens – mit einem erwartbaren Sicherheitsprofil.

Für die Teilpopulation 1, die bisher nicht mit einem JAK-Inhibitor behandelten Patienten, lässt sich aus der RCT JAKARTA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. In der Teilpopulation 2, den bereits mit Ruxolitinib behandelten Patienten, lässt sich der Zusatznutzen derzeit nicht quantifizieren, weil die Zulassungsstudie JAKARTA einarmig ist. Die

Ergebnisse zeigen jedoch einen bisher nicht erreichten beträchtlichen Effekt und damit einen Zusatznutzen.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen in dieser Anhörung und gehen gern auf Ihre Fragen ein. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Glogger. – Herr Professor Grießhammer ist uns mittlerweile auch zugeschaltet. Herzlich willkommen, Herr Grießhammer. – Ich würde gerne mit der ersten Frage beginnen, die an die Kliniker geht. Wir haben uns in der Dossierbewertung relativ intensiv mit der Relevanz der Daten aus der von Ihnen, Frau Glogger, erwähnten Studie JAKARTA für den deutschen Versorgungskontext auseinandergesetzt. Hier gibt es Fragestellungen hinsichtlich des dort verwendeten Komparators. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie werten Sie bestehende Imbalancen in der Patientenpopulation hinsichtlich der medianen Zeit seit Diagnosestellung? Es war auffällig, dass diese im Placeboarm 15 Monate länger war. Und: Wie werten Sie dies hinsichtlich eines höheren Anteils an Patienten mit Hochrisikostatus im Placeboarm? Man kann sicherlich darüber diskutieren, ob und welche Bedeutung diese Imbalancen haben. Dann haben wir in den Stellungnahmen unterschiedliche Einschätzungen zur Relevanz des Endpunktes Milzansprechen gesehen. Vielleicht könnten Sie dazu zwei, drei Takte sagen, auch unter Berücksichtigung des Umstandes, ob dieses Milzansprechen auf der Basis rein bildgebender Verfahren oder auf der Basis von Palpationen am Ende des Tages festgestellt worden ist. Das wäre ein erster Aufschlag zum Einstieg. Dann würden wir in die Details gehen. Wer möchte dazu von den Klinikern? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zum Einstieg kurz anfangen. Wir haben eine neue Altsubstanz. Das heißt, wir kennen Fedratinib schon seit über zehn Jahren, und es ist ein Hoffnungsträger. Dann war es mühsam für uns, diese wirklich schwierigen Wernicke-Enzephalopathien am Anfang zu ertragen, was wir von dieser Gruppe überhaupt nicht kennen, bis gemerkt worden ist, dass es um Thiamintransport-Inhibition ging und dass der Thiaminspiegel direkt mit dieser Enzephalopathie korreliert. Das hat sicher auch mit der Dosierung zu tun. Initial war eine Dosierung von 500 mg eingesetzt, jetzt nur noch von 400 mg, sodass das nicht mehr auftritt. Aber das hat das gesamte Programm, auch den pharmazeutischen Unternehmer, den Wechsel des pharmazeutischen Unternehmers dann induziert. Ohne Frage, und ich hoffe, dass das in allen Stellungnahmen herausgekommen ist, gibt es hier einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Wir sind dankbar, dass es Ruxolitinib gibt, wir haben es in mehreren Indikationen hier diskutiert.

Aber das ist – das ist jetzt vielleicht unwissenschaftlich – keine wirklich freundliche Substanz. Es gibt durchaus eine Reihe von Patienten, die das schlecht tolerieren, die erhebliche Nebenwirkungen haben, und für alle Patienten, die es nicht tolerieren oder darunter progredient sind, ist das eine unerfreuliche Situation. Insofern passt das, was gerade vom pharmazeutischen Unternehmer so hervorgehoben worden ist, dass die Symptomatik verbessert wurde, und eines der belastenden Zeichen wäre dann die Splenomegalie. Ich will es trotzdem für die Einordnung deutlich machen: Es geht uns schon um mehr, es geht nicht allein darum, dass die Milz kleiner wird, darüber kann man darüber diskutieren. Es geht auch nicht allein darum, dass nur Symptome besser werden. Die Myelofibrose ist eine unfreundliche und zum Tode führende Erkrankung. Das heißt, wir würden uns mittelfristig schon wünschen, dass es Studien gibt, die nicht allein darauf zielen, Symptome zu verbessern, sondern es geht auch um krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeitverbesserung. Das muss das langfristige Ziel sein.

Da ist es mit diesen Daten etwas schwierig, weil die damals bezüglich der Datenerhebung abgerissen sind. Das wurde damals abgebrochen, es wurden keine weiteren Daten erhoben. Insofern ist es für uns schwierig, aus der damaligen Studie diese von mir gerade angesprochenen, wirklich wichtigen Punkte herauszuholen, nämlich: Haben wir

Überlebenszeitverbesserung? Haben wir mindestens progressionsfreie Überlebenszeitverlängerung über die Symptomverbesserung hinaus? Die Gruppe, die wir heute Morgen von unserer Seite aus zusammenhaben, sind Herr Professor Grießhammer, der seit vielen Jahren die Leitlinien für uns mit koordiniert, Herr Professor Koschmieder hat sich ebenfalls seit vielen Jahren mit dem Thema auch in Leitlinien beschäftigt und Professor Heidel, jetzt von Jena nach Greifswald gewechselt mit offensichtlich stabilerem Internet als in Ostwestfalen-Lippe. Wenn ich Herrn Grießhammer als Beispiel nehme. Er hat sich ebenfalls seit Jahren mit den myeloproliferativen Erkrankungen beschäftigt. Insofern würde ich die Themen, die Sie gerade angesprochen haben, jetzt gerne an die Kollegen geben. Ich weiß nicht, ob es vielleicht fair ist, mit Herrn Grießhammer anzufangen, weil er die Leitlinien betreut hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das doch, Herr Wörmann. – Herr Grießhammer.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Vielen Dank. – Ich kann mich der Meinung von Herrn Wörmann erst einmal anschließen, ohne mich zu wiederholen. Für uns ist das Problem, dass Ruxolitinib, das der Standard bei der Myelofibrose ist, seine Wirksamkeit im Mittel nach drei Jahren verliert. Das sehen wir relativ konsistent. Das heißt, die Hälfte der Patienten ist nach drei Jahren nicht mehr auf Ruxolitinib. Insofern sind wir sehr froh, dass wir jetzt eine effektive Substanz haben, die genau in diesem Setting wirkt.

Die andere Frage ist: Wie sieht es in der ersten Linie aus? Da haben wir eigentlich das Ruxolitinib, aber man muss sagen, dass es für das Fedratinib hier auch Daten gibt, dass bei besonders großen Milzen oder bei Patienten, die Thrombozyten eher im unteren Bereich haben, die Wirksamkeit in der ersten Linie ebenfalls sehr gut ist, möglicherweise besser als beim Ruxolitinib. Das muss sich natürlich noch zeigen.

Kurz zu den Imbalancen, Herr Professor Hecken: Die gibt es, ganz klar. Warum, ist mir auch nicht klar. Nur der Punkt ist: Es kommt nachher auf das Ansprechen an. Da sprechen letztendlich das Fedratinib an und das Placebo nicht. Man kann sagen, gut, der Ausgangspunkt ist schlechter, aber ich muss sagen: Das geben die Imbalancen nicht her. Also, wenn das so schlimm wäre, würde sich auch bei Placebo letztendlich dann irgendwo etwas tun oder nichts tun. Das ist für mich keine Begründung gegen die Unwirksamkeit oder dass Placebo da irgendeinen Effekt hat. Wir wissen aus der Erfahrung, dass letztendlich die Placebogruppe oder auch Ruxolitinib, wenn es das nicht mehr tut, es dann auch wirklich nicht mehr tut. Das würde mich jetzt nicht stören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grießhammer. – Herr Professor Koschmieder Ergänzung und dann Herr Heidel.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Sehr gerne. – Ich denke, ich schließe mich den beiden Vorrednern unbedingt an. Es ist sehr erfreulich, dass wir eine randomisierte Studie haben, in der Fedratinib ähnlich, muss man sagen, wie Ruxolitinib dem Placebo deutlich überlegen war, und zwar in den relevanten Endpunkten. Sie hatten das Milzansprechen bezüglich MRT versus Palpation angesprochen. Ich denke, das kann man sehr gut vergleichen, und in der klinischen Praxis setzen wir kein MRT ein, wir setzen typischerweise die Palpation ein, manchmal auch ergänzt durch die Sonographie.

Zweitens die Symptome, die durchaus mit dem Milzvolumen kongruent sind, wenn es große Milzen sind: Insofern ist das Ansprechen hier wirklich relevant. Es gibt die JAKARTA2-Studie, wo wir nach Ruxolitinib-Endversagen ein neues Agens haben. Ich denke, dass, wie vorher angesprochen, die Langzeitdaten und das Überleben in Zukunft sehr wichtig sein werden, zu sehen, wie das mit Fedratinib ist. Bisher gibt es keinen direkten Vergleich zwischen Fedratinib und Ruxolitinib. Ich denke, hier müssen weitere Daten erhoben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Koschmieder. – Herr Heidel, bitte.

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Ich kann mich den drei Vorrednern nur anschließen. Es ist sehr wichtig, dass wir die Substanz als Alternative und Folgesubstanz für Ruxolitinib zur Verfügung haben. Was ich vielleicht über das bereits Gesagte hinaus noch anfügen kann, ist: Es ist eine unterschiedliche Spezifität, die hier vorliegt. Die unterscheidet sich von Ruxolitinib, sodass da keine deckungsgleiche Substanz vorliegt, sondern eine, die spezifischer JAK2 adressiert und die in der Analyse der betroffenen Moleküle in der Zelle ein anderes Profil aufweist, das heißt, eine Substanz, die auch in der Zweitlinie bei lange und schwer vorbehandelten Patienten noch effektiv ist und damit einen ganz klaren Need adressiert. Auch in der Erstlinie als alternative Substanz gibt es Patienten, bei denen man in der Ruxolitinib-Einleitung zurückhaltend wäre. Auch hier gibt es einen Bedarf, alternativ eine zweite Substanz zur Verfügung zu haben. Diesen Bedarf adressiert Fedratinib. Bei allen anderen Aspekten schließe ich mich meinen Vorrednern an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heidel. – Jetzt habe ich die erste Wortmeldung: Herr Wenzel von der Patientenvertretung, bitte schön.

Herr Wenzel: Ich hätte eine Frage sowohl an den Unternehmer als auch an die Experten. Als Patientenvertretung begrüßen wir, dass wir neben Ruxolitinib eine zweite Substanz haben. Was wir aber nicht wissen, ist: Ist es eigentlich besser oder gleich gut oder wie auch immer zu Ruxolitinib? Meine Frage an den Unternehmer wäre: Ich gehe davon aus, dass wahrscheinlich keine Studien geplant sind, die Ruxolitinib direkt mit Fedratinib vergleichen. Meine Frage an die Experten wäre an dieser Stelle: Gibt es eine Möglichkeit, anhand anderer Datenerhebungen solche vergleichenden Daten zu bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wenzel. – Dann fangen wir mit dem pU an. Wer möchte? – Frau Dr. Möhlenbrink, bitte.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – Es ging um die Frage eines direkten Vergleichs Fedratinib versus Ruxolitinib in klinischen Studien. Da läuft aktuell keine Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Möhlenbrink. Kliniker? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, zu Alternativen möchte sich Herr Koschmieder äußern. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht um die Frage, ob ein Register möglich wäre. Wir haben vorher nachgedacht und intensiv diskutiert, ob man diese Frage, weil es mit einer randomisierten Studie nicht mehr lösbar ist, ob man vielleicht Registerdaten heranziehen könnte. Deshalb verweise ich direkt an ihn.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ja, genau. – Es gibt das nationale Register der German Study Group für MPNs. Mittlerweile sind dort 4.300 Patienten eingeschlossen, ungefähr ein Drittel mit Myelofibrose. Hier haben wir seit 2012 – Frau Döhner aus Ulm und ich leiten das Register – Patienten prospektiv eingeschlossen. Solche Vergleiche sind im Rahmen dieses Registers durchaus möglich und wären, glaube ich, auch wichtig, zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Koschmieder. – Herr Wenzel, okay?

Herr Wenzel: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Frau Müller, KBV, dann Frau Hager, GKV-SV. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe einige Fragen und beginne mit der Frage zur modifizierten MFSAF-Version. Die wurde von der Fachberatung Medizin unklar valide bewertet. An den pharmazeutischen Unternehmer, vielleicht auch an die Fachgesellschaften die Bitte, ob Sie dazu ausführen könnten. – Das wäre das Erste.

Dann hätte ich noch eine Frage an die Fachgesellschaften. In der JAKARTA-Studie, also Anwendungsgebiet 1, hat sich ein Vorteil bei den Sekundärmalignomen gezeigt. Könnten Sie darauf eingehen könnten, ob es hier einen klinischen Hintergrund gibt oder irgendetwas, wie Sie das einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. Wer möchte für den pU? – Frau Möhlenbrink, bitte.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Zum MFSAF möchte ich sagen, dass die gleichen sechs Symptome erhoben werden, die für die Myelofibrose charakteristisch sind. Dazu zählen Juckreiz, Knochenschmerzen, abdominale Schmerzen, Nachtschweiß, die gesamten sechs Symptome. Wir sehen den Fragebogen als valide an.

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

Frau Dr. Müller: Sie haben in der Stellungnahme auch auf Ruxolitinib abgehoben. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Da ist wohl ein Item ebenfalls nicht ausgewertet worden, das dem entspricht, was bei dem modifizierten Fragebogen weggefallen ist. Vielleicht können Sie dazu noch ein wenig ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Möhlenbrink.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – Da gab es noch das siebte Item „Inaktivität“. Das ist nicht in die Gesamtscorebewertung eingeflossen. Insofern wurden die gleichen sechs Items erfasst und bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der zweite Teil der Frage ging an die Kliniker. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Grießhammer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Bezüglich der Sekundärmalignome vielleicht zum Hintergrund: Die MPN haben generell eine erhöhte Sekundärmalignomrate. In den Ruxolitinib-Studien war es so, dass wir ein Signal bezüglich maligner Hauttumoren hatten, wobei nicht klar war, ob das von der Hydroxyurea-Vorbehandlung kommt. Warum das hier weniger ist, ist mir nicht plausibel. Ich würde das genauso als Zufallskonstellation wie die eingangs erwähnte Imbalance in der Stratifizierung ansehen. Ob das für Fedratinib protektiv ist, das glaube ich nicht. Ich würde es eher als Zufall einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sehen das die anderen Kliniker genauso? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ein großes Thema hier ist die Nachverfolgung, was ich am Anfang sagte: Wir haben keine Daten zu PFS, nicht zu Overall Survival, obwohl die Patienten acht und neun Jahre aus der Therapie heraus sind. Das ist genau das, was man gerne hätte, solche Daten zu beantworten, sowohl was andere Tumoren als auch sekundäre Leukämien angeht. Sie erinnern sich vielleicht, dass wir das so intensiv mit Hydroxyurea schon einmal diskutiert haben. Ob das an sich leukämogen ist, ist die große Frage in der Medizin. Es ist eine offene Frage, und das ist unbefriedigend. Aber daraus einen Vorteil abzuleiten, finde ich gewagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir Herrn Professor Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ich stimme dem zu. Ich denke, das ist ein anderes Finding, aber diese fünf Fälle sind einfach noch zu wenig. Auch da stimme ich Herrn Wörmann zu. Wir brauchen mehr Zeit, um das zu werten. Vielleicht noch zum ersten

Punkt: Ich würde als Kliniker die sechs Symptome, die ausgewählt wurden, als valide ansehen. Das sind wirklich die, die in der täglichen Praxis relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heidel, Sie nicken. Das bekommen wir nicht ins Protokoll. Wollen wir das Nicken noch übersetzen?

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Ja, ich stimme dem Gesagten der Kollegen voll und ganz zu. Dem habe ich nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heidel. – Frau Müller, sind Ihre Fragen damit fürs Erste beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das ist vielleicht eine Fragestellung, die sich möglicherweise im Rahmen eines Registers – ich weiß nicht, ob Sie die Sekundarmalignome erheben, aber Safety werden Sie sicherlich erheben – beantworten ließe, weiß man nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Frau Glogger vom pU gemeldet. Frau Glogger zur Ergänzung, danach kämen Frau Hager, GKV-SV, Frau Bartz von der Fachberatung Medizin und Frau Behring von der Arzneimittelabteilung. Aber zunächst Frau Glogger.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Wir haben jetzt viel über die langfristigen Ergebnisse diskutiert. Ich kann verstehen, dass dies eine relevante Fragestellung ist. Für die Nutzenbewertung liegt mit der RCT ausreichend Evidenz vor, die wir hier bewerten, eben auch positive Daten im Bereich der Morbidität sehen mit einem relativen Risiko von 45 beim Milzvolumenansprechen, und alles Weitere ist derzeit nicht vorliegend und befindet sich im Fluss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Hager, GKV-SV, danach Frau Bartz und Frau Behring.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich möchte gerne einige Rückfragen zu der Diskussion zu Beginn der Anhörung stellen, als es um die Therapie im Anwendungsgebiet ging; einmal zur Erstlinientherapie. Da wurde gesagt, dass Fedratinib insbesondere eine Ergänzung zu Ruxolitinib in der Erstlinie darstellt, insbesondere - und dann wurden Patienten mit sehr großen Milzen oder Thrombozyten im unteren Bereich genannt. Wie kann man sich die Therapie in der Erstlinie vor Zulassung von Fedratinib vorstellen? Wurde da nur Ruxolitinib eingesetzt, oder gibt es auch Patienten im Anwendungsgebiet, bei denen BSC noch eine Rolle spielt? – Das zur Erstlinientherapie.

Bei der Zweitlinientherapie ist es so, dass beim Einsatz von Fedratinib in der Fachinformation empfohlen wird, dass mit Ruxolitinib sechs Monate vorbehandelt werden sollte, bevor man von einem unzureichenden Ansprechen der Therapie reden kann, also wenn Fedratinib nach Ruxolitinib eingesetzt werden würde. Wie ist da die Erfahrung in der Praxis? Ist es meistens so, dass man sechs Monate mit Ruxolitinib vortherauert, oder sind das andere Zeiträume?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte dazu von den Praktikern etwas sagen? – Herr Professor Heidel, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Da waren zwei Fragen, Erstlinie, wie sich der Einsatz entscheidet, und die Frage, die sich daran anschloss mit BSC: Gibt es noch Patienten, für die das eine Option ist? Ich beginne mit dem Aspekt: Die Patienten gibt es natürlich. Es gibt Patienten, die eine geringe Symptomschwere aufweisen und deshalb nicht primär mit dem JAK-Inhibitor behandelt werden. Diese Population ist dadurch unbeeinträchtigt. Jetzt haben wir potenziell zwei Substanzen in der Erstlinie. Da würde ich in der Praxis nach dem potenziellen Nebenwirkungsprofil und den Vorerkrankungen des Patienten entscheiden. So lässt sich aus meiner Sicht eine gute Abgrenzung treffen.

Bei der Zweitlinie war Ihre Frage: Muss man sechs Monate behandeln? Das ist aus meiner Sicht eine sinnvolle Ergänzung, da es sonst potenziell zu frühzeitigen Abbrüchen kommt, in denen ein vollständiges Ansprechen, gerade was die Milzgröße angeht, potenziell noch nicht

erreicht ist. Was davon unabhängig zu bewerten ist, ist die Verträglichkeit der Medikation. Für die würde man nicht die komplette Zeit behandeln. Wenn Unverträglichkeiten oder schwerwiegende andere Aspekte auftreten, kann auch ein frühzeitiger Wechsel erfolgen. Aber für die suffiziente Beurteilung des Ansprechens halte ich eine mehrmonatige Empfehlung zur Behandlung durchaus für sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heidel. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Möhlenbrink. Ich nehme an dazu, Frau Möhlenbrink, dann die Frage an Frau Müller: Sie haben sich jetzt gemeldet, Frau Müller, auch dazu eine Nachfrage, oder?

Frau Dr. Müller: Nein, keine Nachfrage, eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann jetzt Frau Möhlenbrink.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – ich möchte noch ergänzen, dass gemäß Fachinformation von Fedratinib keine Mindestdauer der Vorbehandlung von Ruxolitinib erforderlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt eine Wortmeldung von Herrn Grießhammer.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Ja, es hängt auch von der klinischen Situation ab. Sechs Monate ist bei uns Standard, aber es gibt Situationen, in denen man nicht abwarten will. Dann würde man diese sechs Monate nicht abwarten.

Aber noch kurz zu Ihrer anderen Frage: Gibt es noch Best Supportive Care bzw. Watch-and-Wait? Klare Antwort: Die gibt es. Wir machen gerade die Neuauflage der Leitlinien für die DGHO zum Thema Myelofibrose. Da ist ganz klar festgelegt, dass wir bei Niedrigrisikopatienten ohne Beschwerden weiter Watch-and-Wait als eine Standardtherapie oder einen Standardweg ansehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grießhammer. – Jetzt haben wir noch Herrn Professor Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Vielleicht noch ergänzend zu den Sonderfällen: Es gibt durchaus Patienten, die besonders durch eine Thrombozytose, also zu hohe Thrombozytenwerte oder Leukozyten als Leukozytose auffallen und dadurch gefährdet sind, zum Beispiel für Thrombosen. Da würde man im Einzelfall auch noch Hydroxyurea einsetzen, also nicht nur Best Supportive Care, sondern noch andere Substanzen, die zwar Off Label sind, mit denen wir aber gute Erfahrungen haben. Was die Länge der Vorbehandlung angeht, würde ich auch sagen: In der Praxis warten wir wahrscheinlich eher drei Monate ab, ob das Ruxolitinib wirkt, und würden dann umstellen, als es sechs Monate durchzugeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt schaue ich in Richtung Frau Hager. Frau Hager, sind die ersten beiden Fragen beantwortet?

Frau Hager: Ja, vielen Dank. – Ich hätte noch eine Anschlussfrage, bei der es auch um diese Niedrigrisikopatienten geht, wenn ich darf.

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

Frau Hager: In der Studie wurden lediglich Patienten mit Hochrisiko- oder Intermediär-2-Risiko eingeschlossen. Zugelassen ist Fedratinib für alle Risikoklassen. Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die anderen Risikoklassen, also mit einer besseren Prognose, ein? Vielleicht könnten Sie auch eine Einschätzung dazu geben, wie groß diese Population ist, die in der Studie nicht eingeschlossen wurde, oder von der Sie eben gesagt haben, dass dort möglicherweise BSC, Watch and Wait oder Hydroxyurea eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Frau Möhlenbrink, bitte.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte ergänzen, dass in die JAKARTA2-Studie auch Intermediär-1-Patienten mit Symptomen eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Hager, ist das befriedigend?

Frau Hager: Eine Einschätzung der Kliniker würde ich sehr hilfreich finden.

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

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Im Prinzip hatten wir bei Ruxolitinib dieselbe Situation, dass die Zulassungsstudien nur Hochrisiko- und Intermediär-2 inkludierten und dann die eigentliche Zulassung bei uns breiter war. Darüber sind wir auch ganz froh, weil die Intermediär-1-Patienten, also eins darunter, nicht so friedlich sind, wie man denkt. Da treten oft Probleme auf, sodass wir bei Ruxolitinib schon sehr glücklich waren, dass die Zulassung breiter war und wir daher die Freiheit haben, es einzusetzen. Das ist mit Fedratinib ganz analog. Natürlich gibt es die Niedrigrisikopatienten, wie ich sagte, die gar keine Probleme machen. Da wird man es auch nicht einsetzen. Aber Sie müssen die Historie sehen. Die JAKARTA-Studie ist vor zehn Jahren und länger konzipiert worden. Da war das noch ein Thema. Heute würde man das so nicht mehr machen, weil diese Risikoklassifikation relativ alt und starr ist und eigentlich nicht mehr den von uns heute geforderten Gegebenheiten entspricht, wo wir auch molekulare Dinge und andere Situationen betrachten. Also, insofern sind wir sehr froh, dass es diese Zulassung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grießhammer. – Jetzt habe ich Herrn Professor Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ich würde noch ergänzen, dass es nach diesem DIPSS-Score, den wir einsetzen, durchaus Niedrigrisikopatienten gibt, die aber sehr starke Symptome haben; denn nicht alle Symptome werden mit diesen Risikoscores erfasst. Auch da finde ich es gerechtfertigt, diese Substanzen einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt gehe ich noch mal zurück zu Frau Hager. Frau Hager, okay?

Frau Hager: Vielleicht noch die Rückfrage, wie Sie bei den Ergebnissen, die wir in den Studien sehen, die Übertragbarkeit auf die Patienten mit besserer Prognose sehen, ob Sie da ähnliche Ergebnisse erwarten, oder davon ausgehen, dass es anders wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann und dann Herr Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das im Vorfeld diskutiert, und Herr Grießhammer hat es gerade aufgegriffen. Wir würden trotz der Verfügbarkeit und der Zulassungsbedingungen nicht davon abgehen, dass wir Best-Supportive-Care-Patienten haben, und das sind – wir haben es, glaube ich, gerade mitbekommen – nicht alleine die, die in einem Score landen, sondern die, die symptomatisch sind. Da liegen wir ganz nah bei dem, was uns die Substanzen, auch Fedratinib, im Moment liefern, nämlich eine Symptomverbesserung. Was Sie grade mit der günstigen Prognose ansprachen, Frau Hager, ja, aber da sind wir nicht sicher, ob wir die Prognose verbessern bei diesen Substanzen. Das heißt, wir sind, glaube ich, deutlich näher an den Patienten dran. Was wir Ihnen im Moment nicht liefern können, ist die Zahl, die Sie gerne hätten, wie viele Best-Supportive-Care-Patienten – vielleicht dazu Herr Koschmieder, ob Sie auf die Schnelle Daten aus dem Register dazu bekommen für Patienten, die initial nicht behandelt werden. Das wäre genau das, was wir jetzt brauchen. Ich glaube, das war die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ich habe gerade nachgeschaut: Eben war die Frage: Wie viele Patienten sind Niedrigrisiko? Bei uns in der Real-World-Analyse war das sehr unterschiedlich von den Erstversorgern. In der Uniklinik haben wir meistens mehr

Patienten mit Hochrisiko, bei den niedergelassenen Kollegen etwas mehr Patienten mit Niedrigrisiko. Das waren ungefähr 13 bis 20 Prozent. Ich denke aber, diese Real-World-Analysen sind wirklich wichtig, um die Frage, die Sie gestellt haben, zu beantworten, nämlich: Wie übertragbar ist das Ganze von solchen randomisierten und kontrollierten Studien auf die Gesamtheit der Patienten, die mittlerweile mit Ruxolitinib zum Beispiel behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Koschmieder. – Frau Hager, ist das jetzt okay?

Frau Hager: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war auch Ihre Frage, Frau Behring oder in die Richtung? – Okay. – Dann hätte ich jetzt Frau Bartz von der Fachberatung Medizin und danach Frau Müller. – Frau Bartz, bitte.

Frau Bartz: Ich habe drei Fragen, die an den pharmazeutischen Unternehmer gehen. Die ersten beiden Fragen beziehen sich auf das Milzansprechen. Da hatten wir in der Nutzenbewertung einige Kritikpunkte hinsichtlich der Operationalisierung adressiert. Ein wichtiger Aspekt, den ich hier ansprechen und zu dem ich gern Ihre Einschätzung haben möchte, ist der Aspekt für die Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen. Es sollten keine MRT oder CTs mehr erfolgen, sondern einfach nur die Palpation. Hier die erste Frage: Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit zwischen Palpation und MRT und CT-Scan ein?

Die zweite Frage zum Milzansprechen bezieht sich auf den Aspekt: In dem Fall, dass die zwei Gutachter diesen CT- oder MRT-Scan nicht auswerten konnten, kam es zur Relevanz dieses Chief Medical Officers, der quasi über das notwendige Verfahren, über die Bild- und Messqualität entschied. Hier wäre die Frage: Wie häufig kam das tatsächlich vor? Dazu haben wir keine Angaben in den Unterlagen gefunden. Und: Hätte das gegebenenfalls Auswirkungen auf die Analysen gehabt? Auch hierzu haben wir keine Anmerkungen gefunden.

Die dritte Frage zu dem Symptomfragebogen des MFSAF, dem EQ-5D-VAS und zum Lebensqualitätsinstrument, dem EORTC, schließe ich direkt an. Da hatten wir adressiert, dass in diesen Fragebögen ein relativ hoher Zensierungsanteil besteht. Was uns hier fehlt, sind die Angaben zu den sogenannten Zensierungsgründen und explizit die Häufigkeit der Zensierungsgründe. Deshalb die Frage an Sie: Liegen Ihnen die Daten vor, könnten Sie uns die vorlegen? – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bartz. – Sie haben eine lange Pause gehabt, Frau Hofmann-Xu, sonst sind Sie immer vorher dran. – Bitte schön.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank, Herr Professor Hecken und vielen Dank für Ihre Fragen, Frau Bartz. – Ich fange mit Ihrer ersten Frage an. Es geht darum, wie vergleichbar ein Milzansprechen zwischen MRT bzw. CT und Palpation ist. Ich bin keine ausgebildete Medizinerin, deshalb kann ich erst einmal auf der Datenebene über die Effekte sprechen. Wir haben im Dossier tatsächlich beide ausgewertet, einmal Milzansprechen mit MRT zum Ende von Zyklus 3 und 6, einmal Milzansprechen mit Palpation zum Ende von Zyklus 3 und 6. Beide Analysen liefern statistisch signifikante Vorteile von Fedratinib. – Das zu Ihrer ersten Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf den Review des Chief Medical Officer für das Bildverfahren für Milzansprechen. Uns liegen keine Zahlen vor, wie viele Fälle es gab, bei denen Chief Medical Review involviert wurde. Aber es wurde in dem Studienprotokoll festgelegt: Es gibt einen Anhang, 16.1.9 oder so für die ERT-Reviews. Es wurde in diesem Anhang festgelegt, dass alle Fälle, in denen der Chief Medical Review involviert war, vollständig dokumentiert werden müssen. Insofern gehen wir hier aufgrund des Chief Medical Officers nicht von einer verzerrten Analyse aus.

Zu Ihrer dritten Frage, die sich auf den Zensierungsanteil bei MFSAF und EQ-5D bezieht: Es ist so, Sie haben es bestimmt schon gelesen: Wir haben im Dossier konsistente Time-to-Event-Analysen dargelegt, und Patienten, die einen Cross Over hatten, wurden zum Zeitpunkt des Cross Overs zensiert. Für die PROs zum Beispiel, hier MFSAF und EQ-5D, wissen wir, es gab in der Placebogruppe insgesamt 10 Patienten mit frühem Cross Over, und fünf davon hatten danach Fedratinib 400 mg erhalten. Das heißt, man kann hier ungefähr pi mal Daumen schätzen, 5 Placebopatienten wurden auf jeden Fall zum Zeitpunkt des Cross Overs zensiert.

Dann gibt es noch Patienten, die zum Beispiel aufgrund anderer Ursachen Therapieabbrüche hatten. Ich schaue kurz in meine Notizen. Wenn Sie mir eine Sekunde geben, kann ich Ihnen die konkreten Zahlen nennen. – Unter Fedratinib gab es am Ende von Zyklus 6 18 Patienten mit fehlenden Werten, davon hatte ein Patient Krankheitsprogression. Unter Placebo hatten 32 Patienten fehlende Werte, davon diese 10 Patienten, die Krankheitsprogression hatten; deshalb frühes Cross Over. Fünf davon hatten Fedratinib 400 mg erhalten. Insgesamt haben wir im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme Analysen eingereicht, die Effekte in die gleiche Richtung gezeigt haben, und wir haben durchaus positive und statistisch signifikante Effekte unter Fedratinib hinsichtlich Milz- und Symptomansprechen gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hofmann-Xu. Frau Bartz, Sie hinterfragen jetzt kritisch, ob das, was wir gehört haben, Ihren Anforderungen entspricht oder nicht. Bitte schön.

Frau Bartz: Genau. – So schnell konnte ich das jetzt nicht dokumentieren. Ich bin der Meinung, die Zensierungshäufigkeiten stehen nicht in den Stellungnahmen. Das ist das, was uns interessiert. Sie hatten in den Analysen gesagt, dass Patienten, die einen Baselinewert von Null hatten, zu Tag 1 zensiert wurden. Es gab unterschiedliche Zensierungsgründe. Uns würde für die Symptomfragebögen, als auch für die Lebensqualität interessieren, wie die Häufigkeiten waren. Ich konnte jetzt nicht so schnell mitschreiben, deshalb wäre es schön, wenn Sie uns das vielleicht im Nachgang zuschicken können. Das wäre gut.

Zum Chief Medical Officer nur noch eine Nachfrage: Sie haben gesagt, es wurde dokumentiert, aber ging das in die Analysen mit ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Der Algorithmus für das Milzansprechen legt fest, dass zwei unabhängige Gutachter das Milzansprechen beurteilen müssen. Wenn bei einem Gutachter kein so genanntes evaluable Milzansprechen vorlag, dann muss der Chief Medical Officer involviert werden. Nur so kann letztendlich ein Milzansprechen festgelegt werden. Also, wir sind uns sicher, dass alle Ergebnisse entweder durch beide Gutachter, wenn es konsistente Meinungen gab, oder durch die dritte Person, sprich den Chief Medical Officer, letztendlich beurteilt wurden. Deshalb gehe ich hier von keinem Verzerrungspotenzial aus.

Frau Bartz: Danke schön, die Frage hat sich damit erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt frage ich Frau Holtkamp: Haben Sie zu dem Komplex oder eine andere Frage? Ansonsten wäre Frau Müller an der Reihe.

Frau Dr. Holtkamp: Es ist eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann hat Herr Kulig direkt dazu eine Frage. – Okay. – Danach kämen Frau Müller und Frau Holtkamp.

Herr Kulig: Ich wollte nur, Frau Hofmann, die Bitte unterstreichen, dass es für uns wichtig ist, Gründe und Häufigkeit nachzuliefern. Sie haben jetzt auch nachgeliefert und gesagt, beim EQ-5D-VAS haben Sie fehlende Daten als Non-Responder gewertet. Wenn sehr viele Cross Over im Placeboarm als Non-Responder gewertet werden, kann man sich leicht vorstellen, dass da eine gewisse Verzerrung, wenn man die aus dem Vergleichsarm als Non-Responder wertet, vorliegen könnte. Deshalb, wie gesagt, nur noch mal zur Unterstreichung, dass wir wirklich

diese Zensierungshäufigkeiten und Gründe sehen wollen, um eine mögliche Verzerrung beurteilen oder ausschließen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, wir haben Sie nur fragmentarisch verstanden. Vielleicht könnten Sie kurz den ersten Teil wiederholen. Also, Faktum ist, Sie werden sagen, Sie wollen die Zensierungshäufigkeiten und Zensierungsgründe etc. pp. sehen, die wollen Sie dargelegt haben. Aber vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen.

Herr Kulig: Ich hatte das an dem Beispiel versucht. Zum Beispiel beim EQ-5D haben Sie jetzt auch nachgeliefert und mit der Stellungnahme ausgeführt, dass Sie fehlende Werte als Non-Responder gewertet haben. Wenn solche Cross Over und daraus resultierende fehlende Daten sehr viel mehr im Placeboarm, was im Studienprotokoll so vorgesehen ist, vorkommen, dann könnte eine gewisse Verzerrung sein, wenn in dem Placeboarm/Vergleichsarm viel mehr als Non-Responder gewertet werden. Deshalb ist es uns ein Anliegen, um die Daten zu beurteilen, dass wir die Häufigkeiten und Gründe bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist klar. Okay. Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und danach Frau Holtkamp. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Danke schön. – Ich habe noch zwei Fragen, eine an den pharmazeutischen Unternehmer, das ist eine methodische Frage, und eine an die Kliniker, das ist eine fachliche Frage. An den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben jetzt viel über die Morbiditätsendpunkte gesprochen. Beim Symptomansprechen mit modifizierendem MFSAF 50 prozentige Reduktion im PFS hatte die Fachberatung Medizin in ihrer Bewertung die Mittelwertsdifferenzen dargestellt, wo sich ein sehr hoch signifikanter Vorteil zeigte, und darauf hingewiesen, dass ein Effektschätzer im Sinne eines relativen Risikos für diesen Endpunkt nicht eingereicht worden ist, wenn ich das richtig verstanden habe. Könnten Sie bitte noch mal zu Time to Event versus relative Risikoauswertung bei Morbiditätsendpunkten, insbesondere beim modifizierten MFSAF, ausführen?

Dann habe ich an die Kliniker eine Frage: Herr Professor Wörmann hat es am Anfang mit dem clinical hold aufgrund der aufgetretenen Wernicke-Enzephalopathien insbesondere im höher dosierten 500 mg-Arm, der nicht zugelassen wurde, kurz angesprochen. Nun haben wir hier auch noch bei der Wernicke-Enzephalopathie 10 Prozent Fälle unter Fedratinib, 4,2 Prozent interessanterweise auch im Placeboarm, allerdings, wie es üblich ist bei MedDRA-Codierung, sowohl nachgewiesene Fälle als auch Verdacht auf. Da wird ja nicht differenziert. Können Sie sich irgendwie erklären, dass man im Vergleichsarm auch vier Fälle hatte? Gibt es da irgendeine Prädisposition, die möglicherweise mit der Grunderkrankung zusammenhängt? – Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Beginnen wir mit Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank für Ihre Frage, Frau Müller. Gerne beantworte ich Ihre erste Frage, die sich auf die Time-to-Event-Analyse versus relative Risiken bezieht. Wie ich vorhin schon erläutert habe, haben wir im Dossier die Time-to-Event-Analysen für alle Endpunkte dargestellt. Es gibt zwei Hauptgründe, warum wir das so gemacht haben. Grund eins: Es gibt diesen Cross Over unter den Placebopatienten nach sechs Zyklen. Das heißt, es könnte danach schon ein Verzerrungspotenzial geben, wenn man den Effekt zwischen Fedratinib und Placebo vergleicht. Der zweite Grund ist: Es gibt auch unterhalb der Behandlungsgruppe patientenindividuell lange Beobachtungszeit, diese möchten wir auch mit einer Time-to-Event-Analyse berücksichtigen. Insofern ist eine Time-to-Event-Analyse aus unserer Sicht die adäquate Analyse.

Jetzt spezifisch zum Milzansprechen, weil der Endpunkt ein wenig speziell ist: Milzansprechen bzw. der MFSAF-Fragebogen wurde in der Studie JAKARTA bis Ende Zyklus 6 erhoben. Das heißt, in diesem Kontext würden wir jetzt keinen großen Unterschied in dem Therapieeffekt

erwarten, der mit einer Time-to-Event- oder mit einer Responderanalyse gemessen wurde. Falls Sie sich dafür interessieren, haben wir auch das relative Risiko für das Milzansprechen vorliegen. Es gibt nach sechs Zyklen ein relatives Risiko zwischen Fedratinib und Placebo von ungefähr 4,7, und es ist auch statistisch signifikant, also insofern ganz konsistent zu dem Effekt der Time-to-Event-Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Es wäre schön, wenn Sie das noch nachliefern könnten, das relative Risiko mit allen dazugehörigen Werten, Konfidenzintervallen usw.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Das machen wir.

Frau Dr. Müller: Die FB Med hatte das auch angemerkt, wenn Sie für diesen Endpunkt das gleichwertig für Time-to-Event sehen, ich habe schon verstanden. Für die anderen wollen Sie damit gewisse mögliche Verzerrungen korrigieren. Ist auch üblich, Time-to-Event-Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Zweiter Teil, Herr Wörmann und Herr Grießhammer.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht anfangen. In der zusammenfassenden Stellungnahme kam die Rückmeldung, dass die Enzephalopathie kein Problem mehr ist. Das könnte eine Kombination aus Aufmerksamkeit und Dosierung sein. Das müssten die Kollegen noch bestätigen, damit das glaubwürdig rüberkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grießhammer hat sich gemeldet. Herr Grießhammer, können Sie die Glaubwürdigkeit der Aussage von Herrn Wörmann untermauern – mit all Ihrer wissenschaftlichen Gewichtung und Ihrer Kompetenz, die Sie in die Leitlinie einbringen? Herr Wörmann ist wieder am Fishing for Compliments.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Offensichtlich. – Es ist so: Wir haben uns die Fälle alle noch einmal angesehen. Gerade die, die eine Wernicke-Enzephalopathie erlitten hatten, waren schwerstkranke kachektische Patienten. Ich erinnere mich an einen, der sogar eine Ernährungssonde hatte. Ich meine, solche Patienten sollten überhaupt nicht in eine Studie kommen, muss man klar sagen. Aber es wundert nicht – und das war die berechtigte Frage von Frau Müller –, warum auch im Placeboarm. Das ist genau der Grund; es sind fortgeschrittene Patienten im Krankheitsstadium in die Studie inkludiert worden, die dann auch ein Profil haben, so eine Erkrankung zu entwickeln. Insofern wundert mich das nicht, dass das im Placeboarm ist. Mich hat es eigentlich eher gewundert, dass aufgrund der allerdings retrospektiv eingesehenen Daten die Studie unterbrochen worden ist, was für die Entwicklung und für die Patienten nicht richtig gut, aber unter Sicherheitsaspekten unvermeidlich war. Ich glaube, dass dieser Aspekt der Wernicke-Enzephalopathie eher in den Hintergrund rücken wird. Ich erwarte da keine weiteren Probleme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Sehen Sie das, Herr Koschmieder, und Herr Professor Heidelberg, in ähnlicher Richtung?

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ja, ich sehe das ähnlich. Ich glaube, wir waren damals schon aus klinischer Sicht erstaunt, dass diese Fälle aufgetreten waren. Soweit ich informiert bin, sind die aufgearbeitet worden. Da sind, soweit ich weiß, in Abstract-Form publiziert, von neun Fällen sind nur wenige – ich habe einen im Kopf, möglicherweise bildgebend noch zwei mehr –, die sich wirklich als Wernicke-Enzephalopathie bestätigt hatten. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass wir auch Einzelfälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie sehen in immer mehr Studien, gar nicht nur bei den Myelofibrose-Patienten, sodass ich denke, dass die Awareness und die MedDRA-Codierung wirklich wichtig sind. Ich erwarte, wie Herr Grießhammer auch, keine plötzliche Zunahme dieser Fälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Herrn Heidelberg. Sehen Sie das genauso, Herr Heidelberg?

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Da kann ich mich anschließen. Ich erwarte ebenso keine Zunahme. Das ist, wie schon von den Vorrednern ausgeführt, ein Aspekt der Malnutrition und des Allgemeinzustandes der Patienten, die da behandelt und eingeschlossen wurden. Insofern ist dem nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich Frau Dr. Möhlenbrink vom pU noch gemeldet. Ich nehme an, dazu. Dann würden wir mit Frau Holtkamp und Frau Hager weitermachen. Danach würde ich die Rednerliste gerne schließen, weil wir eigentlich durch sein müssten.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – Ich wollte aus pharmazeutischer Sicht ergänzen, dass wir transparent damit umgehen, dass die Fälle aufgearbeitet wurden. Es konnte ein Verdachtsfall im 500-mg-Arm als gesichert bestätigt werden, was nicht die fachinformationskonforme Dosierung ist. In der Fedratinib-Fachinformation gibt es eine risk mitigation strategy, die hier implementiert wird, und es soll regelmäßig auf Thiaminlevel getestet werden, weil die Patientensicherheit an erster Stelle steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp und dann Frau Hager.

Frau Dr. Holtkamp: Ich wollte auch das Nebenwirkungsprofil ansprechen. Zur Wernicke-Enzephalopathie haben Sie schon ausführliche Ausführungen gemacht. Die Nebenwirkungen sind im Vergleich zu Placebo wenig überraschend ausgeprägter. Deshalb wollte ich bei den Klinikern nachfragen, wie Sie das einschätzen. Ihrer schriftlichen Stellungnahme habe ich entnommen, dass Sie meinen, dass das alles doch recht gut händelbar ist. Können Sie das noch einmal bestätigen? Denn es sind nicht nur Laborwerte, bei denen es Nachteile gab. Mich würde ergänzend interessieren, wie Sie das Nebenwirkungsprofil zu Ruxolitinib einschätzen. Es gibt bisher keinen direkten Vergleich, aber wie ist da Ihre klinische Erfahrung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte beginnen? Bitte schön, Herr Professor Heidel.

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Ich fange einmal mit dem zweiten Aspekt an: Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Ruxolitinib. Was man beim Fedratinib mehr gesehen hat, sind diese gastrointestinalen Nebenwirkungen, die, wie Sie ausgeführt haben, behandelbar und supportiv medizierbar sind. Dazu sind die Informationen vorhanden. Es wird auch darauf hingewiesen, sowohl was Antiemese angeht, die konsequent betrieben werden muss, als auch die Behandlung möglicherweise auftretender Diarrhöen. Hier ist es zum einen so, dass dies mit den empfohlenen Medikamenten in den allermeisten Fällen beherrschbar ist.

Zum Zweiten liegen Langzeitbeobachtungen bei einigen Patienten vor, die vermuten lassen, dass diese Toxizität vor allen Dingen in den ersten Zyklen eine Rolle spielt und im weiteren Verlauf eher abnimmt. Im Vergleich zum Ruxolitinib ist es so, dass auch da bestimmte Nebenwirkungen bekannt sind, zum Beispiel, Virusreaktivierungen, die circa 5 Prozent der Ruxolitinib-Patienten betreffen. Das ist ein Signal, das wahrscheinlich der etwas geringeren Spezifität von Ruxolitinib zuzuschreiben ist und das so beim Fedratinib aus den bisher vorliegenden Daten nicht extrahierbar war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heidel. – Herr Wenzel, haben Sie eine Nachfrage dazu, oder Frau Holtkamp Nachfrage?

Herr Wenzel: Ja, ich hätte eine Nachfrage dazu, Frau Holtkamp ist mir knapp zuvorgekommen. Noch einmal an die Experten: In der Fachinformation von Ruxolitinib wird definitiv auf die immunsuppressive Wirkung hingewiesen, das heißt, auch auf die Gefahr von Infektionen, die unter Ruxolitinib auftreten können. In der Fachinformation von Fedratinib habe ich es zumindest nicht gefunden. Gibt es seitens der Experten Hinweise darauf, dass Fedratinib in dieser Hinsicht ähnlich wirkt, weil es letztendlich ein vergleichbarer Wirkmechanismus ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben jetzt eine Wortmeldung von Herrn Professor Koschmieder dazu. – Herr Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Das ist sehr interessant. In den Studien, soweit ich es herauslesen konnte, gab es Infektionen, auch virale Infektionen, insbesondere Zoster-Infektionen – in beiden Studien, sowohl für Ruxolitinib als auch für Fedratinib. Was Herr Heidel aber, glaube ich, gerade ansprach, ist: Es gibt gerade vom EHA-Meeting von diesem Jahr In-vitro-Daten, dass das Fedratinib möglicherweise weniger inhibierend auf NK- oder T-Zellen einwirkt, möglicherweise, weil es JAK1 nicht hemmt. Die große Frage bleibt aber, ob sich das auch in unterschiedlichen Infektionsraten niederschlägt. Ich glaube, auch hier brauchen wir zusätzliche Daten, um das wirklich zu vergleichen, weil ich denke, für einen Patienten, der mit der Diagnose konfrontiert wird, und die Ärzte und Ärztinnen für die Erstlinie müssen solche Dinge auch wissen, damit sie das mit berücksichtigen können.

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

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Vielleicht kann ich dazu noch anmerken: Zum einen gibt es diese Daten, die Professor Koschmieder vom diesjährigen EHA eben genannt hat, die das belegen. Aber es gibt auch noch etwas ältere genetische Daten, die zeigen, dass wirklich die Spezifität JAK1 über JAK2 die Immunsuppression scheinbar wirklich beeinträchtigt. Da hat Fedratinib jetzt eine deutlich höhere Spezifität für JAK2. Das sieht man. Funktionell genetisch wie pharmakologisch lassen sich diese Daten nachvollziehen. Natürlich braucht es jetzt die klinische Erfahrung in der Zukunft, aber grundlegend ist es erklärlich, dass Fedratinib wahrscheinlich weniger immunsuppressiv wirkt, als das Ruxolitinib tut. Da benötigt es aber, was wir vorhin schon angesprochen haben, Langzeitdaten, die wir aus Registern bekommen können, um diese Infektanfälligkeit wirklich spezifisch zuordnen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hofmann-Xu dazu ergänzend, dann gehe ich zurück zu Frau Holtkamp und Frau Hager.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte nur kurz unsere Studiendaten in JAKARTA bezüglich der Infektionen nennen. Ich denke, das ist für die Fragestellung auch interessant und relevant. Wir haben in der JAKARTA-Studie zwischen Fedratinib und Placebo hinsichtlich des SOC, also System Organ Class, Infektionen und parasitäre Erkrankungen keinen statistisch signifikanten Unterschied beobachtet. Es gab einen Patienten unter Fedratinib 400 mg mit einem milden Herpes Zoster, aber, wie gesagt, nur im Schweregrad mild, also 1 bis 2. – Das möchte ich noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Dann zurück zu Frau Holtkamp. Frau Holtkamp, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. – Ich habe noch ergänzend überlegt, dieses geringere Sekundärmalignomrisiko könnte eventuell auch mit dieser geringeren Suppression von T- und NK-Zellen zusammenhängen. Das ist wahrscheinlich nur eine Hypothese, die anhand weiterer Daten geprüft werden müsste oder könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Nicken bei Herrn Professor Wörmann. Die anderen nicken auch. Herr Professor Koschmieder nickt auch, die anderen widersprechen nicht, das ist also spekulativ, muss geklärt werden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es auch mit Worten kurz erklären. Das ist genau der Punkt, den Frau Holtkamp macht. Es ist ein wahnsinnig wichtiges Thema, und insofern sind Langzeitbeobachtungen absolut unerlässlich. Ja, die Theorie ist korrekt, aber über Spekulationen hinaus dürfen wir in der jetzigen Datenlage, glaube ich, nicht gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, okay?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Holtkamp. – Dann habe ich noch Frau Hager, letzte Frage GKV-SV.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich habe noch eine ganz kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben für die JAKARTA-Studie den primären Datenschnitt vom 01.05.2013 eingereicht. Abgebrochen wurde die Studie aber erst im November, auch die letzte Fedratinib-Gabe war noch später, Anfang Dezember, sodass eigentlich noch Auswertungen für dieses längere Follow-up hätten durchgeführt werden können. Warum haben Sie das nicht gemacht und für die Nutzenbewertung eingereicht, weil das gerade für die Nutzenbewertung immer interessiert und relevant ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Ja, die Frage kann ich gerne beantworten. Es wurde präspezifiziert, dass man bis zu diesem Datenschnitt vom Mai 2013 den primären Endpunkt erreichen muss, also der Primärendpunkt war bis dahin erreicht. Deshalb wurde die Wirksamkeit als reif angesehen. Sämtliche Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden im Studienbericht gesammelt und berichtet. Dann kam der clinical hold, und den Patienten wurde diese sogenannte Thiaminsupplementierungsphase angeboten. Es gab dann eine zusätzliche Phase bzw. einen zusätzlichen Bericht für die aktualisierten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bis zum Ende der Supplementierungsphase. Die Wirksamkeitsdaten betreffen nur die Dauer des Ansprechens, die Sicherheitsdaten betreffen zum Beispiel unerwünschte Ereignisse bis zum Ende der Behandlung mit Fedratinib und auch unerwünschte Ereignisse, die während der Thiaminsupplementierungsphase aufgetreten sind. Beide Daten wurden in unserem Studienbericht transparent berichtet. Für die Nutzenbewertung sehen wir die sechs Zyklen als ausreichend lange an, weil ein direkter Vergleich zwischen Fedratinib und Placebo möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Frau Hager, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Hager: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich gerne dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte gute Stunde oder die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder Sie, Frau Glogger? – Bitte schön, Frau Glogger, Sie haben das Wort.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Danke für die Möglichkeit, die Diskussion der heutigen Anhörung kurz zusammenzufassen und abzuschließen. Wir haben ausreichend die Daten zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit von Fedratinib in beiden Teilpopulationen besprochen. Wir haben auch die Patientenrelevanz des primären Endpunktes Milzvolumenreduktion als relevanten Punkt für die Patienten diskutiert. Ich denke, auch der hohe medizinische Bedarf, der hier weiterhin besteht, ist zum Vorschein gekommen. Andererseits können wir den Wunsch nach langfristigen Daten verstehen, der hier ebenfalls adressiert wurde. Für die Nutzenbewertung möchte ich hervorheben, dass wir mit der JAKARTA, einer hochwertigen Phase-III-RCT, in ausreichender Dauer und JAKARTA2 eine gute Evidenzlage vorlegen, um den Zusatznutzen für Fedratinib jetzt abschließend zu bewerten.

Auch zum Stellenwert von Fedratinib in der Versorgung haben wir gesprochen. In der Diskussion wurde der wie folgt beschrieben: für die Teilpopulation 1 als Alternative zum aktuellen Therapiestandard, beispielsweise bei Patienten mit geringen Thrombozytenzahlen oder mit großen Milzen, und für die Teilpopulation 2, die bisher ohne wirksame Therapiealternative den höchsten medizinischen Bedarf hat.

Ich möchte noch einmal kurz zusammenfassen, worauf unserer Ansicht nach der Zusatznutzen von Fedratinib bei der Myelofibrose beruht. Erstens ermöglicht Fedratinib eine lang anhaltende Verringerung des Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren

Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und das zweitens mit einem erwartbaren Sicherheitsprofil; auch das ist ausreichend diskutiert worden. Für die Teilpopulation 1, die bisher nicht mit einem JAK-Inhibitor behandelten Patienten, lässt sich aus der RTC JAKARTA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. In der Teilpopulation 2, den bereits mit Ruxolitinib behandelten Patienten, lässt sich der Zusatznutzen derzeit nicht quantifizieren, da die Zulassungsstudie JAKARTA2 einarmig ist. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen bisher nicht erreichten beträchtlichen Effekt und damit einen Zusatznutzen.

Damit möchte ich schließen und bedanke mich für die heutige Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Glogger, für diese Zusammenfassung, danke an die Kliniker, danke an Sie als pharmazeutischer Unternehmer, dass Sie sich unseren Fragen gestellt haben, danke auch an die Vertreter der Bänke und FB Med für ihre Fragestellungen. Wir werden das, was diskutiert worden ist, bei den internen Entscheidungsfindungen zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:16 Uhr