

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Bosutinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2013
von 10.12 Uhr bis 10.54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Pfizer Pharma GmbH:

Herr Dr. Eichhorn
Herr Dr. Kalanovic
Herr Leverkus
Frau Dr. Herzberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Frau Plesnila-Frank
Frau Leyrer

Angemeldete Teilnehmer der Firma ARIAD Pharmaceuticals:

Herr Hoeller
Herr Hosius

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Es geht um ein Orphan Drug, um Bosutinib. Der heutigen Anhörung liegen zum einen ein Dossier der Fachberatung Medizin vom 1. August und zum anderen eine IQWiG-Dossierbewertung vom 22. Juli 2013, die sich mit Patientenzahlen und anderen Fragestellungen befasst, zugrunde.

Wir haben es mit einem Orphan Drug zu tun, das als Last-Line-Therapie bei Patienten mit CML nach Vorbehandlung eingesetzt wird, für die andere Wirkstoffe entweder aufgrund Resistenz oder Intoleranz nicht infrage kommen. Wir haben es mit einer sehr überschaubaren Evidenzgrundlage zu tun. Gegenstand der Bewertung, die wir hier einstellen, sind vier kleine Post-hoc-Subpopulationen, einmal N gleich 21, dann 15, 5 und 11 Patienten aus einer offenen einarmigen Studie ohne Vergleichsintervention. Wir haben es also mit einer Patientengruppe zu tun, für die, einfach formuliert, eine medizinische Versorgungslücke besteht.

Verschiedene Stellungnahmen sind abgegeben worden, und zwar von Pfizer, von der DGHO, von Bristol-Myers und von ARIAD sowie von LeukaNET e.V. und vom vfa. Ich kann zur heutigen Anhörung begrüßen – es sind teilweise alte Bekannte, die man ja regelhaft und regelmäßig hier sieht –: Herrn Dr. Eichhorn, Herrn Dr. Kalanovic, Herrn Leverkus und Frau Dr. Herzberg von Pfizer, dann Frau Plesnila-Frank von Bristol-Myers – Frau Leyrer ist noch nicht da –, dann Herrn Hoeller und Herrn Hosius von ARIAD, Herrn Professor Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa.

Zum Ablauf das Übliche: Wir haben uns zum Ziel gesetzt, diese mündliche Anhörung in spätestens eineinhalb Stunden abzuschließen. Meine ganz herzliche Bitte wäre, dass zunächst einmal der pharmazeutische Unternehmer kurz zu den relevanten Punkten – sie liegen ja auf der Hand – vorträgt und dass wir dann versuchen, die möglicherweise streitigen bzw. offenen Dinge hier zu diskutieren. Dass Sie bitte nicht komplett Ihre schriftliche Stellungnahme vorlesen, ist auch klar; diese haben wir alle gelesen. So haben wir dann eben ein bisschen mehr Zeit, um zu diskutieren. Nochmals der formale Hinweis darauf, dass ein Wortprotokoll geführt wird. Das heißt, alles, was Sie sagen, wird mitsteno-graphiert und Ihnen am Ende natürlich auch zugänglich gemacht. Deshalb bitte ich Sie, Ihren Namen zu nennen, bevor Sie hier Wortbeiträge abgeben.

Das war es aus meiner Sicht. Noch einmal herzlich willkommen! Trotz des schlechten Wetters hoffen wir auf eine freundlichere Diskussion. Manchmal ist das Wetter ja nicht präjudizierend für das, was dann an Diskussionen geführt wird, und wir hoffen, dass das auch heute so ist. – Wer möchte beginnen?

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Guten Morgen, Herr Hecken! Guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Bevor ich mit unserem Eingangsstatement beginne, möchte ich kurz die Funktionen der anwesenden Kolleginnen und Kollegen von Pfizer nennen, die Sie schon so freundlich begrüßt haben. Frau Dr. Claudia Herzberg, ganz rechts, ist unser Medical Advisor für das Therapiegebiet Hämato-Onkologie, Herr Dr. Kalanovic ist unser Medical Director für die Onkologie, daneben sitzt der Ihnen bekannte Herr Leverkus, Director Health Technology Assessment & Outcomes Research. Zu meiner Person: Ich bin Geschäftsführer von Pfizer Onkologie in Deutschland.

Zu unserem Eingangsstatement: Sehr geehrter Herr Hecken, meine sehr geehrten Damen und Herren, die chronische myeloische Leukämie ist eine seltene hämato-onkologische Erkrankung, die mit

einer starken Vermehrung von Leukozyten und ihren Vorstufen im Blut und im blutbildenden Knochenmark einhergeht. Da der Gemeinsame Bundesausschuss und Pfizer hier in Berlin ansässig sind, sei erwähnt, dass es sich bei der von Rudolf Virchow im Jahre 1845 erstmals mit dem Namen „Leukämie“ beschriebenen Erkrankung sehr wahrscheinlich um eine CML handelte.

Im letzten Jahrzehnt hat sich die CML geradezu als Modellerkrankung für eine molekularbasierte Diagnostik und Therapie onkologischer Leiden etabliert. Nachdem ein einzelner genetischer Defekt, das Philadelphia-Chromosom mit der Genfusion BCR-ABL, als Krankheitsursache identifiziert werden konnte, verbesserte vor elf Jahren die Einführung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib die bis dahin sehr schlechte, überwiegend infauste Prognose mit einer dramatischen Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und vor allem des Überlebens. Um CML-Patienten, die Imatinib nicht vertragen oder dagegen resistent sind, zu therapieren, wurden vor fünf Jahren mit Nilotinib und Dasatinib Tyrosinkinaseinhibitoren der sogenannten zweiten Generation für die Zweitlinientherapie der CML zugelassen. Eine im Vergleich zu Imatinib höhere Effektivität in Bezug auf die vom G-BA in seiner Nutzenbewertung von Bosutinib als patientenrelevant anerkannten Morbiditätsendpunkte „Molekulares Ansprechen“ und „Zytogenetisches Ansprechen“ haben dazu geführt, dass Nilotinib und Dasatinib neben Imatinib auch in der Erstlinientherapie der CML zugelassen wurden.

Was aber ist mit CML-Patienten, die bereits mit einem oder mehreren Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt wurden und für die weder Imatinib noch Nilotinib und Dasatinib aufgrund von Resistenzen und/oder Intoleranzen als geeignete Behandlungsmöglichkeiten angesehen werden? Für diese sehr kleine Patientengruppe einer ohnehin seltenen Erkrankung gab es bis Mai dieses Jahres als einzige therapeutisch akzeptable Option primär die allogene Stammzelltransplantation für geeignete Patienten. Wie schon gesagt: Die allogene Stammzelltransplantation steht nicht allen Patienten zur Verfügung, da sie von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders, dem Alter des Patienten und der Krankheitsphase der CML abhängig ist. Die allogene Stammzelltransplantation ist zudem mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Die transplantationsbezogene Mortalität liegt zwischen 15 und 40 Prozent.

Hydroxyharnstoff bzw. Interferon sind schlechte Alternativen zur allogenen Stammzelltransplantation. Sie sind unspezifisch und nachweislich weniger wirksam als Tyrosinkinaseinhibitoren. Genau eben für diese spezielle Therapiesituation mit einem hohen medizinischen Bedarf ist Bosutinib als Tyrosinkinaseinhibitor und Arzneimittel zugelassen. In dieser speziellen Behandlungssituation sind wir überzeugt, dass das Ausmaß des patientenrelevanten Zusatznutzens von Bosutinib gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung insbesondere gegenüber den bestehenden indikationsspezifischen Behandlungsalternativen per Definition als erheblich einzustufen ist. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt demnach vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Für Bosutinib, für diese spezielle Gruppe von CML-Patienten, liegt gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung deswegen ein erheblicher Zusatznutzen vor, da die Behandlung mit Bosutinib in allen drei Krankheitsphasen zu langfristigen Krankheitsremissionen führte. Auch der Krankheitsverlauf zeigte sich durch Bosutinib erheblich verzögert, da die Transformationsrate in die prognostisch ungünstige akzelerierte Phase und die Blastenkrise gering ist. Für die mit Bosutinib therapierte Patientenpopulation bedeutete die mittels Morbiditätsendpunkten „Molekulares Ansprechen“ und „Zytogenetisches Ansprechen“ belegte Krankheitsremission klinisch eine erhebliche Verlänge-

rung des progressionsfreien Intervalls und des langfristigen Überlebens, wie zum Beispiel die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate belegen konnte.

Die Verträglichkeit von Bosutinib ist für die indikationsspezifische Population akzeptabel, mit klinisch relevanten, aber beherrschbaren und meist transienten Nebenwirkungen. Gegenüber Dasatinib und Nilotinib bietet Bosutinib aufgrund des differenten TKI-Inhibitionsprofils sogar Aspekte einer besseren Verträglichkeit, insbesondere hinsichtlich langfristig zu erwartender Nebenwirkungen. Für potenziell transplantationsfähige Patienten kann mit Bosutinib das hohe transplantationsassoziierte Mortalitätsrisiko vermieden werden. Auch die damit verbundene Morbidität sowie die schwerwiegenden Nebenwirkungen einer myeloablativen Therapie, das heißt Hochdosischemotherapie und Bestrahlung, können für Patienten vermieden werden. Es kann auch die langfristig erforderliche immunsuppressive Therapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation vermieden werden.

Zusammengefasst: Für das Arzneimittel, das als Orphan Drug mit einer bedingten Zulassung in Europa Patienten sofort zugänglich gemacht wurde – im EPAR heißt es, es gibt einen significant clinical benefit, was als erheblicher klinischer Nutzen gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung definiert werden kann –, sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen, den wir auch in unserer Stellungnahme sowie im Dossier als umfänglich begründet erachten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eichhorn. – Für das Protokoll stellen wir fest, dass auch Frau Leyrer zwischenzeitlich eingetroffen ist.

Gibt es Anmerkungen zu dem, was Herr Dr. Eichhorn jetzt vorgetragen hat? – Das ist nicht der Fall. Dann stelle ich eine Frage. Herr Professor Wörmann, die DGHO hatte ja auch Stellung genommen und in der Stellungnahme doch sehr deutlich zum Ausdruck gebracht, dass die Effekte des Wirkstoffes für die in Rede stehende Patientengruppe durchaus von Relevanz sind. Sie hatten aber auch, wenn ich das richtig gesehen habe, gewisse Zweifel an der Feststellung, die Herr Eichhorn jetzt eben getroffen hat, dass hier von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen sei, weil zum einen Vergleichsinterventionen fehlen und zum anderen – was noch wichtiger ist – hier sehr kleine Patientengruppen einbezogen worden sind, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens jetzt ganz exakt, sozusagen in einer mathematischen Gleichung, sehr schwierig machen. Könnten Sie dazu vielleicht noch etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, vielen Dank. – Der erste Punkt ist, glaube ich, noch einmal zu betonen, dass wir zurzeit in einer Luxussituation sind. Ich kenne noch die Zeit, in der Patienten mit CML aufgeklärt werden mussten, dass sie noch vier bis sechs Jahre leben, wenn sie nicht transplantiert würden. Heute denken wir, dass die Lebenserwartung fast normal ist.

Es gibt mehrere kritische Punkte. Ich hole nur ganz kurz aus, weil Sie in kurzer Zeit ein neues Präparat, Iclusig[®] bzw. Ponatinib, ebenfalls für die CML, auch hier diskutieren. Imatinib ist hochwirksam, und etwa 5 Prozent brechen wegen Nebenwirkungen ab. Die beiden, die danach zugelassen worden sind, Nilotinib und Dasatinib, sind insofern spannend, als sie wirksamer sind, was die genetische Remission angeht, aber nicht messbar wirksamer, was die hämatologische Remission angeht, das Blutbild, das man sich anschaut. Deswegen sind wir zurzeit als Fachgesellschaft auch der Meinung, dass man die drei gleich werten kann, weil nicht gezeigt ist, dass eines von denen zu einer Lebensverlängerung führt. Das finde ich ziemlich relevant, weil es eine Reihe von Krankheiten betrifft, die wir jetzt viel besser behandeln können, wo man trotzdem nicht sicher ist, dass alles, was im Labor und auch beim Patienten gemessen eine bessere Remission bewirkt, auf die Dauer unbedingt für die Erstlinientherapie qualifiziert.

Die Frage in dieser Luxussituation ist jetzt, wozu neue Substanzen überhaupt noch notwendig sind. Kritisch sehen wir bei Imatinib, Dasatinib und Nilotinib, dass es, wie wir lernen mussten, eine kleine Gruppe von Patienten gibt, die diese nicht tolerieren. Vielleicht haben Sie es ein bisschen verfolgt: Nilotinib macht zurzeit eine kleine Welle, weil es Atherosklerose zu fördern scheint. Das kann auch bei anderen von diesen Substanzen auftreten. Es ist nicht ganz unerwartet, dass wir, nachdem fünf bis sieben Jahre ein Medikament als Dauertherapie gegeben wurde, auf einmal Unterschiede bei Patienten sehen, die wir vorher nicht geahnt haben. Es wäre fast erstaunlich, wenn das nicht irgendwann auftritt. Insofern ist das Thema, dass wir etwas für Unverträglichkeit brauchen, sehr relevant.

Bosutinib ist genau wie Dasatinib und Nilotinib wirksamer als Imatinib, was die hämatologische Remission angeht – eine gut durchgeführte randomisierte große Studie zeigt das –, aber ohne dass der ganz kritische Endpunkt Overall Survival dadurch besser geworden wäre. Deswegen glaube ich, dass es richtig ist, es zunächst einmal in dieser Orphan-Drug-Nische einzusetzen. Alle, die wir gefragt haben – die stehen auch als Autoren drauf; es gibt ein paar Kliniken in Deutschland, die besonders viele von diesen Patienten sehen; dazu gehört auch die Charité –, sehen, dass es Patienten gibt, die mit Bosutinib sehr gut laufen.

Wenn wir uns dieses Verfahren kritisch anschauen, könnte man darüber diskutieren, ob eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie die allogene Stammzelltransplantation wäre. Das ist ja auch von der Firma mit Experten, glaube ich, vielfach diskutiert worden. Es wird nicht leicht sein, eine entsprechende Studie durchzuführen; und ich bin nicht einmal sicher, ob sich Patienten randomisieren lassen werden. Wenn man sich zwischen einer allogenen Stammzelltransplantation und Bosutinib entscheiden kann, wird es, auch wenn ich die Zahl 15 bis 40 Prozent Mortalität infrage stelle – ich glaube, die Werte sind heute niedriger –, die Bauch- und Fußentscheidung geben, dass die Patienten, selbst wenn sie aufgeklärt werden, Bosutinib haben wollen. Trotzdem wäre das die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Ich glaube aus zwei Gründen, dass der Nutzen nicht quantifizierbar ist. Der eine betrifft rein die Anzahl. Mit 21 Patienten einen Nutzen zu quantifizieren macht so ein bisschen alles zunichte, was Sie sonst hier an Zahlen diskutieren.

Der zweite ist: Wir denken eigentlich, dass wir unseren Kollegen empfehlen sollten, Bosutinib nicht erst einzusetzen, wenn der Patient in einer Akzeleration oder in einer Blastenkrise ist, sondern schon dann, wenn absehbar ist, dass er molekular nicht gut anspricht oder Nebenwirkungen hat. Dann sollte man von einem der vorher eingesetzten Präparate frühzeitig wechseln. Das heißt, wir glauben schon, dass es höhere Ansprechraten gibt, weil mehr Patienten noch in formal chronischer Phase behandelt werden. Nur macht es das für Sie noch schwieriger, weil dann auch die Hälfte der Daten, die hier zu Akzeleration und Blastenkrise vorliegen, nicht brauchbar sind. Wir denken allerdings, dass die Daten eher etwas günstiger sind. Aber das ist Bauchgefühl. Wir wissen nicht, ob die Kollegen sich dementsprechend entscheiden.

Unser Ziel wäre demnach schon, nicht mehr zu warten, bis ein Patient richtig krank wird, sondern schon dann sollte gewechselt werden, wenn wir messen können, dass ein Patient nicht auf eine der bisherigen Substanzen anspricht, oder er sagt: Also, ich möchte keine offenen Beine haben – einige Patienten haben ja Nebenwirkungen wie zum Beispiel hautoffene Beine –; ich wechsele mal das Präparat, auch wenn es gut angesprochen hat. – Solch ein Patient würde, selbst wenn wir davon ausgehen, dass dieses neue Präparat, meinetwegen Bosutinib, exzellent anspricht, dann aber in die Gut-Ansprecher-Gruppe hineinfallen. Wir haben also zwei Argumente dazu, dass wir eher dazu tendieren bzw. raten, zu sagen: „nicht quantifizierbar“: einmal die kleine Zahl, und zum anderen ist nicht abseh-

bar, ob das, was in dieser Studie präsentiert wurde, wirklich zukünftig auch die Realität der Versorgung sein wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Replik dazu oder Fragen oder Anregungen? – Bitte schön, Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Herr Wörmann und Herr Eichhorn, Sie hatten ja erwähnt, dass in dieser Therapiesituation eigentlich die Stammzelltransplantation die zweckmäßige Vergleichstherapie gewesen wäre, statt es unter Orphan Drugs fallen zu lassen. Könnten Sie noch einmal ein bisschen genauer ausführen, warum es gemäß der Studiensituation nicht möglich war, Bosutinib gegen diese Therapie zu vergleichen?

Frau Dr. Herzberg (Pfizer Deutschland): In dieser Situation – man muss es verstehen – ist der Patient in seinen Therapieoptionen sehr eingeschränkt. Das heißt, wir haben es hier mit Patienten zu tun, die teilweise mehrfache Resistenzen haben oder für die Intoleranzen vorlagen. Ich denke, für Patienten in dieser Situation würde es nicht infrage kommen, an einer randomisierten Studie teilzunehmen, und die Dringlichkeit, die bei einer Stammzellspendersuche an der Tagesordnung ist, wäre mit dem klassischen Verfahren einer randomisierten Studie nicht vereinbar. Auch müsste man zum Beispiel Patienten, die zu der intoleranten Kohorte gehören, auf jeden Fall noch die Option mit einem TKI anbieten, denn gerade die müssten sich mit einer sehr hohen Mortalität und Morbidität auseinandersetzen, haben aber grundlegend ein gutes Ansprechen, weil man in dieser Situation nicht von einem schlechten Ansprechen bei intoleranten Patienten ausgehen kann. Andererseits ist es natürlich auch ethisch zu hinterfragen. Ich denke, im Prinzip ist diese Stammzellspendersuche, wenn ein Spender verfügbar ist, mit einem Verfahren einer Randomisierung von Patienten, für die ein passender Spender vorhanden wäre, nicht vereinbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zentner, sind Sie zufrieden oder haben Sie eine Nachfrage? – Ansonsten noch einmal Herr Wörmann. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Also, die erste Antwort war, dass man bei Nebenwirkungen die Studie nicht so durchführen sollte, sondern eher wechseln sollte. Das Problem der Randomisierung ist der Nimbus der Stammzelltransplantation im Guten und im Schlechten. Es gab Ende der 90er-Jahre eine Phase, da hat man bei Frauen mit Hochrisiko-Mammakarzinom autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt. Das ging von einem Kollegen Bezwoda in Südafrika aus, wobei sich hinterher herausgestellt hat, dass die Daten gefaked waren, dass dort Fehler drin waren. Das hat unter anderem dazu geführt, dass in den USA Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei Frauen nicht durchführbar waren. Es gab eine große New-York-Times-Schlagzeile „Women resist ...“, also weigerten sich, sich randomisieren zu lassen, weil sie alle die Stammzelltransplantation wollten, weil sie den Nimbus hatte, die bessere Therapie zu sein.

Ich glaube, dass es für Patienten extrem schwierig ist, sich für Studien, bei denen der Unterschied ihrer Belastung in den Armen so dramatisch weit auseinandergeht, nämlich Tabletten nehmen gegen allogene Stammzelltransplantation, einer Randomisierung zu überlassen. Sich zwischen zwei Tabletten zu entscheiden, ist nicht so schwierig. Sich zwischen höherer und niedrigerer Dosis zu entscheiden, da machen alle Patienten mit. Aber wir wissen, dass es, wenn die Unterschiede bei den Transplantationsstudien so groß sind, ganz schwierig ist, Patienten dafür zu rekrutieren. Die Mehrzahl lehnt es ab. Sie haben eine eigene Meinung. Das heißt nicht, dass alle gegen die Transplantation sind. Es können genauso, wie in dem Beispiel eben, alle dafür sein. Aber man kann nicht sauber randomisie-

ren. Man müsste Patienten ein bisschen deutlich zur Randomisierung zwingen. Und das geht natürlich mit unserem Verständnis nicht einher. Ich hoffe, das ist vom Argument her nachvollziehbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller und dann Herr Eichhorn.

Frau Dr. Müller: Ich möchte auch noch einmal nachfragen, warum hier keine Vergleichsgruppe mitgelaufen ist. Sie hatten das ja jetzt bezüglich der Frage der Stammzelltransplantation als Vergleichstherapie relativ überzeugend dargelegt. Sie, Herr Wörmann, hatten auch darauf Bezug genommen, was für Situationen aufgrund von vorgefertigten Meinungen, die nicht wirklich auf validen Daten beruhen, entstehen können, dass man also zum Beispiel bei Mammakarzinomen eigentlich keine neuen Ergebnisse mehr erhält. Ich erinnere mich an diese Zeit noch sehr gut. Dass diese Therapie durchgeführt wurde, hat auch viele Menschenleben gekostet; das kann man ganz klar sagen.

Meine Frage ist: Wenn es außer der Stammzelltransplantation keine Standardtherapie gibt, hätte es nicht unter Umständen trotzdem die Möglichkeit gegeben – wenn nicht, würde ich gerne wissen, warum nicht –, als Vergleichsarm so etwas wie Physician's Choice zum Beispiel mitlaufen zu lassen? Gut, in der Phase I natürlich noch nicht – Sie haben ja auch Phase-I-Daten verwendet –; da ist man noch in der Dosisfindungsphase, und es geht um Toxizität. Aber warum wurde das für die Phase II nicht gemacht? Und jetzt zu den ethischen Gründen: Das wäre sozusagen, wie eben schon erwähnt, die Annahme, dass etwas wirkt, bevor man es weiß. Dazu hätte ich gerne eine Antwort. Das wäre, denke ich, eine Möglichkeit gewesen.

Bei den ganzen Aussagen, die Sie hier gemacht haben, dass es sozusagen eine Verbesserung darstelle, fragt man sich immer: Verbesserung gegenüber was? Das ist die Frage, die aufgrund des Studiendesigns schwierig zu beantworten ist.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte aus methodischer Sicht antworten. Bei dem Medikament handelt es sich ja um ein Orphan Drug, und es gibt die *Guideline on Clinical Trials in Small Populations*. Diese war auch Grundlage für die Gespräche mit den Zulassungsbehörden, die im Prinzip auf der Grundlage dieser Guideline die Zulassung erteilt haben. In der Guideline ist ausgeführt, dass auch bei Orphan Drugs randomisierte „clinical trials“ eine „preferred option“ sind, aber in ihr wird auch darauf hingewiesen, dass bei kleiner Fallzahl und dann, wenn die „natural course“ der Erkrankung sehr gut bekannt ist, auch einarmige Studien ausreichend sind, um zu den Schlüssen, die die Zulassungsbehörde halt zu ziehen hat, zu kommen. Das zum einen.

Zum zweiten ist es so: Wenn Sie eine Vergleichsstudie machen, muss sie auch stark genug gepowert sein. Es macht keinen Sinn, Patienten unter Risiko zu setzen mit einer Studie, bei der hinterher sowieso nichts herauskommt.

Von daher zusammenfassend: Es ist zusammen mit den Zulassungsbehörden die Entscheidung getroffen worden, dass aufgrund des Orphan-Drug-Status und der Indikation der Erkrankung eine einarmige Studie ausreichend ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Da möchte ich noch einmal nachfragen: Sie hatten an einer Stelle auch geschrieben, dass die EMA jetzt von Ihnen noch ausdrücklich fordert, dass bis 2018 auch eine einarmige offene multizentrische Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit erstellt werden müsste. Das heißt also, nicht nur für die Zulassung hat man sich als EMA, weil man der Meinung ist, hier kein RTC durchführen zu können, für diese einarmige Studie entschieden, sondern hat Ihnen auch aufgegeben, die Daten, die noch zu generieren sind, im gleichen Schema zu generieren. Ist das korrekt? Nur, damit das Bild an dieser Stelle rund wird.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Das ist völlig korrekt. Sie haben meine Antwort vorweggenommen. Weil die Behandlungssituation so speziell ist, dass eine Randomisierung nicht möglich ist, war deswegen auch die Auflage der bedingten Zulassung, diese Studie bis 2018 als einarmige Studie durchzuführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller noch einmal, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Antwort. Herr Hecken hat ja teilweise schon aufgegriffen, was ich jetzt eigentlich noch nachfragen wollte. Ich habe Sie jetzt so verstanden – im Unterschied zur Argumentation in der Stellungnahme, wo Sie ja darauf abgehoben haben, dass es bisher keine Standardtherapie gab –, dass die geringe Fallzahl Sie dazu gezwungen hat, eine einarmige Studie zu machen, weil Sie gar nicht genug Patienten gehabt haben. Das ist nachvollziehbar; es geht ja um eine sehr kleine Patientengruppe. Nun ist die Frage: In dieser Post-Marketing-Studie – dass man dort keine Vergleichsstudien macht, ist eher üblich als bei einer Phase-II-Studie, wo man das eigentlich macht; das vielleicht noch als Anmerkung dazu – haben Sie ja, wenn ich das richtig verstanden habe, 150 Patienten. Da ist es also nicht mehr so schwierig, entsprechend viele Patienten zu rekrutieren. Nehmen Sie bitte noch einmal Bezug, warum das jetzt möglich ist und vorher nicht möglich war.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Die Argumente bezüglich der Vergleichstherapie aus der Stellungnahme – da wir davon ausgehen, dass Sie die Stellungnahme gelesen haben, wiederholen wir nicht alle – sind, so denken wir, noch valide. Dazu kann die Kollegin von der Medizin vielleicht noch etwas sagen.

Punkt zwei. Ich glaube nicht, dass die Anzahl von 150 Patienten, wenn Sie randomisieren wollen, um Unterschiede oder Äquivalenz festzustellen, ausreichend ist. Wenn Sie Studien machen, wo Sie einen Unterschied zeigen wollen, dann brauchen Sie in der Regel mehr als 150 Patienten.

Frau Dr. Müller: Es kommt darauf an, was für einen Unterschied ich als klinisch relevant definiere. Aber das haben Sie sicherlich alles durchgerechnet.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland): Ich sehe da keinen Widerspruch, Frau Müller. Die 150 Patienten, die jetzt gefordert werden, sollen ja die Datenbasis erweitern. Das ist kein Widerspruch dazu, dass man auf Basis der 50 Patienten und der sehr guten Ergebnisse in dieser schwierigen Situation jetzt medizinische Dringlichkeit sieht und ein Conditional Approval ausspricht.

Ob es einfach wird, diese Patienten zu rekrutieren, können wir jetzt noch nicht sagen. Das werden wir dann sehen. Ich gehe davon aus, dass es nicht einfach wird. Aber ich sehe da keinen Widerspruch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen zum Ausmaß des Zusatznutzens? Das sehe ich nicht.

Dann hatten wir noch ein paar andere Punkte, die strittig diskutiert worden waren. Bei den Patientenzahlen ist eine Literaturquelle ersetzt worden, am Ende jedoch kein Anlass gesehen worden, die Spanne weiter zu fassen. Gibt es da noch irgendetwas? Sind wir uns bei den Patientengruppen jetzt einig? – Das ist ja korrigiert worden. Sie haben ja darauf hingewiesen: falsche Literaturquelle, aber führt zum richtigen Ergebnis. Also auch nach der richtigen kommen wir zum gleichen Ergebnis.

(Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ja!)

Dann hatten Sie Probleme hinsichtlich der Jahrestherapiekosten. Das IQWiG hatte gesagt, eine Steigerung der täglichen Dosis auf 600 mg sei möglich. Sie hatten hier eine etwas andere Sichtweise. Wer möchte dazu vortragen? Das war auch von Pfizer gekommen. – Frau Herzberg, bitte.

Frau Dr. Herzberg (Pfizer Deutschland): In den Studien hat sich gezeigt, dass die relative Dosisintensität bei 0,88, in den fortgeschrittenen Phasen bei 0,9 lag, also unter den in der Fachinformation empfohlenen 500 mg, sodass wir aus klinischer Perspektive davon ausgehen können, dass es hier nicht zu einer regelmäßigen Aufdosierung kommt. Auch wird nicht über den Progress hinaus therapiert, das heißt, wir haben ganz festgelegte definierte Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen. Für diesen Fall haben wir eine Dosiserhöhung in der Fachinformation platziert. Aber das ist die einzige Ausnahme, nach der eine Dosissteigerung laut Fachinformation möglich ist. Ansonsten wird mit 500 mg therapiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Gerber-Grote dazu, bitte schön.

Herr Dr. Gerber-Grote: Ich denke, bei den Kosten sind wir uns einig; wir haben ja die gleichen Gesamtkosten wie Sie ausgewiesen. Wir haben das einfach nur als Bemerkung eingefügt, um eben den Entscheidungsträger – hier G-BA bzw. nachher die Verhandlerin GKV-Spitzenverband – darauf hinweisen, dass diese Aufdosierung möglich ist, da sie ja eben in der Fachinformation gegeben ist. Aber rein rechnerisch haben wir uns an die 500 mg gehalten, gehen da also mit Ihnen völlig konform. Wir haben nur eine Abweichung in Höhe von 2 Euro festgestellt, weil wir noch ein paar zusätzliche fachinformationsgetriebene Kosten einberechnet haben, die wir eben gesehen haben. Dagegen haben Sie auch nichts weiter eingewendet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Wer möchte? Herr Eichhorn.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Wir haben die Berechnung des IQWiG zur Kenntnis genommen. – Neben dem, was Frau Herzberg gesagt hat, möchten wir erwähnen, dass es unter Experten eher so ist, dass man möchte, dass die Dosierung von unten nach oben klinisch geprüft wird, so dass wir eher davon ausgehen – wie auch schon in der studierendokumentierten Dose Intensity –, dass die applizierte Dosis bei 500 mg oder darunter liegt. Das festzustellen ist ganz wichtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem, was Sie eben ausgeführt haben. Wird die Fachinformation entsprechend angepasst werden?

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Wenn der Erkenntnisgewinn entsprechend ist, wenn die Kohortenstudie gelaufen ist, wird es sich zeigen. Ich halte es für nicht ausgeschlossen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber Sie sagen auch nicht, dass sie geändert wird. Sie halten es für nicht ausgeschlossen. Schau'n wir mal. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Hintergrund ist sicherlich der, dass Imatinib damals mit 400 mg zugelassen wurde und erst später deutlich geworden ist, dass 600 bzw. 800 mg potenziell die bessere Dosierung ist und dass damit Remissionen erreicht werden wie mit den neuen Substanzen. Das zeigt uns, dass dort eine Variabilität drin ist.

Sie bekommen erst einmal alle Argumente. Der vorsichtige Arzt fängt lieber niedriger an und sagt: Die Substanzen sind so toll, ich kriege den Patienten eh in Remission, und dann gucke ich, welche Ne-

benwirkungen da sind. – Der andere ist mit der Remission nicht zufrieden und steigert nach oben. Ich weiß das nicht vorher, was dabei rauskommen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kalanovic.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland): Ich habe eine kurze Bemerkung zum Fachinfotext. Dieser geht ja letztlich auf einen Dialog mit der EMA zurück, und der wird auf Basis von Fakten geführt. Wenn sich herausstellen sollte und die Erkenntnisse ausreichen, dass eine andere Dosis aufgrund einer Studie – wir reden hier von einer Studie, die eher eine niedrigere Dosierung untersucht – eben besser oder genauso wirkt und womöglich besser verträglich ist, wird man sicher einen entsprechenden Kommentar in die Fachinfo aufnehmen. Aber das ist nicht unsere alleinige Entscheidung; das geschieht immer im Dialog mit der EMA.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, die Fragestellung brauchen wir hier nicht so zu überhöhen, weil wir nur über eine Rechengröße für die Jahrestherapiekosten sprechen und nicht über die Frage, ob und wann und unter welchen Konstellationen eine Wirksamkeit eintritt.

Weitere Wortmeldungen? – Sehe ich von den Bänken nicht. Gibt es von den anderen Stellungnehmern, die noch nicht zu Wort gekommen sind, das Bedürfnis, sich hier über die schriftlichen Stellungnahmen hinaus einzubringen? – Das ist nicht der Fall. Es gibt nur noch eine Frage von Frau Passon.

Frau Passon: Ich habe noch eine Frage zu der Operationalisierung des Endpunktes MCyR, also das gute zytogenetische Ansprechen. Sie hatten hier zwei verschiedene Operationalisierungen gewählt: einmal die Operationalisierung, dass Ansprechen als solches gezählt wurde, wenn der Patient ein MCyR neu erreichte, und zum anderen die Operationalisierung, die für die Subpopulation gewählt wurde, die auch die pivotale Population ist, wenn ein Ansprechen, ein MCyR, neu erreicht oder ein MCyR beibehalten wurde. Hierzu habe ich die Nachfrage, wie die Stellungnehmer die Relevanz dieser unterschiedlichen Operationalisierung wahrnehmen. Ich könnte mir beispielsweise vorstellen, dass in der chronischen Phase der CML die Probanden möglicherweise ein MCyR auch beibehalten hätten, wenn Bosutinib nicht gegeben worden wäre, weil hier die Krankheit langsam voranschreitet. Wie ist Ihre Einschätzung dazu, wie relevant die Operationalisierung dieses Endpunktes ist?

Frau Dr. Herzberg (Pfizer Deutschland): Ich denke, wir haben in dem Dossier beide Operationalisierungen gleichwertig dargestellt; das heißt, es ging einmal um das kumulative zytogenetische Ansprechen, das eben auch beinhaltet, dass jemand, wenn er zum Beispiel zur Baseline eine MCyR hatte und sie beibehalten hat, als Ansprecher gezählt wurde. Das ist vor allen Dingen auch für die intoleranten Patienten wichtig, denn diese sind nicht zwangsläufig mit einem sehr schlechten Ansprechen in die Studie gestartet, sondern da ging es um die Intoleranz, und dem musste man auch gerecht werden. Zum anderen ist die Subpopulation nur nach bestem Ansprechen dargestellt.

Wir haben hier also mit der geringen Patientenzahl einfach eine Schwierigkeit, die sich in Bezug auf die Auswertung dieser kleinen Kohorten darstellt. Dadurch, dass wir beides gleichwertig dargestellt haben, ist hier insofern eine Gleichwertigkeit in der Darstellung zu sehen. Das kumulative Ansprechen ist das durchaus gängige, das derzeit auch in wissenschaftlichen Publikationen eingesetzt wird.

Frau Passon: Ich habe eine kurze Rückfrage. Für die Subpopulation haben wir aber nur – genau, wie Sie sagen – die Patientenzahlen nach dem besten Ansprechen vorliegen. Es zeigt sich aber bei der Gesamtpopulation der Studie, dass, wenn man sich nur den Endpunkt, der als neu erreichtes Ansprechen definiert wird, anschaut, tatsächlich weniger Probanden ein neu erreichtes Ansprechen hatten als Probanden, die eben das Ansprechen beibehalten haben oder neu angesprochen haben. Da

würde mich interessieren – ich weiß nicht, ob Sie diese Zahlen jetzt vorliegen haben –, wie das für die Subpopulation aussieht, wie viele Probanden vorher dort beispielsweise einen MCyR schon bei Einschluss in die Studie hatten.

Frau Dr. Herzberg (Pfizer Deutschland): Wir haben das so präsentiert, wie das mit der EMA abgeprochen wurde; das heißt, wir haben keine zusätzlichen Analysen, und für die Subpopulation ist das beste Ansprechen das, was wir eben darstellen können. Ich denke, auch aus statistischen Gründen haben wir in einer akzelerierten Phase mit fünf Patienten wenig Spielraum. Es ist klar, dass, wie Sie sagen, bei einer kumulativen Auswertung die Zahlen generell höher sind, weil zum Beispiel auch Intoleranzen, um dieser Situation gerecht zu werden, mit eingerechnet werden müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Eichhorn, Sie haben das Wort zu einem Schlussstatement. Bitte.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Hecken! Wir sind der Überzeugung, Bosutinib schließt als erstes Arzneimittel für eine sehr kleine Untergruppe von CML-Patienten eine Therapielücke, für die es derzeit keine entsprechende medikamentöse Alternative gibt. Weil diese Gruppe so klein ist, ist die Operationalisierung, wie sie auch heute hier diskutiert wurde, insbesondere gemäß IQWiG nicht anwendbar. Es handelt sich um ein Orphan Drug; es ist von der EMA für Patienten sofort verfügbar gemacht worden. Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sehen wir das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation aufgrund einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, einer entsprechenden Lebensverlängerung und weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkung als erheblich an. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir werden das jetzt zu wägen und zu entscheiden haben. Danke, dass Sie da waren. Danke auch für die zügige Beratung hier. Wir wünschen Ihnen jetzt einen guten Heimweg im Regen. Wir haben noch das Vergnügen, weitere Anhörungen zu machen, dürfen also noch länger im Trockenen sitzen. Was schöner ist, das mag dann jeder für sich selbst entscheiden. – Danke, dass Sie da waren.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10.54 Uhr