

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Pasireotid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Mai 2015  
von 15.19 Uhr bis 15.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Stemmer

Herr Dr. Holler

Frau Dr. Klöcker

Frau Dr. Schmidt

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15.19 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung – hier geht es konkret um eine Erweiterung des Anwendungsgebiets – für Signifor, Orphan Drug. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. April 2015. Von Fachgesellschaften oder der AkdÄ sind keine Stellungnahmen im schriftlichen Stellungnahmeverfahren abgegeben worden. Wir werden uns heute in der Anhörung neben allen Punkten, die Sie in Ihrer Stellungnahme natürlich dargestellt haben, aus meiner Sicht vor allen Dingen mit der Patientenrelevanz der Endpunkte, also der Surrogatparameter, und der gemessenen Unterschiede beschäftigen müssen. Für mich ist die Diskussion der Bedeutung der biochemischen Parameter, die im Raum stehen und möglicherweise einen Unterschied und einen Vorteil generieren können, sehr spannend. Aber daneben kann alles erörtert werden, was aus Ihrer Sicht bedeutsam und wichtig ist.

Ich muss zunächst feststellen, wer hier ist, damit wir das im Protokoll vermerken können. Gemeldet sind Herr Dr. Stemmer, Herr Dr. Holler, Frau Dr. Klöcker und Frau Dr. Schmidt von Novartis. Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch da.

Mein Vorschlag wäre, dass zunächst der pU aus seiner Sicht kurz die wesentlichen Punkte seiner Stellungnahme jetzt auch bezogen auf die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorträgt und wir dann in eine Diskussion über die wesentlichen Fragestellungen eintreten. Hinweis: Wir führen wie immer Wortprotokoll. Deshalb bitte den Namen nennen. Wer möchte von Ihnen beginnen? – Herr Holler, bitte schön.

**Herr Dr. Holler (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir hier mit einem kurzen Statement zu der Erkrankung und zu unserem Produkt beginnen können. Zur Erkrankung ist kurz zu sagen: Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung und wird durch eine chronische Überproduktion des Wachstumshormons GH verursacht. Der Akromegalie liegt in der Regel ein Hypophysenadenom zugrunde, das unkontrolliert genau dieses Hormon ausschüttet. Das Wachstumshormon wirkt entweder direkt oder indirekt über eine Überproduktion des Wachstumsfaktors IGF-1. Das klinische Erscheinungsbild der Akromegalie resultiert aus den peripheren hormonellen Wirkungen von GH und IGF-1 und dem lokalen Masseneffekt des Tumors. Der GH- und IGF-1-Überschuss bewirkt eine fortschreitende körperliche Entstellung durch exzessives Wachstum von Skelett und Bindegewebe. Die vielfältigen Symptome der Erkrankung umfassen neben den anatomischen Veränderungen auch Schädigungen des Herz-Kreislauf-Systems und Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus. Zu den lokalen Folgen des Tumors gehören Sehstörungen, Kopfschmerzen, Epilepsie und Schäden in angrenzenden Gehirnstrukturen.

Die Sterblichkeit von Akromegaliepatienten ist rund doppelt so hoch wie die der Normalbevölkerung, und die Lebenserwartung ist um circa zehn Jahre verkürzt. Durch eine Absenkung des GH-Werts unter  $2,5 \mu\text{g/l}$  und die Normalisierung des IGF-1-Werts kann die Sterblichkeit allerdings normalisiert werden. Dies ist ein ganz wichtiger Aspekt; Sie haben darauf hingewiesen, Herr Hecken. Wichtige Therapieziele bei der Akromegalie sind deshalb die Erreichung der sogenannten biochemischen Kontrolle, die Verkleinerung des Tumors und natürlich die Verbesserung der klinischen Symptome.

Wie wird die Erkrankung aktuell therapiert? Aktuell ist Therapie der Wahl die operative Entfernung des Tumors und damit die Heilung der Erkrankung. Ist diese Operation nicht möglich oder nicht erfolgreich, wird momentan medikamentös therapiert, und zwar mit Somatostatin-Analoga Octreotid

oder Lanreotid. Danach kann Pegvisomant eingesetzt werden, das als GH-Rezeptor-Antagonist allerdings ungeeignet ist, die Therapieziele im Sinne einer biochemischen Kontrolle und eine Reduktion des Tumorumfanges zu erreichen.

Was zeichnet nun das heute zu bewertende Medikament Pasireotid aus? Pasireotid ist ein verbessertes Somatostatin-Analogon, das sich durch ein breiteres Profil der Bindung an die Somatostatin-Rezeptoren auszeichnet. Pasireotid ist hierbei zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogon unzureichend kontrolliert sind.

Für Pasireotid liegen zwei randomisiert-kontrollierte Studien vor. In der Studie C2402 wurden Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie eingeschlossen. Die Studienpopulation entspricht damit dem Anwendungsgebiet und wurde vom G-BA in seiner Bewertung vorrangig herangezogen. Die Vergleichstherapie in dieser Studie war die fortgesetzte Behandlung mit Octreotid oder Lanreotid. In seiner Nutzenbewertung stellt der G-BA für Pasireotid signifikant positive Effekte mit niedrigem Verzerrungspotential für den primären Endpunkt biochemische Kontrolle fest. Die biochemische Kontrolle ist hierbei als ein Surrogatparameter für die Mortalität zu verstehen. Weitere signifikant positive Effekte für Pasireotid mit niedrigem Verzerrungspotential stellt der G-BA für die Endpunkte Ansprechen GH, Ansprechen IGF-1 und Ansprechen Tumorumfang fest. Auch für den Endpunkt Kopfschmerz wird eine signifikante Verbesserung unter Pasireotid festgestellt.

Bei der Bewertung der Sicherheit schließt sich der G-BA gemäß dem vorliegenden Gutachten der Feststellung der EMA an. Die EMA bewertet das Sicherheitsprofil von Pasireotid als weitestgehend vergleichbar mit dem von Octreotid. Eine Ausnahme ist das erhöhte Risiko für Hyperglykämie, die aber in der Regel durch orale Antidiabetika gut kontrolliert werden kann.

In unserer Stellungnahme haben wir nun Ergänzungen zu einigen Teilaspekten vorgenommen und eine zusätzliche Registerauswertung vorgelegt, die den Zusammenhang zwischen biochemischer Kontrolle und Überleben zusätzlich bestätigt. In diese Registerauswertung gingen die Daten von 263 Patienten mit Akromegalie ein, und es zeigte sich, dass Patienten unter biochemischer Kontrolle ein deutlich besseres Überleben haben als Patienten mit noch aktiver Akromegalie.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Schätzung der Patientenzahlen mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Momentan werden circa 20 Akromegaliepatienten mit Pasireotid behandelt. Wir gehen davon aus, dass die tatsächliche Patientenzahl, also die Zielpopulation, eher im unteren Bereich der geschätzten Spannweite von 265 bis 1.133 liegen wird.

In der Gesamtschau liegt aus unserer Sicht daher eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, also ein beträchtlicher Zusatznutzen. Wir begrüßen natürlich in diesem Zusammenhang die positive Nutzenbewertung des G-BA und stehen nun für Fragen gerne zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Holler. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Wer möchte? – Herr Hälbig, bitte.

**Herr Dr. Hälbig:** Ich habe eine Frage zum Studiendesign der Studie C2402. Da ist es so, dass Sie die Patienten, die mit Octreotid oder Lanreotid behandelt sind, im Kontrollarm auf ihrem Regime belassen, und im Verumarm findet eine Therapieoptimierung statt. Es ist also nicht so erstaunlich, dass Sie dann im Kontrollarm keine Therapieeffekte oder Behandlungsoptimierungseffekte darstellen können. Die Frage ist: Warum haben Sie dort nicht einen Switch bei mit Octreotid vorbehandelten Patienten auf Lanreotid und umgekehrt vorgenommen? In diesem Fall hätte man auch dort im Prinzip die

Möglichkeit einer Therapieoptimierung gehabt. Das hätte die mögliche Konsequenz eines kleineren Deltas der Therapieeffekte zwischen den Armen nach sich gezogen.

Die zweite Frage betrifft die Reduktion des Tumorumfangs um 25 Prozent, die Sie als relevant erachten. Können Sie da vielleicht noch erläutern, was die Basis für die 25 Prozent darstellt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Stemmer, bitte.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Ich würde gern auf Ihre erste Frage antworten. Wir haben die Vergleichstherapie in der Studie natürlich intensiv diskutiert. Den Switch von Lanreotid und Octreotid haben wir verworfen, weil beide Wirkstoffe eigentlich als therapeutisch vergleichbar angesehen werden und wir deshalb keine wirkliche Verbesserung der Therapie für die Patienten erwartet hätten. Eine andere Vergleichstherapie, die wir diskutiert haben, wäre Pegvisomant gewesen. Pegvisomant wird ja nach Versagen der Somatostatin-Analoga eingesetzt. Auch dies haben wir diskutiert, haben es aber aus praktisch-methodischen Gründen verworfen. Praktisch ist es einfach so, dass dieser Wirkstoff in vielen Ländern nicht verfügbar ist und deshalb diese Fragestellung auch nicht relevant ist. Methodisch haben wir es verworfen, weil Pegvisomant ein GH-Rezeptor-Antagonist ist, also nur peripher auf IGF-1 einwirkt. Damit wäre er, wie auch der G-BA in seiner Bewertung feststellt, für das Erreichen des primären Endpunkts, nämlich der biochemischen Kontrolle, wie es auch in den Leitlinien empfohlen ist, ungeeignet gewesen. Auch auf den sekundären Endpunkt, die Tumorumfangsreduktion, hat Pegvisomant keinen Effekt. Im Gegenteil, in einzelnen Fällen wird sogar berichtet, dass es zu einer Vergrößerung des Tumors kommt. – Zum Grenzwert möchte meine Kollegin etwas sagen.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Zur Tumorumfangsreduktion um 25 Prozent. Die Tumorumfangsreduktion ist ein wichtiger patientenrelevanter Parameter, um Schäden zu vermeiden, die Masseneffekte des Tumors hervorrufen, und auch um eine Symptomverbesserung, zum Beispiel Kopfschmerz, zu erreichen. Es ist klinisch eine Tumorumfangsreduktion von 25 Prozent als signifikant anerkannt. Hier möchte ich die Arbeit von Trainer et al. 2009 zitieren. Trotzdem gibt es immer wieder Diskussionen, ob 20 Prozent oder 25 Prozent als der signifikante Cut-off-Wert angesehen werden sollen. Wir haben uns deshalb für einen konservativen Ansatz entschieden und die 25 Prozent zugrunde gelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Hälbig.

**Herr Dr. Hälbig:** Können Sie kurz noch darauf eingehen, was da mit „signifikant“ gemeint ist? Uns interessiert da die Patientenrelevanz.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Genau. Dass es bei diesem Cut-off-Wert zu einer relevanten Verbesserung der Symptome kommt, zum Beispiel beim Kriterium Kopfschmerz, das in der Studie untersucht worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich brauche noch einmal Hilfe. Es geht um die Hormone, die Sie messen. Sie sagen, wenn wir die Hormonwerte senken, überleben die Patienten deutlich länger. Ist das bei Operationsergebnissen bewiesen? Die anderen Medikamente schaffen es ja nicht so. Woher nehmen Sie diese Aussage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Dr. Klöcker.

**Frau Dr. Klöcker (Novartis):** Diese Parameter gehen auf eine Metaanalyse zurück, die von Holdaway im Jahr 2008 publiziert worden ist. Er zeigt, dass bei einer Reduktion des GH-Werts  $< 2,5 \mu\text{g/l}$  und einer Normalisierung der IGF-1-Spiegel die Überlebensrate und genauso auch die Mortalitätsrate normalisiert werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Genau da eine Nachfrage. Wie sind diese Spiegelwerte, zum Beispiel  $2,5 \mu\text{g/l}$ , in dieser Metaanalyse ermittelt worden? Wie kam man genau auf diese Schwellenwerte?

**Frau Dr. Klöcker (Novartis):** Ich denke, zunächst einmal liegt es daran, dass man die Sensitivität der Assays zugrunde gelegt hat. Damals war es so, dass die Genauigkeit der Assays, um den GH-Wert zu messen, eine Grenze von ungefähr  $2,5 \mu\text{g/l}$  hatte. Mittlerweile kann man genauer messen. Nichtsdestotrotz, ob Cut-off-Werte für den GH-Wert, die niedriger angesiedelt sind, patientenrelevant sind oder nicht, ob der Patient daraus einen zusätzlichen Nutzen zieht, dafür gibt es bisher keine Untersuchungen. Die Arbeit von Holdaway bezieht sich eben auf den Faktor  $2,5 \mu\text{g/l}$ .

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Kulig? – Ja. Weitere Fragen? – Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Kurz zurück zu dem, was wir bisher schon kurz diskutiert hatten. Bei der Patientenrelevanz der Reduktion des Tumolvolumens haben Sie gesagt, das wirkt sich auf patientenrelevante Parameter wie zum Beispiel die Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik aus. Die Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik wurde in der Studie untersucht. Man sieht da auch einen statistisch signifikanten Vorteil. Das merken die Patienten auch. Das heißt, das wurde eigentlich untersucht. Es ist also nicht ein Surrogat für irgendetwas, das man erst später erreicht. Gibt es noch andere Punkte, für die nach Ihrer Meinung das Tumolvolumen relevant ist, also andere patientenrelevante Parameter, die nicht untersucht wurden, und wenn es sie gibt, warum nicht? Wie ist der Zusammenhang? Hier haben wir ja den patientenrelevanten Parameter an sich untersucht. Insofern ist das Tumolvolumen nicht notwendig, um etwas über die Kopfschmerzsymptomatik zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Eine Tumolvolumenreduktion ist ein Surrogat für alle Masseneffekte des Tumors, also: Tumor wächst im Gehirn und richtet dort Schäden an. Jetzt gibt es andere Endpunkte, wie zum Beispiel Sehfeldveränderungen, die man auch auf das Tumolvolumen zurückführen könnte. Der wurde in der Studie nicht untersucht, und zwar aus dem Grund, dass man sagt: Wenn Sehfeldveränderungen auftreten, dann ist der Tumor schon sehr groß. Dann muss eine Operation durchgeführt werden. Solche Leute kann man nicht in eine medikamentöse Studie einschließen. Es tritt auch sehr selten auf. Deswegen haben wir den Endpunkt Kopfschmerz genommen, weil das eben schon auftritt, wenn der Tumor noch nicht so groß ist.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Es gibt einen weiteren, den Sie jetzt genannt haben, der aber für diese Patientengruppe nicht relevant wäre. Wenn ohnehin operiert wird, bleibt es im Großen und Ganzen beim Kopfschmerz.

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

**Herr Dr. Hälbig:** Ich hätte gern noch zwei kurze Fragen zum Safety-Profil und zu den kardialen Risiken gestellt. Zunächst zu den kardialen Risiken. Sie haben AV-Blöcke in der jetzigen Auswertung. Sie

hatten in den Vorstudien im Anwendungsgebiet Morbus Cushing QT-Zeit-Verlängerungen, die auch ihren Niederschlag in den Empfehlungen gefunden haben. Meine Frage ist: Wie schätzen Sie – da wir nicht alle Daten haben einsehen können – das kardiologische Risikoprofil bezüglich Arrhythmien ein? Der zweite Punkt betrifft die Hyperglykämien bzw. die Tatsache, dass ein Drittel der Patienten, wenn der EPAR das richtig berichtet, unter Pasireotid eine neue antidiabetische Therapie starten muss, was bei der Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles nicht irrelevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Klöcker, bitte.

**Frau Dr. Klöcker (Novartis):** Zum ersten Punkt, der QT-Zeit-Verlängerung. Wir haben in keiner Zulassungsstudie beobachtet, dass das ein Problem ist. Ein Patient hatte eine QT-Zeit-Verlängerung um 480 ms, aber nicht darüber.

Zu der Frage nach den Hyperglykämien. Es ist bekannt, dass unter der ausgedehnten Exposition gegenüber erhöhten GH-Werten es zu Insulinresistenz, zu beeinträchtigter Glukosetoleranz und zu Diabetes mellitus kommt. Das sind alles Komorbiditäten, die auch bei Patienten mit Akromegalie häufig auftreten. Die Literaturdaten zeigen, dass dem Altersdurchschnitt der Studienpopulation entsprechend bei etwa 15 Prozent der Akromegaliepatienten ein Diabetes vorliegt und bei etwa 60 Prozent ein gestörter Glukosestoffwechsel. Wir hatten im Studienkollektiv der Studie C2402 bei 66 Prozent der Patienten Diabetes, und 18 Prozent der Patienten waren prädiabetisch, und zwar zu Studienbeginn. Das heißt, diese Studienpopulation hat bei Studienbeginn bereits aufgrund der Akromegalie schon eine Glukoseintoleranz gehabt. Bei den Ereignissen, die Sie ansprechen, handelt es sich um vorübergehende hyperglykämische Episoden, die medikamentös gut zu behandeln waren. Wir haben beobachtet, dass sie bei den Patienten, die gut auf Pasireotid angesprochen haben, mit einer weit geringeren Ausprägung aufgetreten sind. Außerdem haben wir beobachtet, dass die Abbruchrate aufgrund von Hyperglykämien gering war. Im Pasireotid-40-mg-Arm betraf das drei Patienten und in der 60-mg-Gruppe vier Patienten. Das heißt, insgesamt gesehen waren die Hyperglykämien kein wesentlicher Grund für einen Studienrücktritt. Wenn man insgesamt das Ergebnis der Lebensqualität betrachtet, so haben die meisten Patienten reportet, dass sie einen Gewinn an Lebensqualität haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Hälbig.

**Herr Dr. Hälbig:** Wo lässt sich das entnehmen, und wie ist dieser Zugewinn an Lebensqualität operationalisiert?

**Frau Dr. Klöcker (Novartis):** Das ist über einen Fragebogen erhoben worden, wir haben den standardisierten AcroQol-Fragebogen verwendet.

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

**Herr Schaaber:** Ich habe im Anschluss an die Frage von Herrn Hälbig eine Nachfrage speziell zum Diabetes. Sie haben jetzt allgemein gesagt, dass das ein generelles Risiko für diese Patienten ist. Ich verstehe aber noch nicht so richtig, warum bei den unerwünschten Ereignissen nicht nur die Hyperglykämien – da konnte man noch argumentieren, die sind vorübergehend, die treten deutlich häufiger auf –, sondern auch Diabetes mellitus genannt wird, den je nach Dosis 20,6 Prozent, 25,8 Prozent der Patienten, in der Kontrollgruppe aber nur 7,6 Prozent der Patienten haben. Sie haben argumentiert, dass man sehr schwer messen kann, ob diese Therapie wirkt, und man es aufgrund der verbesserten Laborparameter annehmen kann. Umgekehrt wäre, wenn mehr Patienten Diabetes bekom-

men, es ein klarer Indikator für eine verkürzte Lebenserwartung. Würden durch solche unerwünschten Wirkungen die möglichen Effekte nicht wieder zunichte gemacht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Klöcker, bitte.

**Frau Dr. Klöcker (Novartis):** Das Studienkollektiv war sehr selektioniert, und ein Großteil hatte eben Diabetes schon zu Beginn. Bei 47 Prozent der Patienten wurde während der Studie keine diabetische Behandlung durchgeführt, und 29 Prozent der Patienten hatten eine diabetische Behandlung bereits bei Studieneintritt. Bei 24 Prozent ist die diabetische Behandlung während der Studie initiiert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist auch noch viel. Herr Schaaber hat ja gesagt, in der Vergleichsgruppe waren wir bei 6 oder 7 Prozent. Wir haben die 7,6 Prozent versus 24 Prozent.

**Herr Schaaber:** Ich verstehe den Diabetes als unerwünschte Wirkung, das sind die neu hinzugekommenen Fälle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das sind die 24 Prozent.

**Herr Schaaber:** Da gibt es halt einen gravierenden Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es ist durch den Vortrag gerade noch einmal bestätigt worden, dass wir 24 Komma x Prozent als neue Fälle hatten, während in der Vergleichsgruppe 7,6 Prozent waren. Daraus war Ihre Schlussfolgerung abgeleitet, dass der Diabetes als solcher, wenn er denn durch den Wirkstoff ausgelöst würde, ein für die Langzeitbehandlung negatives Faktum ist, während wir hier bislang nur die Hyperglykämien betrachtet haben. – Herr Holler.

**Herr Dr. Holler (Novartis):** Nur dass wir vom Gleichen sprechen. Wenn mich nicht alles täuscht, ist in der Studie der Blutzuckerspiegel gemessen worden. In der Studie ist herausgekommen, dass in dem von Ihnen geschilderten Verhältnis dort teilweise diese erhöhten Blutzuckerspiegel gemessen wurden. Das ist richtig. Ob man das darauf zurückführen kann, dass dadurch ein Diabetes ausgelöst wurde, würde ich jetzt als etwas zu weit empfinden. Oder haben Sie das anders gemeint?

**Herr Schaaber:** Ich beziehe mich auf die offensichtlich von Ihnen vorgelegten Daten, Tabelle 14 in den Unterlagen. Daraus habe ich das entnommen.

**Herr Dr. Holler (Novartis):** Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hat die FB Med eine Anmerkung zu machen? – Herr Hälbig, bitte.

**Herr Dr. Hälbig:** Jetzt habe ich doch eine kurze Nachfrage zur Relevanz mit Blick auf die Lebensqualität. Sie haben gesagt, dass sich das positiv in den Lebensqualitätsdaten für Pasireotid dargestellt hat. Das sehe ich zumindest in den uns vorliegenden Daten nicht.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Ich denke, hier muss man etwas richtigstellen. Wir haben eine zusätzliche Auswertung zur Lebensqualität gemacht, die liegt Ihnen auch im Dossier vor. Die Schlussfolgerung daraus ist, dass für mehrere Endpunkte mit dem AcroQol eine Verbesserung festgestellt wird gegenüber dem Studienbeginn, allerdings war der Unterschied zwischen den Studienarmen und zwischen den Dosisarmen nicht signifikant. Dies nur, um Verwechslungen zu vermeiden.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Hälbig? – Weitere Fragen? – Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Das ist eine lebenslange Behandlung, oder? Ich gehe jetzt davon aus, dass die Behandlung nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt abgeschlossen ist. Wie sind denn die Langzeitdaten? Wie sind die längsten Daten, die Sie zurzeit anbieten können?

**Frau Dr. Klöcker (Novartis):** Wir hatten zwei Zulassungsstudien. Die eine Zulassungsstudie erstreckte sich über 12 Monate und die andere über 24 Wochen. Beide Zulassungsstudien hatten eine Extensionsphase, in der die Patienten weiter behandelt wurden. Die C2402 wurde in vielen Ländern so lange weitergeführt, bis das Präparat auf dem Markt verfügbar sein wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das bedeutet konkret wie viel Monate, Jahre, Jahrzehnte?

**Frau Dr. Klöcker (Novartis):** Na ja, die Zulassung wird jetzt sukzessiv erwartet. Deutschland ist erfahrungsgemäß eines der ersten Länder, das das Präparat auf den Markt bringen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, Sie haben faktisch noch keine Langzeitevidenz oder längerfristige Evidenz. Wollen Sie noch etwas hinzufügen?

**Frau Dr. Klöcker (Novartis):** Schätzungsweise anderthalb Jahre insgesamt aus der C2402.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würden ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, die sich für Sie aus dieser Anhörung ergeben haben. Wer möchte das machen? – Herr Holler, bitte schön.

**Herr Dr. Holler (Novartis):** Vielen herzlichen Dank für die Anhörung und Ihre Fragen. Ich hoffe natürlich, dass wir in einigen Punkten zur Klärung beitragen konnten. Was uns wichtig ist, ist, bei diesem Produkt hervorzuheben, dass wir zum einen über die Surrogatparameter der biochemischen Kontrolle die Mortalität bei den Patienten positiv beeinflussen können. Das ist unter anderem anhand der Metaanalyse und der Registerauswertung, die wir beigelegt haben, denke ich, sehr gut abzuleiten. Der zweite Punkt, der hier auch diskutiert wurde, ist der Diabetes. Das ist ein sehr wichtiger Punkt, der von uns in Zukunft auch sehr eng monitoriert wird. Unter dem Strich bleibt festzuhalten, dass in der Nutzen-Risiko-Abwägung, die bei Produkten für solch schwerwiegende Erkrankungen immer getroffen werden muss, sowohl die FDA als auch die EMA zu einer positiven Bewertung gekommen sind, sodass das Produkt den Patienten entsprechend zur Verfügung gestellt werden kann. Es ist wichtig, sich dies in diesem Zusammenhang noch einmal zu vergegenwärtigen. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank auch an Sie für die Diskussion und die Beantwortung der Fragen. Dann ist die Anhörung zu diesem Punkt beendet. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was hier jetzt auch über die schriftlichen Stellungnahmen hinaus vorgebracht worden ist.

Schluss der Anhörung: 15.52 Uhr