

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 23. Oktober 2012
von 11.13 Uhr bis 12.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Schillack

Herr Lataster

Herr Dr. Thürigen

Herr Dr. Stemmer

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

Frau Dabisch (nicht anwesend)

Herr Dr. Frick

Beginn der Anhörung: 11.13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine Herren! Wir sind bei TOP 5 der heutigen Tagesordnung des Unterausschusses Arzneimittel: Anhörung zu Pasireotid. Dies ist eine mündliche Anhörung gemäß dem 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Ich begrüße heute als Anzuhörende in dieser Sitzung des Unterausschusses Herrn Schillack von dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH, Herrn Lataster, Herrn Thürigen und Herrn Stemmer, alle ebenfalls von Novartis, sowie Herrn Frick vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben ein schriftliches Stellungnahmeverfahren eingeleitet. In diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur Anhörung haben die Firma Novartis Pharma GmbH als hier antragstellender pharmazeutischer Unternehmer, die DGE, Herr Professor Reincke von der Uni München und der vfa Stellungnahmen abgegeben. Diese schriftlichen Stellungnahmen wollen wir heute in dieser Anhörung selbstverständlich vertiefen. Ich glaube, dass uns diese schriftlichen Stellungnahmen eine hinreichende Grundlage für eine fachliche Diskussion geben.

Bevor ich auf die einzelnen im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Punkte eingehe, möchte ich kurz zwei, drei einleitende Bemerkungen machen. Wir befinden uns hier in einem Verfahren, das ein Orphan Drug betrifft. Das ist ein Verfahren, das sich aufgrund der gesetzlichen Rahmenbedingungen von den üblichen Verfahren der frühen Nutzenbewertung abhebt und unterscheidet, in dem qua Gesetz ein Zusatznutzen generell als belegt gilt und das zeitlich relativ komprimiert durchgeführt wird. Deshalb wäre es wichtig, dass der pharmazeutische Unternehmer und möglicherweise auch der vfa den Zusatznutzen, so wie er aus ihrer Sicht quantifizierbar wäre, hier ein Stück weit darstellen, bevor wir darüber diskutieren. Ich glaube, wir geben Novartis erst einmal das Wort. – Bitte schön.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich würde, wenn das in Ordnung ist, gerne einleitend kurz unser Medikament vorstellen und dann im Anschluss auf allgemeine Aspekte der Nutzenbewertung eingehen.

Pasireotid, Markenname Signifor[®], ist zur Behandlung von Morbus Cushing zugelassen. Morbus Cushing ist, wie einleitend schon gesagt, eine sehr seltene Erkrankung. Ursache von Morbus Cushing ist ein gutartiger Tumor der Hirnanhangdrüse, der Hypophyse. Dieser Tumor produziert ein Hormon namens ACTH. Dieses ACTH gelangt über den Blutstrom zu den Nebennieren. Die Nebennieren werden dadurch zur Produktion von Cortisol angeregt. Die Folge ist ein chronischer Cortisolüberschuss. Dies nennt man allgemein auch Hypercortisolismus.

Zu den Symptomen von Morbus Cushing zählt unter anderem Stammfettsucht, die Patienten wirken also sehr übergewichtig. Durch eine Verlagerung von Fettpolstern kommt es auch zu einem sogenannten Vollmondgesicht und einem Büffelnacken. Lebensbedrohlicher sind die Symptome Bluthochdruck, zu hohe Cholesterinwerte, Osteoporose und Diabetes. Gleichzeitig kommt es zu einer Herabsetzung der Immunabwehr und zu psychischen Leiden; sehr häufig treten bei den Patienten Depressionen auf. Unbehandelt ist diese Erkrankung tödlich, und dies sogar in relativ kurzer Zeit.

Die Standardtherapie bei Morbus Cushing ist eine operative Entfernung des Hypophysentumors. Pasireotid ist zugelassen für die Patienten, die nicht für eine solche Operation infrage kommen oder bei denen eine solche Operation nicht erfolgreich war. Bisher, das heißt vor Zulassung von Pasireotid, erfolgte die medikamentöse Behandlung dieser Patienten mit nicht dafür zugelassenen oder

überhaupt nicht zugelassenen Arzneimitteln, zum Beispiel Ketoconazol, Cabergolin und Mifepriston. Keines dieser Arzneimittel ist für die Dauertherapie geeignet. Grund ist zum einen der fehlende Wirksamkeitsnachweis in der Langzeittherapie, zum anderen sind es die erheblichen und teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Einige Beispiele: Ketoconazol wirkt lebertoxisch. Cabergolin verursacht Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und wird auch mit einer Schädigung der Herzklappen in Zusammenhang gebracht. Mifepriston kennt man als Wirkstoff aus der sogenannten Abtreibungspille. Zu den Nebenwirkungen von Mifepriston gehören unter anderem Nebenniereninsuffizienz, Bluthochdruck und Veränderungen der Fortpflanzungsorgane.

In der Zulassungsstudie konnten wir zeigen, dass Pasireotid den Hypercortisolismus der Patienten wirksam reduziert. Gemessen wurde dies am Cortisolwert im Urin. Nach sechs Monaten Therapie mit Pasireotid erreichten 15 Prozent der Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und 26 Prozent der Patienten der Hochdosisgruppe eine Normalisierung der Cortisolwerte. Zusätzlich erreichten noch einmal 18 und 13 Prozent in der Niedrig- und Hochdosisgruppe ein partielles Ansprechen. Partielles Ansprechen war hier definiert als eine Reduktion der Cortisolwerte um ≥ 50 Prozent, ohne dass gleichzeitig eine Normalisierung erreicht wurde.

Mit sinkenden Cortisolwerten nahmen auch die klinischen Symptome der Erkrankung ab. Der Bluthochdruck sank, der Cortisolüberschuss ging zurück und auch das Übergewicht wurde reduziert. Gleichzeitig kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Nebenwirkungen gleichen denen anderer Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe; Pasireotid ist ein sogenanntes Somatostatin-Analogon. Eine Ausnahme bildet ein erhöhtes Auftreten von Hyperglykämien, also von Überzuckerung. Diese werden entsprechend der Fachinformation von der Europäischen Arzneimittelbehörde als handhabbar eingestuft. Somit ist aus unserer Sicht Pasireotid das einzige zugelassene und wirksame Arzneimittel für diese lebensbedrohliche Erkrankung.

Pasireotid ist ein Orphan Drug, also ein Arzneimittel für die Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000. Nach dieser Verordnung können Arzneimittel durch die Kommission nur als Arzneimittel für seltene Erkrankungen ausgewiesen werden, wenn nachgewiesen ist, dass es entweder noch keine zufriedenstellende Methode gibt oder – sollte solch eine Methode schon existieren – für die Patienten ein erheblicher Zusatznutzen besteht. Das heißt, Arzneimittel, die diese Kriterien erfüllen, weisen mit der Ausweisung als Orphan Drug bereits einen Zusatznutzen auf.

Konsequenterweise ist in § 35a SGB V formuliert, dass der pharmazeutische Unternehmer eines solchen Arzneimittels Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen nicht vorlegen muss. Im Umkehrschluss muss der pharmazeutische Unternehmer nur Angaben zu zugelassenen Anwendungsgebieten, zur Anzahl der Patienten, zu den Therapiekosten und zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung machen.

Nach unserer Auffassung verstößt § 12 der G-BA-Verfahrensordnung gegen diese gesetzliche Regelung, wenn vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus verlangt wird, das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen. Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens setzt nämlich stets den Nachweis des Zusatznutzens voraus. Dieser ist hier nach § 35a gerade nicht zu führen.

Herr Vorsitzender, wenn es für Sie in Ordnung ist, wird Herr Schillack kurz noch weiter darauf eingehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Darf ich da kurz einhaken?

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Selbstverständlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir haben, glaube ich, in diesem ersten Teil, nachdem Sie freundlicherweise den allgemeinen Überblick gegeben haben, über die Frage zu diskutieren, die sowohl von Ihnen als auch vom vfa vorgetragen worden ist: In welchem Umfang hindern § 35a und die gesetzliche Fiktion eines gegebenen Zusatznutzens den G-BA daran, auf der Basis der vorhandenen bewertbaren Dokumente einen Zusatznutzen zu quantifizieren? Dass der Zusatznutzen als belegt gilt, ist zwingend gesetzliche Folge. Seine etwaige Klassifizierung, die ja für Erstattungsverhandlungen etc. von erheblichem Belang ist, könnte und müsste nach unserer Auffassung aber auch Gegenstand einer Bewertung sein. Sie sagen: Hier ist für eine Bewertung des G-BA generell kein Raum.

Ich bitte Sie, auf folgende nachgelagerte Frage einzugehen: Wenn es denn eine Befugnis gäbe, einen Zusatznutzen zu quantifizieren, der de lege lata nach der gesetzlichen Fiktion als gegeben zu unterstellen ist, in welcher Form müsste im Zuge eines Anhörungsverfahrens dann eine mögliche Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss auch zum Bestandteil des Stellungnahmeverfahrens gemacht werden? Sie sagen ja, wenn ich das richtig verstehe – das sind die beiden Rechtsfragen, über die zunächst zu diskutieren ist –, dass, wenn es eine Legitimation oder eine Berechtigung des Gemeinsamen Bundesausschusses in diesem Orphan-Drug-Verfahren gäbe, einen Zusatznutzen zu quantifizieren, diese Quantifizierung jedenfalls auch Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens sein müsste; denn diese würde für Sie als pharmazeutischer Unternehmer einen wesentlichen Gesichtspunkt für die Bewertung darstellen. Über beide Fragen ist jetzt im Lichte der Besonderheiten des Orphan-Drug-Verfahrens zu diskutieren.

Ich sage an dieser Stelle: In dem normalen Verfahren der frühen Nutzenbewertung haben wir in aller Regel ein Votum des IQWiG, in dem eine Tendenz – jedenfalls des IQWiG – für einen möglichen Beschluss erkennbar ist. Das ist aber immer noch keine Positionierung des Gemeinsamen Bundesausschusses, weil wir als Gemeinsamer Bundesausschuss eben das Stellungnahmeverfahren, das Anhörungsverfahren in allen Verfahren als wichtige Erkenntnisquelle für die endgültige Bewertung, die der Gemeinsame Bundesausschuss dann anstellt, ansehen. Das gilt sowohl in den Orphan-Drug-Verfahren als auch in den normalen Verfahren gemäß § 35a.

Vor diesem Hintergrund habe ich eine ganz herzliche Bitte. Sie sagen als Hilfsargumentation: Wenn es denn eine Befugnis des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Quantifizierung eines Zusatznutzens gibt, hätte diese Ihnen kundgetan werden müssen. Würden Sie dann bitte unser Anliegen aufgreifen und aus Ihrer Sicht ein Votum abgeben, eine Sichtweise darstellen, wie Sie auf der Basis dessen, was ja Gegenstand der Beratung ist, den Nutzen des hier in Rede stehenden Wirkstoffes einschätzen? Ansonsten diskutieren wir in den Anhörungen auf der Basis der Vorabbeurteilungen des IQWiG darüber, ob das jetzt die richtige Richtung ist oder nicht. Wir hier hätten ein sehr großes Interesse dran, von Ihnen zu erfahren, wie Sie selbst – als pharmazeutischer Unternehmer oder als Verband – den Zusatznutzen quantifizieren.

Wir haben hier auch sehr interessante Stellungnahmen der Fachgesellschaft und eines Professors der Uni München bekommen, die auch schon ein Stück weit die Richtung weisen. Ich weise darauf hin, damit wir dann auch ein bisschen konkreter werden können. – Bitte schön.

Herr Schillack (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich wollte kurz zusammenfassen zu meinem Vordner: Dass gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 zweiter Halbsatz die Nachweise nach Satz 3 Nrn. 2 und 3 zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen nicht vorgelegt werden, weil der Zusatznutzen als belegt gilt, hatten Sie ja festgestellt. Aus Sicht von Novartis ist es deshalb denklogisch nicht vorstellbar, warum und wie dann trotzdem das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nachgewiesen werden soll. Dieses Erfordernis ist aus Sicht von Novartis rechtswidrig. Trotzdem werden wir, wie Sie gerade gewünscht haben, aus Grün-

den höchsten Vorsicht jetzt auch auf der Grundlage der Verfahrensordnung zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen, um hier verfahrensmäßig die Rechte zu wahren.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Ich würde noch ganz kurz erläutern, bevor wir zum medizinischen Teil kommen, dass unserer Ansicht nach die vorliegende Nutzenbewertung vom G-BA sowohl den Feststellungen der Europäischen Arzneimittelbehörde als auch der G-BA-Verfahrensordnung widerspricht, und dann, wenn es recht ist, zum medizinischen Teil kommen. Ist das in Ordnung?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Danke. – Wir haben festgestellt, dass die Autoren bei der Nutzenbewertung im Wesentlichen vier Kritikpunkte äußern: die Aussagekraft des Studiendesigns, die Validität der primären Endpunkte und die der sekundären Endpunkte sowie eine mögliche Verzerrung aufgrund der hohen Abbruchraten.

Wir meinen, dass die Nutzenbewertung hier der Bewertung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA widerspricht. Der Vorrang der Bewertung der Zulassungsbehörde ist ja in § 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung festgelegt, die Sie ja auch kennen. Bewertet die Zulassungsbehörde Pasireotid als wirksam, weil es den Hypercortisolismus reduziert und die Symptome verbessert, so ist diese Bewertung als ausreichender Wirksamkeitsbeleg für die Nutzenbewertung rechtsverbindlich vorgegeben. Indem die Nutzenbewertung den primären und sekundären Endpunkt nicht als valide Nutzenparameter anerkennt, widerspricht sie der Bewertung der Zulassungsbehörde und verstößt damit gegen § 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung.

Weiterhin denken wir, dass diese Bewertung der G-BA-Verfahrensordnung widerspricht, da die Vorgaben für Orphan Drugs vorsehen, dass die Absätze 1 bis 6 von § 5 der Verfahrensordnung für Orphan Drugs nicht gelten. Das bedeutet, dass im Dossier keine Angaben zur Ausheilkraft und Nachweise vorzulegen sind. Die Beurteilung der Nachweise ist somit nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. Dagegen wird in der Nutzenbewertung durchgehend verstoßen. Als Beispiel würden wir gerne den primären Endpunkt Normalisierung des Hypercortisolismus nennen.

Der Hypercortisolismus ist, wie eingangs erläutert, die Ursache der hohen Morbidität und Mortalität bei Morbus Cushing. Da eine vergleichende Studie mit dem Endpunkt Sterblichkeit aus praktischen und ethischen Gründen nicht möglich war, wurde in Abstimmung mit der EMA die Normalisierung des Hypercortisolismus als primärer Endpunkt festgelegt. In der Nutzenbewertung wird nun unterstellt, dass im Dossier keine Validierungsstudien zu diesem Endpunkt vorgelegen hätten. Gleichzeitig wird aber auch festgestellt, dass für Orphan Drugs derartige Nachweise gar nicht vorgelegt werden müssen. Trotzdem schlussfolgern die Autoren der Nutzenbewertung, dass aufgrund fehlender Validierungsstudien der primäre Endpunkt kein valider Surrogatendpunkt für die Mortalität sei.

Ähnlich verhält es sich auch bei der Bewertung des Studiendesigns und der sekundären Endpunkte. Es kann nicht zulässig sein, dass unter Berufung auf die evidenzbasierte Medizin Validierungsanforderungen gestellt werden, die laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für Orphan Drug nicht vorzulegen sind.

Sollte also der Gemeinsame Bundesausschuss eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen wollen, so soll diese auf der Grundlage der Feststellungen der Zulassungsbehörde und unter Berücksichtigung der im § 7 Abs. 7 Nrn. 1 bis 4 genannten Kriterien erfolgen. Wie eingangs erläutert, ist Pasireotid das einzige zugelassene und verfügbare Arzneimittel für die lebensbedrohliche Erkrankung Morbus Cushing. Die Zulassungsbehörde hat festgestellt, dass Pasireotid den Hypercortisolismus bei Morbus Cushing normalisieren kann und damit die Möglichkeit gibt, die Mortalität und

Morbidität der Patienten zu reduzieren. Weiterhin verbessert Pasireotid die klinischen Zeichen und Symptome sowie die Lebensqualität der Patienten. Damit ist unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Versorgungslücke dieser Patienten zumindest ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt.

Ich würde gerne Herrn Schillack und Herrn Thürigen bitten, das noch weiter zu erläutern.

Herr Schillack (Novartis Pharma): Zur Feststellung der Wirksamkeit wird im EPAR der EMA ausdrücklich auf den Endpunkt Hypercortisolismus abgestellt. Es liegt somit mit den Anforderungen von § 7 Abs. 2 Satz 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein eindeutiger Zusatznutzen vor; denn die Ausführungen im EPAR sind Feststellungen der Zulassungsbehörde über die Wirksamkeit des Arzneimittels. Die Anforderungen der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sind unserer Meinung nach hier erfüllt. Ich darf zitieren aus dem EPAR-Report auf Seite 85:

Since hypercortisolism, whatever UFC value, leads to an increase in morbidity and mortality the aim of treatment should be the normalisation of mUFC.

Das heißt, das Ziel der Behandlung soll die Normalisierung des medialen Urin-Cortisolwerts sein. Genau diesen Parameter haben wir untersucht. Es handelt sich somit um einen validen primären Endpunkt. Dies führt zu folgender Bewertung des Zusatznutzens von Pasireotid, auf die Herr Thürigen nun eingehen wird.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Zur Aussagekraft des Studiendesigns möchte ich erstens sagen, dass es sich bei Erkrankung Morbus Cushing, wie eingangs erläutert, um eine äußerst seltene Erkrankung handelt. „Äußerst selten“ heißt, wir reden von einer Inzidenz von zwei Patienten oder zwei Fällen pro Million Einwohner und Jahr. Außerdem kommt in unserem Fall die medikamentöse Therapie nur für die Patienten infrage, bei denen eine chirurgische Entfernung des Hypophysenadenoms nicht möglich oder nicht erfolgreich war, was natürlich die Population für eine klinische Untersuchung weiter verkleinert.

Zweitens handelt es sich auch nach Ansicht aller Experten um eine lebensbedrohliche Erkrankung, insbesondere weil aufgrund der Erkrankung häufig eine verschleppte Diagnose vorliegt; das heißt, Patienten sind im Mittel seit sechs Jahren, zum Teil auch schon länger erkrankt und benötigen deshalb dringend eine Therapie. Meist sind die Patienten körperlich und auch psychisch absolut – erlauben Sie mir den Begriff – am Ende und benötigen dringend eine wirksame Therapie.

Drittens sind die bislang angewendeten, nicht zugelassenen Off-Label-Medikamente, wie ebenfalls schon ausgeführt, aufgrund der teilweise schwierig zu beurteilenden und meist auch schwerwiegenden Nebenwirkungen nur absoluten Experten vorbehalten und deshalb nicht als Vergleichstherapie geeignet.

Aufgrund der Punkte, insbesondere der meist dringlichen Situation, in der sich die Patienten befinden, ist ein Studiendesign mit einem Kontrollarm ethisch und medizinisch nicht vertretbar. Dies haben auch die Zulassungsbehörden anerkannt. Das vorliegende Studiendesign unserer Zulassungsstudie wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA festgelegt.

Aus medizinischer Sicht hat Novartis in der schwierigen Situation die bestmögliche Studie für eine Zulassungsstudie gewählt, nämlich die randomisierte zweiarmige Studie, in der beide Arme mit Verum in unterschiedlichen Dosen behandelt werden. Beide Dosen sind aufgrund der bisherigen Phase-II-Ergebnisse so gewählt, dass von einer ausreichenden Wirkung für die Patienten ausgegangen werden konnte. Insofern konnte auch nicht auf eine vergleichende Analyse der beiden Arme abgezielt werden. Sinn der beiden unterschiedlichen Arme ist, deskriptiv einen Dosisseffekt zeigen zu können,

im Wesentlichen aber für jeden einzelnen der beiden Arme auf Basis der Annahmewahrscheinlichkeit, bezogen auf die klinische Relevanz, die Effektivität von Pasireotid zu zeigen.

Die EMA hat die Wirksamkeit von Pasireotid anerkannt. Hier kommen wir wieder zurück zu den vorgenannten Punkten meiner Kollegen, insbesondere zu der Tatsache, dass die Gesetzgebung für Fälle der sehr seltenen Erkrankungen für Patienten mit hohem Leidensdruck besondere Voraussetzungen schaffen wollte. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sieht eine Bewertung auf „Grundlage der bestverfügbaren Evidenz“ vor. Aus unserer Sicht ist die von Novartis durchgeführte Studie hier in dem Fall das Bestmögliche.

Weiterhin kommen wir zur Validität der primären und sekundären Endpunkte. Der primäre Endpunkt, wie Herr Stemmer schon erläutert hat, ist der Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des Cortisolwertes, genannt mUFC, das mediane freie Cortisol im Urin. Für eine Studie, die zum Beispiel direkt auf einen Endpunkt wie Overall Survival abzielen würde, müssten Patienten vermutlich mindestens zehn Jahre oder noch länger beobachtet werden. Hätte diese Studie dann einen positiven Effekt gezeigt, wäre Pasireotid bis mindestens zum Jahr 2020 oder noch länger nicht zugelassen worden und somit anderen Patienten vorenthalten worden, für die eine lebenswichtige oder lebenserhaltende Therapieoption damit noch nicht zugänglich wäre.

Im umgekehrten Fall – hätte also Pasireotid nicht den gewünschten Therapieeffekt gezeigt – wären Patienten über ein Jahrzehnt mit einer nicht wirksamen Therapie behandelt worden und hätten gleichzeitig eine andere, wenn auch nicht zugelassene Therapie in der Zwischenzeit nicht bekommen können, um den eindeutigen Beleg für die Wirksamkeit von Pasireotid zu zeigen. Insofern ist der gewählte primäre Endpunkt, also die Menge des Cortisols im Körper als direkte Funktion des krankheitsauslösenden Botenstoffs ACTH und der Produktion und Sekretion des Cortisols aus den Nebenhöhlen, der Endpunkt, der die Ursache aller die Erkrankung ausmachenden klinischen Zeichen und Symptome beschreibt. Die Normalisierung des Cortisols ist somit auch aus klinischer Sicht das bestmögliche Ergebnis, wenn wir von Patienten ausgehen, für die eine Entfernung des Adenoms selbst nicht möglich oder erfolglos war.

Auf die Verbindung zwischen Cortisolwert und Mortalität sind wir bereits im Dossier und auch in unserer schriftlichen Stellungnahme eingegangen. Ich möchte von daher dies nicht wieder rezitieren. Wir sind der Meinung, dass die verwendeten Endpunkte und die Methoden, sie zu messen, die jeweils bestmöglichen in der schwierigen Situation sind, da die Erkrankung zwar lebensbedrohlich, jedoch langsam fortschreitend ist. Die Patienten sind ja meist jung und benötigen dringend die wirksame Therapie.

Auch zu den sekundären Endpunkten haben wir unter anderem im Dossier und im Rahmen unserer schriftlichen Stellungnahme Angaben gemacht. Am Beispiel der Hypertonie, die hier eine wesentliche Symptomatik darstellt, konnten wir erörtern, dass alle wesentlichen Krankheitssymptome erfasst wurden. In nahezu allen, also Depression, Bluthochdruck, Fettleibigkeit und, was auch nicht unwesentlich ist, Lebensqualität, hat sich unter der Therapie eine wesentliche, das heißt klinisch bedeutsame Verbesserung gezeigt. In der Natur einer seltenen Erkrankung liegt, dass Kohortenstudien über viele Jahre und mit statistisch zweifelsfreien Belegen für die Validität der Parameter innerhalb der Indikation äußerst selten vorliegen. Wir können Ihnen jedoch an dieser Stelle in Aussicht stellen, dass Novartis in Vereinbarung mit der EMA eine Therapiebeobachtungsstudie starten wird. Es ist geplant, in dieser mindestens 100 Patienten über mindestens zwei Jahre unter den sogenannten Alltagsbedingungen zu dokumentieren. Die Ergebnisse dieser Studie werden jedoch erst in einigen Jahren vorliegen.

Zum letzten Kritikpunkt, der Verzerrung aufgrund der Abbruchraten: Unter der Therapie mit Pasireotid wurde bei circa 40 Prozent aller Patienten eine vollständige Normalisierung oder eine erhebliche, das

heißt mindestens 50-prozentige Reduktion der Cortisolwerte erreicht. Dies ist gemessen an der ITT-Analyse. ITT meint Intention-to-Treat. Wie eingangs schon erläutert, sind die Patienten in der Situation eines starken Leidensdrucks und benötigen dringend die wirksame Therapie.

Für die Patienten, für die Pasireotid keine Reduktion der Cortisolwerte zeigte oder die eine Unverträglichkeit hatten, war demnach im Studienprotokoll explizit die Möglichkeit zum Therapieabbruch vorgesehen. Abgesehen davon, ist es natürlich nach Good Clinical Practice den Patienten jederzeit erlaubt, die Studie abzubrechen. Die Therapieabbrecher teilten sich im Wesentlichen in drei Gruppen, zum einen die Patienten mit einer Unverträglichkeit, zum zweiten die Patienten mit unzureichender Wirkung – das heißt, weniger als die 50-Prozent-Reduktion des Cortisols oder kein klinischer Nutzen bezogen auf die Symptomatik des Morbus Cushing – und eine dritte Gruppe, die weder zu wenig Wirkung noch eine Unverträglichkeit aufwies, aber dennoch die Behandlung abbrach. Nach Studienbericht machten diejenigen, die ihre Einwilligung zurückgezogen hatten, circa 30 Prozent der Abbrecher in den ersten drei Monaten aus. Für einen Teil dieser Patienten, die, wohlgemerkt, nicht operabel sein mussten oder deren OP erfolglos war, hatte dies einen guten Grund: Sie wurden operabel. Dies soll natürlich nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Patienten meist aufgrund von Nebenwirkungen oder unzureichender Wirksamkeit abgebrochen haben. Novartis hat entsprechend der ITT-Analyse jeden Abbrecher als Non-Responder gezählt, auch wenn er zum Zeitpunkt des Abbruchs zum Beispiel eine partielle Kontrolle oder Reduktion des Cortisols aufwies.

Die Completer-Analysen, die wir aufgrund Ihrer Nachfragen in unserer schriftlichen Stellungnahme nachgereicht haben, zeigen, dass es einen konsistenten Nutzen der Therapie in Bezug auf Blutdruck, Gewicht, Cortisolwerte etc. gab. Wir können zwar theoretisch Ihrer Argumentation folgen, dass es möglicherweise eine Verzerrung gibt, in den Studienergebnissen ist eine solche Verzerrung jedoch nicht zu sehen. Im Gegenzug ist im Studienbericht und auch in der Fachinformation dargelegt worden, dass es einen negativen prädiktiven Wert bei Nichterreichen der Normalisierung nach ein bis zwei Monaten gibt. Ich verweise hier auch auf die Publikation von Colao.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Möchte sonst noch jemand vom pharmazeutischen Unternehmer vortragen? – Dann richte ich die Frage an den vfa, ob er noch ergänzend vortragen möchte oder ob wir hier jetzt erst einmal eine Fragerunde machen sollen.

Herr Dr. Frick (vfa): Derzeit habe ich keine Ergänzungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Vorträge. Ich will einmal versuchen, abzuschichten, bevor wir in die Fragerunde gehen.

Niemand stellt infrage, dass durch die Zulassung die Wirksamkeit des Wirkstoffes gesetzt ist. Das ist die rechtliche Folge der Zulassung. Niemand stellt infrage, dass der Zusatznutzen als gegeben gilt. Die Frage, mit der wir uns hier beschäftigen – das ist, glaube ich, aus der Systematik des § 35 auch bei den Orphan Drugs ableitbar –, ist: Wie ist ein solcher Zusatznutzen zu quantifizieren? Wenn man einfach aus der gesetzlichen Festlegung, dass der Zusatznutzen als belegt gilt, folgern würde, dass danach keine weitergehenden Bewertungen mehr anzustellen sind, dann wäre das ganze Verfahren, so wie es in § 35 für die Orphan Drugs vorgesehen ist, ein Stück weit sinnentleert. Deshalb ist die für mich entscheidende Frage: Wie kann ein solcher Zusatznutzen quantifiziert werden? Wenn er nicht quantifizierbar wäre oder wenn die gesetzliche Folge daraus, dass er als belegt gilt, wäre, dass die Dinge einfach so weiterlaufen, müsste diese Frage spätestens dann, wenn über Erstattungsbeträge diskutiert wird, gestellt werden.

Ich sehe den Sinn des gesetzlichen Verfahrens bei den Orphan Drugs darin, dass ein Stück weit über eine Klassifizierung des Zusatznutzens, den der Gesetzgeber ja nicht quantifiziert, wichtige Feststellungen, Entscheidungen getroffen werden. Dass diese auf der Basis der vorliegenden und gegebenen Studienlage getroffen werden sollen, ist auch klar.

Für mich stellt sich deshalb zu Beginn die Frage – diese möchte ich noch einmal stellen –: Wie quantifizieren Sie selbst den Zusatznutzen des hier zur Bewertung vorliegenden Wirkstoffes? In Ihrer schriftlichen Stellungnahme sind Sie davon ausgegangen, dass, wenn ich es richtig gelesen habe, ein erheblicher Zusatznutzen gegeben ist. So lese ich es gerade auch noch einmal. „Erheblich“ ist nach der Definition der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein ganz klar umschriebener Tatbestand. Gerade haben Sie, Herr Dr. Stemmer, in Ihrem Vortrag gesagt: zumindest beträchtlich. Mir geht es jetzt darum, dass man, wenn die anderen Fragen gestellt sind, noch einmal darauf eingeht, dass man versucht, darzulegen, woher dieser Widerspruch kommt oder dass es gar keinen Widerspruch gibt, weil Sie sich nur versprochen haben. Das sollten Sie tun, damit dieser Punkt geklärt wird. Für mich ist das von entscheidender Bedeutung. Das wäre die Frage, die ich an den Anfang stelle.

Ich würde jetzt die Bänke bitten, in einer Runde Fragen zu definieren, damit wir hier über die einzelnen Punkte diskutieren können. – Vielleicht können Sie zuerst einmal auf „erheblich“ und „beträchtlich“ eingehen.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Im Dossier haben wir eine Unterscheidung zwischen Patienten, die eine Normalisierung des Hypercortisolismus erreichen, und denen, die nur partiell ansprechen, vorgenommen. Wir haben eine Metaanalyse vorgelegt, die zeigt, dass die Patienten, die eine Normalisierung des Hypercortisolismus erreichen – in dem Fall nicht aufgrund von Medikamenten, sondern aufgrund einer Operation –, eine erhebliche Lebensverlängerung haben. Deswegen fordern wir für die Patienten, die eine Normalisierung des Hypercortisolismus erreichen, einen erheblichen Zusatznutzen. Auch Patienten, die nur ein partielles Ansprechen erreichen, profitieren von einer Verbesserung der klinischen Symptome, zum Beispiel wird der Bluthochdruck gesenkt; Bluthochdruck korreliert ja auch mit dem Überleben. Zusätzlich verbessern sich weitere Symptome. Auch die Lebensqualität verbessert sich. Deswegen fordern wir für diese Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen. Deswegen hatte ich gesagt: zumindest beträchtlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Gibt es vonseiten der Bänke und der Patientenvertretung Fragen zu dem, was vorgetragen wurde? – Ja, bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde nach Ihrer Diskussion des Studiendesigns jetzt gern noch eine Frage dazu stellen. Sie haben ja ganz richtig beschrieben, dass diese Patienten auch jetzt eine Behandlung erhalten. Sie beschreiben ganz richtig, dass das eine nicht zugelassene Behandlung ist, eine Behandlung, die in die Hände von Spezialisten gehört. Aber es gibt keinen therapeutischen Nihilismus. Diese Patienten werden behandelt.

Jetzt machen Sie zu einem sehr frühen Zeitpunkt, wo Sie sehr wenig über Ihr Präparat wissen, eine Studie, in der die Patienten in beiden Armen diese experimentelle Behandlung bekommen, und zwar nicht add-on zu dem, was im Moment Therapiestandard ist, sondern Sie setzen das Präparat allein ein. Sie verlangen von diesen Patienten ein Wash-out der Medikation, die sie bisher für diese Erkrankung erhalten, und Sie erlauben auch nicht, dass diese Medikation in der Studie gegeben wird. Ich muss sagen: Dieses Studiendesign sehe ich kritisch. Sie hätten aus meiner Sicht auch eine Studie machen können, in der Sie Ihr neues experimentelles Treatment mit der bisher verwendeten Behandlung im Sinne einer Best Supportive Care vergleichen. Sie hätten damit eine kontrollierte Studie gehabt, und wir hätten damit eine sichere Aussage, ein besseres Wissen über Ihr Präparat für diese Pa-

tienten gehabt. Mir erschließt sich nicht ganz, wie Sie dieses Studiendesign anlässlich dieser möglichen Alternativen rechtfertigen.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich nehme dazu gerne Stellung. Man muss dazu wissen, dass die verschiedenen off-Label eingesetzten Medikamente keine Standardtherapie für den Morbus-Cushing-Patienten darstellen, nicht nur, weil sie nicht zugelassen sind, sondern auch, weil für jeden Patienten individuell entschieden werden muss, welches dieser nicht zugelassenen Medikamente sich aufgrund der Komorbiditäten für den jeweiligen Patienten am besten eignet. Insofern ist es sehr schwierig, eine vergleichende Studie aufzusetzen, in der man zum einen die Off-Label-Medikamente im Rahmen der Studie vorgibt und zum anderen eine, wie Sie schon sagten, nicht zugelassene und zu dem Zeitpunkt noch nicht ausreichend untersuchte Substanz add-on gibt. Beantwortet das Ihre Fragen?

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Ich würde noch gerne ergänzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzen Sie, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Danke. – Grundsätzlich ist es so, dass diese Arzneimittel, die off-Label eingesetzt werden, richtig gefährlich sind. Wir hätten keinen derartigen Vergleichsarm machen können, weil wir die Patienten gefährdet hätten. Das konnten wir einfach nicht riskieren. Wie ich eingangs gesagt habe: Ketoconazol ist lebertoxisch. Es wird deswegen nach Auskunft des BfArM möglicherweise vom Markt genommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Dazu zwei Punkte. Zu der letzten Anmerkung: Ich würde davon ausgehen, dass in einer solchen Studie die bestverfügbare Supportive Care gegeben wird, auch unter Berücksichtigung all dieser Argumente, die Sie jetzt aufgeführt haben.

Ihrem ersten Einwurf, dass es schwierig wäre, das in der Studie zu realisieren, weil die Patienten eine individuelle Anpassung dieser Medikamente brauchen und man das nicht in einem Studienarm vorgeben kann, stimme ich überhaupt nicht zu. Es ist ohne weiteres möglich, eine Studie durchzuführen, in der Sie im Vergleichsarm eine individuell angepasste optimale Therapie für die Patienten erlauben. Sie müssen da keine Vorgaben machen für Präparate, Dosierungen, wie auch immer, sondern Sie könnten den Ärzten die Möglichkeit geben, die Patienten so zu behandeln, wie sie sie auch jetzt behandeln. Das wäre dann der Vergleich der aktuell bestverfügbaren Therapie mit Ihrer neuen experimentellen Therapie.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich werde noch einmal darauf antworten. Wir haben dieses Studiendesign natürlich auch in Erwägung gezogen und, wie ich schon gesagt habe, mit den beiden Zulassungsbehörden, die am Wichtigsten sind, weil sie auch eine Strahlkraft haben, also der FDA und der EMA, diskutiert. Auch diese beiden Zulassungsbehörden haben das Studiendesign, das Novartis verwendet hat, vorgegeben bzw. vorgezogen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, herzlichen Dank. – Wir haben Frau Müller, Frau Nahnauer, Frau Grell und Herrn Kulig. – Bitte schön.

Frau Dr. Müller: Wir haben ja eben darüber diskutiert, inwiefern es überhaupt einen Therapiestandard gibt, gegen den hätte verglichen werden können, was also dafür infrage kommt. Ich hätte eine Frage zu einer Therapiemöglichkeit, über die in unseren Augen jetzt nicht so genau diskutiert wurde.

Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen. Ich frage nach dem Stellenwert der Strahlentherapie, die ja heutzutage dank der modernen Methoden auch bei nicht operablen Hypophysentumoren durchaus infrage kommt; je nachdem, wie der Tumor liegt, kann man unter Umständen Erfolge erzielen. Das wäre eine kurative Therapieoption. Wie sehen Sie das? In der Zulassung – Second Line nach OP oder bei keiner OP-Möglichkeit – wird auf die Strahlentherapie nicht eingegangen. Bei Ihrer Studie hatten Sie ja Patienten ausgeschlossen, die in den letzten zehn Jahren eine Strahlentherapie hatten. Könnten Sie sich dazu kurz äußern?

Ich habe dann noch eine zweite Frage. Ich weiß nicht, ob ich diese jetzt oder nach Ihrer Antwort stellen soll.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Ich gehe erst kurz auf die Frage zur Strahlentherapie ein. Strahlentherapie – da haben Sie recht – ist eine sehr wirkungsvolle Therapie. Die Sache ist so: Nach unserer Kenntnis dauert es Monate bis Jahre, bis die Wirkung eintritt. In diesem Zeitraum ist eine Arzneimitteltherapie, also wieder Off-Label-Use, erforderlich. Insofern sind das keine Therapiealternativen. Pasireotid wird sicherlich auch eingesetzt werden, um die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Strahlentherapie zu überbrücken. Das kann man also nicht miteinander vergleichen.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich darf vielleicht noch ergänzen. Der Hintergrund, warum eine Strahlentherapie in den vergangenen zehn Jahren nicht stattgefunden haben durfte, ist der, dass es, um einen eindeutigen Beleg der Wirksamkeit des Medikaments nachzuweisen, natürlich keine Vermischung von Effekten einer Strahlentherapie und einer medikamentöser Therapie geben darf. Denn dann ist es für die Zulassungsbehörde schwierig, zu sagen, woher der positive Effekt kam, insbesondere wenn die Strahlentherapie erst nach Monaten bis Jahren greift und das auch nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt, den man vorhersehen kann. Die Wirkung kann individuell unterschiedlich – nach sechs Monaten oder nach zwei Jahren – eintreten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Dazu noch eine kleine Ergänzung: In Ihrer Studie sind ja, wie Sie schon sagten, Patienten ausgeschlossen gewesen, die in den letzten zehn Jahren eine Strahlentherapie hatten. Aufgrund dieser Zulassungsstudie wird man das Medikament wahrscheinlich nicht zur Überbrückung nach einer Strahlentherapie einsetzen; denn man hat ja keine Daten für diese Patienten. Dies bloß als Anmerkung.

Meine zweite Frage: Wie sehen Sie die relativ hohe Rate von Therapieabbrechern? Sie sind ja bezüglich des primären Endpunktes schon darauf eingegangen und haben gesagt, dass Sie diese im Sinne eines Worst-Case-Szenarios als Therapieversager gewertet haben. Da ist das berücksichtigt worden. Aber wie sehen Sie das in Bezug auf die Aussagekraft der Ergebnisse zu den sekundären Morbiditätsendpunkten? Wie bewerten Sie da den Einfluss? Die Möglichkeit, dass es da zu einer Verzerrung kommt, ist ja doch recht hoch. Es wäre schön, wenn Sie dazu Stellung nehmen könnten.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich würde gerne noch einmal zu Ihrer Anmerkung zurückkommen, die Sie bezüglich der Strahlentherapie gemacht haben. Ich denke schon, dass die Rationale gegeben ist, die medikamentöse Therapie mit Pasireotid als Überbrückungstherapie einzusetzen. Es ging ja jetzt bei dem Studiendesign lediglich darum, die Vermischung der Effekte auszuschließen, was ja nicht bedeutet, dass man es nicht trotzdem einsetzen könnte und würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir enthalten uns jeder Bewertung. – Wer beantwortet die zweite Frage zu den Abbrechern?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zu der Aussagekraft der sekundären Endpunkte aufgrund der Abbruchraten haben wir ja am Beispiel des Hypertonus gezeigt, das in der schriftlichen Stellungnahme enthalten ist – ich hoffe, Sie haben es wahrgenommen –, dass wir durchaus zeigen konnten, dass die Therapieabbrüche auf diese sekundären Endpunkte keine wesentliche Einflussnahme hatten.

Man muss natürlich auch dazu sagen, dass im Großteil die Patienten abgebrochen haben, die keinen Erfolg in der Therapie hatten. Insofern wäre es ja auch wenig glaubhaft, wenn man sagen würde: Diejenigen, die bei der Therapie bleiben, haben einen schlechteren Effekt. Im Gegenteil: Man würde ja sowieso erwarten, dass, wenn das Medikament eine positive Wirkung auf den Patienten hat und er dementsprechend in der Therapie bleibt und man alle anderen aus der Analyse herausnimmt, der Effekt noch besser werden würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie haben dazu sicher noch eine Nachfrage. Wobei ich an der Stelle sage – nur der guten Ordnung halber –: Sie können schon davon ausgehen, dass Frau Müller alles wahrgenommen hat, was Sie schriftlich vorgelegt haben. Und wenn sie jetzt Fragen stellt, dann dienen die nur der Fundierung dessen, was wir wahrgenommen haben, was aber durchaus an der einen oder anderen Stelle noch Anlass zur kritischen bzw. sachkritischen Reflexion gibt.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank dafür, dass Sie das noch einmal erläutert haben. Aber das heißt im Endeffekt, wie Sie es eben auch dargelegt haben, dass die Wirksamkeit dadurch eher überschätzt wird. Der Effekt wird sozusagen in Bezug auf die Population überschätzt. Das ist auch das, worauf ich eigentlich hinauswollte.

Als zweites habe ich noch eine ganz kleine Anmerkung. Wenn man Daten für eine bestimmte Subgruppe nicht hat, wenn man die in der Zulassungsstudie ausgeschlossen hat, ist es zumindest diskussionswürdig, ob diese Therapie eine Option für dieses Patientenkollektiv darstellt. Das möchte ich nur noch einmal bemerken, aber das ist jetzt hier nicht entscheidend. – Vielen Dank.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Darf ich dazu noch zwei Punkte sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zum einen heben wir natürlich bei der Wirksamkeit immer auf die ITT-Analyse ab. Was die Subpopulation angeht, ist es zum anderen ja so, wie ich auch schon dargelegt habe – das hat auch Eingang in die Fachinformation gefunden –, dass man eben schon relativ früh bestimmen kann, ob es für den Patienten einen therapeutischen Effekt gibt, und daraufhin dann die Therapie auch beenden kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Als Nächstes bitte Frau Nahnauer, dann Frau Grell und dann Herr Kongehl.

Frau Dr. Nahnauer: Meine Frage ging auch zur Strahlentherapie. Ich frage deshalb jetzt noch einmal zu der Überbrückungstherapie nach. Haben Sie denn Daten, wie sich das beeinflusst? Also nicht aus der Studie, das ist ja klar, da haben Sie das ja ausgeschlossen, da können Sie keine Daten haben. Aber haben Sie sonst irgendwelche Erkenntnisse?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zum einen gab es eine Therapieüberbrückungsstudie, die wir als sogenanntes EAP, als Expanded Access Program, begonnen haben. Das läuft in verschiedenen Ländern, es lief auch in Deutschland, um eben die Zeit zwischen der Zulassung und der tatsächlichen Einführung im jeweiligen Land zu überbrücken. Die Studie läuft noch. In Deutschland wurde sie mit

der Einführung von Pasireotid natürlich beendet. Aber in vielen anderen Ländern läuft sie, und in dieser Studie wurde dieses Ausschlusskriterium mit der Radiation nicht gemacht.

Zum anderen – ich hatte es eben auch schon angedeutet – werden wir jetzt eine Beobachtungsstudie starten, in der im Sinne einer nichtinterventionellen Studie bei allen Ärzten, die mitmachen, Patienten dokumentiert werden, die aufgrund der Verschreibung die Therapie erhalten. Auch da wird man im Nachgang diese Daten erheben können. Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir die Daten nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, es ist auch keine Tendenz erkennbar?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Es ist zu früh, um das zu sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Sie hatten auf die Alternativlosigkeit bei dieser Indikation und auf die Gefährdung hingewiesen. Nur der guten Ordnung halber: Das ist für uns nicht so relevant. Mifepriston hat ja gerade eine Zulassung in den USA für diese Indikation gefunden.

Ich würde gerne mal von Ihnen wissen, warum Sie die zugelassenen Arzneimittel in Deutschland vom Markt genommen haben. Orimeten[®], das Aminoglutethimid, war ja für diese Indikation zugelassen und ist ja Ihr Produkt.

Herr Lataster (Novartis Pharma): Wir können nicht kommentieren, warum Präparate 2007 für diese Indikation von uns vom Markt genommen worden sind. Das wissen wir nicht.

(Herr Schaaber: Wer dann?)

Herr Hecken (Vorsitzender): Gut. Das kann man nur zur Kenntnis nehmen. Das ist dann halt so.

Frau Dr. Grell: Sie haben ja noch ein zweites Produkt für diese Indikation in der Schweiz zugelassen, das Metopirone[®]; das ist auch Ihr Produkt. Das haben Sie aber in Deutschland nicht zur Zulassung gebracht, oder? Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Entschuldigung. Ich höre von diesem Medikament heute zum ersten Mal. Ich bedauere.

Herr Hecken (Vorsitzender): Auch das nehmen wir dann so zur Kenntnis. – Herr Kulig, bitte. Und dann Herr Kongehl.

Herr Dr. Kulig: Ich habe noch zwei Kommentare zum Studiendesign, weil hier die Frage nach der Rationale des Designs war; das hat Frau Wieseler schon angesprochen. Das ist auch für mich eine wichtige Frage gewesen.

Ein Kommentar ist: Auf dem EPAR, Seite 9, steht zum Beispiel, dass 81 Prozent der Patienten auf Ketoconazol ansprechen würden. Von daher ergibt sich für mich auch schon die Frage, wie sich da die EMA positioniert hat. Das Ketoconazol ist ja vielleicht eine nicht ganz so schlechte Alternative für Patienten, die jetzt behandelt werden müssen. Deswegen sagten Sie ja auch, Sie wollten diese Medikamente ausschließen, weil Sie eine Vermischung der Effekte ausschließen wollten. Letztendlich wäre es aber für uns interessant, hier eine valide vergleichende Aussage zu machen, die damit ja nicht mehr gegeben ist, weil wir ja Medikamente haben, die individuell für den Patienten angepasst und benutzt werden.

Es wäre auch interessant gewesen, zu erfahren, wie das bei den Therapieabbrechern gewesen wäre, wenn man dort hätte verfolgen können, wie es denen im Vergleich ergeht, wenn sie wieder mit diesen Produkten behandelt würden.

Von daher hätten wir uns halt diese vergleichende Bewertung gewünscht. Ich würde das hier auch nicht als ganz unmöglich ansehen.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): War das jetzt eine Frage oder eine Feststellung?

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Feststellung, die aber diskutiert werden kann. Aber Sie haben vorgetragen, dass Sie das vorgelegt haben, was eben für die Zulassungen notwendig war, und dass der Wunsch und das, was rechtlich geboten war, möglicherweise in Einzelfällen auseinanderklaffen – um das einmal aus Ihrem Eingangsstatement zu verkürzen.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Das ist richtig, und dem hätte ich auch weiter nichts mehr hinzuzufügen. Ich denke, die erste Hürde ist die Zulassung. Wenn die Zulassungsbehörde beim Studiendesign Wünsche äußert, dann wird man denen natürlich entsprechen.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Wenn ich ergänzen darf: Ich hatte eingangs erläutert, dass diese Medikamente wegen ihrer Nebenwirkungen nicht zur Dauerbehandlung eingesetzt werden können. Ich denke, man kann einige dieser Medikamente – individuell ausgewählt – für eine kurzzeitige Therapie schon einsetzen. Dann trifft man im Hinblick auf die Nebenwirkungen eine Abwägung, da man sonst nichts anderes hat. Wenn man zum Beispiel vor einer Operation die Cortisolwerte absenken möchte, wurden diese Medikamente in der Vergangenheit eingesetzt.

Zum anderen: Bei den Ansprechraten sind, wie Sie erwähnt haben, hohe Zahlen genannt worden. Wenn man sich die dahinterliegenden Studien dazu anschaut, sind das meistens retrospektive Fallbeschreibungen, manchmal Fallserien, wenn überhaupt, aber meistens nur Einzelfallbeschreibungen. Insofern ist da keine Evidenz da, die die Wirksamkeit wirklich untermauern würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kongehl, bitte.

Herr Kongehl: Danke schön. – Ich möchte als Patientenvertreter die Krankengeschichte einer Cushing-Patientin zum Besten geben, und zwar so, wie sie es mir aufgeschrieben hat. Viele Punkte, die hier gerade erörtert wurden, kommen da auch zur Sprache.

1981 war die Patientin 35 Jahre alt, im Zuge der Einstellungsuntersuchung bei der Uni Bonn wurde ein sehr hoher Blutdruck festgestellt; sie

blieb deshalb unter Kontrolle in der Poliklinik. Trotz Medikation blieb der Blutdruck hoch (180:100), und es kamen im Laufe der Jahre Gelenkprobleme, Gewichtszunahme, dünne Haut, ständig blaue Flecke und stark verminderte Leistungsfähigkeit dazu.

Da von allen Seiten der Hinweis kam: weniger essen, habe ich im Frühjahr 1986 einen Fastenkurs belegt. Der begleitende Arzt hinterfragte meine mehrfachen Blutdrucksenker und wies mich in der Uni ein zur tieferen Diagnostik: Nach einem sechswöchigen Aufenthalt wäre ich fast ohne Befund entlassen worden, wenn nicht bei einer Chefvisite am vorletzten Tag der Hinweis gekommen wäre, eine CT der Sella zu machen. Ergebnis: Adenom in der Hypophyse. M. Cushing.

Im Jahr 1986, also fünf Jahre später,

erfolgte die erste Hypophysen-OP transnasal. Postoperativ kein besseres klinisches Bild. Nach sechs Wochen Neurochirurgie folgten ständige Laborkontrollen, die alle erhöhte Werte auswiesen, deshalb erneute Aufnahme in die Innere der Uni. Zur weiteren Diagnostik kam ich dann im 12/1986 in die Medizinische Klinik Innenstadt der Uni München ... Ergebnis: kein Adenom, psychisch betreuen und nach einem halben Jahr wieder einbestellen.

Laborwerte und Befindlichkeit blieben schlecht, deshalb erfolgte Anfang 1987 eine Sinus-petrosus-Katheteruntersuchung in der Uni Aachen mit dem Befund, dass im verbliebenen rechten Teil des Hypophysenvorderlappens die Lokalisation des Adenoms als gesichert anzusehen ist.

Also, diese ganze Geschichte bezieht sich auf Diagnose. Ich kenne Leute, die haben zehn Jahre gebraucht, bis sie die Diagnose hatten, und die im Laufe der Zeit ganz starke Symptome hatten.

Im Jahr 1987, also ein Jahr nach der ersten Operation,
erfolgte die zweite Hypophysen-OP transnasal.

Auch das hat nichts gebracht – ich kürze das hier so ein bisschen ab.

Die sehr stark schwankenden Cortisolwerte (typisch für einen zyklischen M. Cushing) konnten auch mit Ketoconazol

– wurde hier schon genannt –

nicht normalisiert werden. Ebenso blieben Versuche mit Cabergolin erfolglos.

Also Off-Label-Use-Geschichten.

Da die Neurochirurgen keine erneute Hypophysen-OP durchführen wollten, erfolgte 7/1994 die Entfernung beider Nebennieren. Die Laborkontrollen in den Folgejahren zeigten nach wie vor leicht erhöhte ACTH-Werte, ab 2002 jedoch erreichten sie Werte um 460 pg/ml und eine MRT bestätigte den Verdacht eines Nelson-Tumor-Rezidivs.

Also, der Rest ist niemals richtig entfernt worden. Da komme ich zu dem Hinweis, dass Hypophysenoperationen wirklich nur an spezialisierten Zentren gemacht werden sollten. Wir haben einmal eine Erhebung gemacht: Da gibt es Neurochirurgen, die das im Prinzip können sollten, die im Jahr nur drei Operationen machen, während andere hunderte machen. Da kann man sich an fünf Fingern abzählen, wer die besseren Erfolge erzielt. Das ist aber eine andere Geschichte. – Also Entfernung beider Nebennieren in 1994, 2004 dritte Hypophysenoperation, wiederum ein Rezidiv, wiederum ein Nelson-Tumor.

Unmittelbar nach der OP sanken die ACTH-Werte auf 72, stiegen dann allerdings schon stationär wieder an auf 338. Die Kontrollen in den Folgejahren zeigten stark schwankende ACTH-Werte ...

Ich kürze das ab: Wieder MRT, Rezidiv usw. usf., sodass in 2009 fraktionierte stereotaktische Radiotherapie angewandt wurde.

ACTH-Werte blieben hoch bzw. erreichten in den folgenden Messungen Werte bis zu 10.000 pg/ml. Eine MRT 8/2011 zeigte im Vergleich zu Voraufnahmen aus 2009 eine Raumforderung rechtsbetont intrasellär bis an den Sinus cavernosus von 1,5 cm und Tumorknoten im Tuberculum-sellae-Bereich.

Also wieder ein Rezidiv. – Jetzt ging das nicht mehr durch die Nase. Im November letzten Jahres musste ihr Schädel aufgesägt werden. Inzwischen wissen sie immer noch nicht, ob wirklich alles erledigt worden ist.

Ich behaupte einmal, dass mit Pasireotid diese Geschichte erheblich hätte abgekürzt werden können. Wenn das keinen erheblichen Zusatznutzen darstellt, dann weiß ich nicht, was sonst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ob das so ist, wird sicherlich das Ergebnis einer sehr intensiven Diskussion zeigen, die wir auch hier führen müssen. An Ihrer auf alle Fälle sehr eindrucksvollen Schilderung hat man gesehen, um welche jahrelange Leidensgeschichte es geht. Dies stellt niemand infrage. Das hat der pharmazeutische Unternehmer ja auch vorgetragen.

Dass möglicherweise Fehler bei der Behandlung, Fehler bei operativen Eingriffen – seien sie minimalinvasiv oder maximalinvasiv vollzogen worden – vorgekommen sind, das mag sein. Herr Vöcking sagte eben, das sei wieder ein Argument dafür, Mindestmengen einzuführen; aber das ist eine andere Baustelle.

Ich sage: Ob das mit dem Wirkstoff, über den wir heute hier sprechen, anders gelaufen wäre, das muss am Ende in einer fachlichen Diskussion abstrakt und generell bewertet werden; denn wir können das jetzt natürlich nicht retrospektiv auf diese Fallkonstellation hier anlegen. Wichtig ist, dass uns noch einmal klar geworden ist, dass wir es hier nicht mit irgendwelchen Kleinigkeiten, sondern mit einem wirklich sehr, sehr schweren Leiden und hohem Leidensdruck der Patienten zu tun haben.

Als Nächstes habe ich Frau Olberg, Frau Grell und noch einmal Frau Müller. – Frau Olberg, bitte.

Frau Olberg: Ich hätte noch eine Frage zu den Nebenwirkungen, also zur Sicherheit anstatt zur Wirksamkeit. Sie hatten eingangs bei der Beantwortung der Frage zum Studiendesign erläutert, dass Sie quasi eine Abwägung gemacht haben. Sie sprachen Ketoconazol an. Sie sagten, dass es lebertoxisch ist und dass man sich dafür entschieden hatte, diese Medikation nicht in einem Vergleichsarm anzubieten. Jetzt traten in Ihrer Studie bei den meisten – fast allen – Patienten Nebenwirkungen auf, unter anderem auch Hyperglykämien, und Sie gaben dann bei der Stellungnahme – ich komme jetzt zur eigentlichen Frage – an, dass man die Nebenwirkungen oder – ich sage es jetzt einmal so – eine Herabstufung aufgrund der Nebenwirkungen nicht in Betracht ziehen sollte. Gleichzeitig machen Sie aber eine Abwägung, wenn es darum geht, eine Vergleichstherapie im Vergleichsarm zu wählen, und entscheiden sich beispielsweise aufgrund einer Toxizität gegen eine Vergleichstherapie. Könnten Sie vielleicht etwas dazu sagen, warum die Nebenwirkungen bei diesem Arzneimittel nicht berücksichtigt werden sollten?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Der wesentliche Unterschied ist, dass die Nebenwirkungen, die Sie angesprochen haben, insbesondere die beim Zuckerstoffwechsel, bei der Erkrankung Morbus Cushing auf dem Boden einer bestehenden Stoffwechselstörung auftreten. Die Hyperglykämien, die Sie ansprechen, sind ja bei vielen der Patienten, die Morbus Cushing haben, inhärent. Der Zuckerstoffwechsel ist gestört, und durch die Einnahme von Pasireotid ergibt sich eine Verstärkung dieser Störung. Bei dem Ketoconazol ist es anders: Die Lebertoxizität wird ausschließlich durch die Medikation hervorgerufen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Auch ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen. Ich kann Ihnen in diesem Punkt in gewisser Weise folgen, aber mich beunruhigt etwas, dass es ja ein Somatostatin-Rezeptor-Antagonist mit hoher Affinität ist – sie ist, wenn man dem EPAR folgt, etwa 30-mal höher als bei den Subtypen 1 und 5 – und dass wir bei den Nebenwirkungen QT-Verlängerungen und Bradykardien sehen. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind ja einer der problematischen klinischen Endpunkte beim Cushing. Gerade in dieser Situation würde man sich halt wünschen, dass man mit Pasireotid auf der

sicheren Seite ist, dass kardiovaskuläre Erkrankungen nicht provoziert, sondern eliminiert werden. Braucht man gerade bei einem so klaren pathophysiologischen Konzept – dies schreibt die EMA ja auch auf Seite 87 ihres EPAR – nicht klinische Daten, um hier sicher zu sein?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Die klinischen Daten aus unserer Zulassungsstudie zeigen, dass das Auftreten von QT-Verlängerungen extrem selten ist und nicht in dem Ausmaß geschieht, wie es ursprünglich gesehen wurde. Ursprünglich gesehen wurde es in einer Studie, in der die Dosis über 900 µg und auch über 1.200 µg – diese Dosis wurde teilweise in der Zulassungsstudie angewendet – weit hinausgeht. In der Studie gab es Dosen von circa 1900 µg, also fast 2 mg. Nur da wurde diese QT-Verlängerung gesehen. In der Zulassungsstudie hat sich diese Gefahr nicht bestätigt. Nichtsdestotrotz empfehlen wir natürlich in der Fachinformation, regelmäßig ein EKG zu machen und insbesondere am Anfang der Therapie genau zu monitorieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Die Frage, die ich hatte, wurde von Frau Dr. Grell jetzt eigentlich schon größtenteils vorweggenommen. Auch ich wollte nach den möglichen kardialen Nebenwirkungen fragen. Jetzt habe ich noch eine kleine Nachfrage dazu. Sie haben ja gesagt, dass Sie im Postmarketingbereich nichtinterventionelle Studien planen, auch in Absprache mit der EMA, die dies ja auch empfohlen hatte. Jetzt ist die Frage: Wird dieser doch noch nicht ganz ausgeräumte Verdacht – dies wird auch von der EMA als besonders kritischer Punkt beschrieben – der möglichen Verlängerung der Überleitungszeit und der Bradykardien, also der kardialen Nebenwirkungen, ein besonderer Point of Special Interest im Rahmen dieser Studie sein?

Die andere: Wie lang soll die Nachbeobachtungszeit sein? Ein bisschen problematisch ist ja, dass man noch keine Langzeitdaten zu dem Medikament hat. Soweit ich weiß, gibt es 17 Patienten, die länger als zwei Jahre therapiert wurden. Das ist ja nicht viel. Wie lange soll das ungefähr laufen? Was ist da geplant?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Die nichtinterventionelle Studie kann natürlich, weil sie eine nichtinterventionelle Studie ist, keine Vorgaben bezüglich der Untersuchungen machen. Wir geben jedoch ganz klar – das habe ich ja eben schon gesagt – die Empfehlung; und die Daten werden natürlich auch erhoben, wenn sie denn dokumentiert werden. Das zur ersten Frage. Ich sehe, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ja. – Die Frage war nicht, ob Sie gezielt EKG-Untersuchungen machen. Es ist klar, dass man das in einer nichtinterventionellen Studie nicht machen kann. Aber man kann ja Ereignisse definieren, die gemeldet werden sollten, auch in dem Bereich, auf den man ein besonderes Augenmerk hat, sozusagen im Sinne einer Signalerkennung.

Herr Hecken (Vorsitzender): „Point of Special Interest“ hatten Sie gesagt.

Frau Dr. Müller: Genau. – Erfolgt irgendetwas in diese Richtung? Das kann man definieren.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Genau. Das tun wir auch. – Jetzt zur Frage der Nachbeobachtung. Ich hatte schon gesagt: Die Patienten sollen mindestens zwei Jahre nachbeobachtet werden. Im Übrigen ist es aber auch so, dass alle Patienten, die in den internationalen Studien von Novartis eingeschlossen wurden, so lange weiter die Therapie im Rahmen der Studie erhalten, bis im jeweiligen Land die Zulassung erfolgt ist. Jetzt ist Deutschland bekanntermaßen eines der ersten

Länder, in denen die Zulassung erfolgt, und wir haben auch jetzt schon Daten über Patienten, die bereits über einen Zeitraum von fünf bis sechs Jahren behandelt werden; die Studie begann 2006. Die Fallzahlen werden geringer. Natürlich erheben wir diese Daten regelmäßig immer wieder, und wir werden sie auch berichten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt haben wir als Nächstes Frau Malack, Frau Nahnauer, Frau Muehlbauer, Frau Teupen und Herrn Kongehl. Dann haben wir, glaube ich, die Rednerliste abgearbeitet. – Als Nächstes bitte Frau Malack.

Frau Malack: Auch ich hätte noch eine Frage zu den Nebenwirkungen und zur Validierung der Morbiditätsparameter. Wir hatten ja erwartet, dass die Cushing-assoziierten Morbiditäten sinken, aber wir haben gesehen, dass Diabetes und Hyperglykämien gehäuft auftreten; das war so ja nicht zu erwarten. Gerade in dem Zusammenhang wäre es aus meiner Sicht sehr wünschenswert und auch nötig, diesen Surrogatparameter zu validieren.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Novartis hat bei der Untersuchung der Hyperglykämien den Weg eingeschlagen, den Mechanismus, warum Pasireotid zu einem erhöhten Auftreten von Hyperglykämie führen kann, zu untersuchen. Sowohl der Mechanismus als auch die mögliche Therapie der Hyperglykämie wurden in zwei Studien mit Healthy Volunteers untersucht. Wir starten jetzt eine Studie, bei der wir auch bei Cushing-Patienten, die Pasireotid bekommen, untersuchen, was die geeignete Komedikation ist, um die Hyperglykämien schnell und sicher zu kontrollieren.

Frau Malack: Wie können Sie denn ausschließen, dass die anderen Morbiditäten nicht auch irgendwelche Effekte zeigen, die wir eigentlich nicht erwarten, bzw. dass sie dann wirklich mit einer verminderten Mortalität assoziiert sind?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zur verminderten Mortalität haben wir keine Daten, die wir direkt aus unseren eigenen Studien ableiten könnten.

Frau Malack: Dann hätte ich noch eine andere Frage; diese stelle ich einfach aus Interesse. Sie haben ja die Daten zu Gewicht und zu Blutdruck zusammen erhoben. Haben Sie da auch Einzeldaten? Können Sie sehen, ob beides unabhängig voneinander reduziert wird?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): In den Studien wurden die Messungen unabhängig voneinander durchgeführt. Aber ich weiß nicht, inwieweit man die mit der Therapie einhergehende Reduzierung sowohl des Blutdrucks als auch des Gewichts zweifelsfrei voneinander trennen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt fragt Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Danke schön. – Sie sagten vorhin, dass die Patienten ohnehin einen gestörten Zuckerstoffwechsel haben. Aber auch bei gesunden Probanden sehen Sie Veränderungen der Blutzuckerwerte. – Die Frage dazu haben Sie ja schon beantwortet.

Ich habe eine andere Frage: Liegen Ihnen Erkenntnisse vor, wie oft ein chirurgischer Eingriff fehlschlägt? Haben Sie dazu Prozentzahlen?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zu Ihrem ersten Punkt würde ich gerne ergänzen: Der Effekt, den wir bei den Nichtpatienten sehen, ist natürlich bei weitem nicht so dramatisch wie bei den Cushing-Patienten.

Zu Ihrer zweiten Frage. Wir kennen diese Daten aus der Epidemiologie. Es gibt dazu unterschiedliche Angaben. Der Vertreter der Patientenorganisation hat hier ja schon klargemacht, dass es erhebliche Unterschiede gibt, je nachdem, wer diese Operation durchführt. Aber selbst von Experten werden – sowohl in der Literatur als auch auf Kongressen – unterschiedliche Angaben gemacht. Wir gehen davon aus, dass zwischen 60 und 90 Prozent aller Patienten, die eine OP erhalten, initial eine erfolgreiche OP haben.

(Frau Dr. Nahnauer: 90 Prozent?)

– Zwischen 60 und 90 Prozent. – Das heißt im Umkehrschluss: Zwischen 10 und 40 Prozent haben durch die Operation initial keinen Erfolg. Außerdem können natürlich Rezidive auftreten; das heißt, der Patient ist vielleicht für eine kurze bis mittelfristige Zeit kontrolliert, aber bei der OP wurde eben nicht das ganze Adenom entfernt. Dann kann es ein Rezidiv geben, und die Erkrankung flammt wieder auf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Darf ich vielleicht noch eine Frage stellen, Herr Thürigen? – Sie sagten eben, bei Nichtpatienten sei der Effekt bei weitem nicht so dramatisch. Ist dann die Schlussfolgerung richtig, dass er von Ihnen bei den Patienten als dramatisch eingeschätzt wird? Ich beziehe mich auf Ihre Antwort auf die erste Frage von Frau Nahnauer.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ja, ich weiß schon. – Die Bewertung der Nebenwirkungen ist insofern wichtig und uns auch ein Kernanliegen, als dass dieses natürlich auf dem Boden der Erkrankungen ein wichtiger Zielparameter ist. Wenn man insofern einen der wichtigen Zielparameter nicht erreicht, ist es so gesehen auch vielleicht dramatisch zu nennen. Diese Nebenwirkung ist jedoch, wie Ihnen sicherlich bekannt ist, durch viele verschiedene medikamentöse Ansätze kontrollierbar. Das hat sich eben schon bisher in klinischen Studien gezeigt, aber auch in der Behandlung. Insofern würde ich es vor dem Hintergrund nicht als so dramatisch ansehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Muehlbauer, bitte.

Frau Muehlbauer: Mir erschließt sich noch nicht so ganz – ich beziehe mich dabei auf die Fachinfo – , warum der Arm mit den höheren OSC-Werten mit einer niedrigeren Dosis des Pasireotids behandelt wurde, bzw. andersherum, warum der Arm mit den niedrigeren OSC-Werten die höhere Pasireotid-Dosierung erhalten hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Thürigen, Sie sind jetzt richtig gefragt.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ja, ich merke es. – Das liegt letztendlich an einer Imbalance bei der Randomisierung. Aus der Zulassungsstudie oder auch dem Bericht können Sie entnehmen, dass es einzelne Patienten gibt, die ein sehr dramatisch – ich benutze das Wort in dem Fall gerne wieder – erhöhtes Cortisol haben, nämlich einen Wert von knapp 23.000, wohingegen der höchste Werte in der 900 µg-Gruppe so um 6.000 bis 7.000 liegt. Das heißt, Sie sehen schon, weil wir eben diese seltene Erkrankung haben, kann so etwas passieren. Deswegen sah man eben in dem einen Arm einen viel stärkeren Effekt als in dem anderen Arm.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Danke. – Ich habe jetzt keine Frage zu den Nebenwirkungen. Mich würde noch einmal interessieren: Sie sprachen ja auch von den positiven Auswirkungen auf die sekundären Endpunkte wie Depression und Lebensqualität. Sie haben darauf verzichtet, p-Werte anzugeben. Ich nehme an,

es liegt eventuell daran, dass die Drop-out-Raten so hoch waren und Sie es quasi nur deskriptiv darstellen konnten und dann auch letztlich nur einen Trend formulieren können. Ich wollte nur fragen: Ist das dann quasi letztlich vorher anders geplant gewesen? Haben Sie denn vorher klinische Relevanzgrenzen festgelegt, was für Sie ein relevanter Unterschied wäre?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Bei der klinischen Studie liegt die Power, also die Bestimmung der notwendigen Patientenzahlen, immer am primären Endpunkt. Die Power hatte im Vorfeld schon, von den Statistikern ausgerechnet, für die anzunehmenden Unterschiede bei der Betrachtung der Zeichen und Symptome nicht ausgereicht. Insofern war a priori keine entsprechende Analyse geplant worden. Dann kann man natürlich auch nicht im Nachhinein dazu p-Werte angeben, wenn die Untersuchung nicht geplant war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kongehl, bitte.

Herr Kongehl: Ich möchte noch auf einen Aspekt hinweisen, der hier noch gar nicht zur Sprache gekommen ist. Nach den zwei Hypophysenoperationen sind der Dame ja die Nebennieren entfernt worden, und somit ist es mit dem Cortisol ja am Ende. Was eben nicht geheilt wurde, war, dass es aufgrund eines Tumorrestes immer wieder Rezidive und erhöhte ACTH-Werte gegeben hat. ACTH tut eigentlich nicht weh. Darüber haben wir häufiger mit Endokrinologen diskutiert. Ich kann mich an ein Poster bei einem Ärztekongress erinnern – das war Anfang dieses oder Ende letzten Jahres –: Da hat eine Patientin mit einer ähnlichen Geschichte wie die, die ich eben vorgetragen habe, unter Pasireotid eben das ACTH reduziert bekommen und die Tumorreste sind nicht wieder gewachsen. Es gab also kein Rezidiv in dem Sinne, dass operiert werden musste. Man muss ja auch berücksichtigen, dass es, wenn es in dem Bereich Rezidive, Wucherungen gibt, das unter Umständen auch die Sehnerven beeinträchtigt. Ich kenne Leute, die sind bei der Geschichte erblindet. Also, diesen Aspekt sollte man auch nicht außer Acht lassen, dass eben ganz offensichtlich Pasireotid den ACTH und die Rezidive unterdrücken kann.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich finde es ja richtig, was Sie sagen, und ich würde das gerne auch noch einmal aufgreifen. Die Therapie, die wir mit Pasireotid anbieten, greift an der Ursache, nämlich an dem Hypophysenadenom, an. Was Herr Kongehl eben sagte bezüglich des Nelson-Syndroms, ist auch wichtig zu wissen, dass nämlich von den Patienten, bei denen dann letztendlich die Ultima Ratio greifen musste, weil nichtzugelassene Therapien nicht erfolgreich waren, und die Nebennieren entfernt werden mussten, etwa 25 Prozent dieses sogenannte Nelson-Syndrom bekommen. Zur Erläuterung: Das Nelson-Syndrom ist ein Karzinom; das heißt, das in der Hypophyse befindliche Adenom wird aggressiv und wächst aggressiv und invasiv im Kopf weiter. Dann gibt es keinen weiteren Ausweg mehr als erneute und immer wieder erneute Operationen, um dieses Tumorstadium im Zaum zu halten. Wir konnten zeigen, dass mit Pasireotid das Tumorstadium kontrolliert wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Jetzt habe ich noch Herrn Kulig.

Herr Dr. Kulig: Ich habe noch eine spezifische Nachfrage zu Ihrer Analyse aller Endpunkte außer dem primären der Normalisierung; das gilt sowohl für die Cortisolreduzierer als auch für die anderen klinischen Endpunkte. Das war nämlich im Dossier für uns nicht so ganz klar verständlich. Deswegen haben wir das auch auf Vermutungen basiert, dass Sie das mit Linear Mixed Models gemacht haben.

Frage: Der Hintergrund ist die hohe Drop-out-Rate. Sie haben ja in den Zwölfmonatsdaten, die Sie uns vorgelegt haben, nur noch weniger als 50 Prozent ursprünglich eingeschlossene Patienten in der

Studie. Sie machen aber trotzdem zu diesem Zeitpunkt „Zwölf Monate“ Aussagen und, wie wir irgendwo gefunden haben, wohl auf Basis von Linear Mixed Models, das heißt, auf Basis irgendeines Regressionsmodells werden diese Daten geschätzt. Deswegen ist jetzt ganz konkret meine Frage: Ist das so korrekt? Beruhen dann die angegebenen Effekte, die Sie geltend machen, wirklich nur auf Schätzungen eines Regressionsmodells? Denn die Patienten, die jetzt, aus welchem Grund auch immer, auf Nebenwirkungen nicht ansprechen, nicht mehr untersucht wurden, könnten ja wieder schlechtere klinische Zeichen und Werte haben, weil sie das Medikament abgesetzt haben. Diese gehen uns ja verloren; sie gehen ja gar nicht in dieses Regressionsmodell ein. Also ist das Regressionsmodell vielleicht eher eine Überschätzung des Effektes und basiert halt nur auf Schätzungen und nicht auf wirklichen Werten.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Was man üblicherweise macht und was auch in unserem Fall gemacht wurde, ist zum einen, die Wirksamkeit, basierend auf der ITT-Analyse, anzugeben; das heißt jeder Patient, der mindestens einmal Medikation erhalten hat. Zum anderen gibt es ja die Methode der sogenannten Last Observation Carried Forward, LOCF. Da wird das dann eben so dokumentiert, als wäre der Patient mit dem gleichen Wert bis zu dem entsprechenden Zeitpunkt in der Studie verblieben.

Herr Dr. Kulig: Noch einmal eine Nachfrage. Ich finde, das ist das Problem dabei für diejenigen, die aufgrund von Nebenwirkungen nicht gut angesprochen oder abgebrochen haben und die das Medikament nicht mehr haben. Sie haben ja vorhin ausgeführt, dass Sie eigentlich die im Moment verfügbare Therapieoption sehr schlecht finden. Demnach müsste ja nach Ihrer Argumentation davon ausgegangen werden, dass die sich auch wieder verschlechtern. Diese eventuell sich verschlechternden Werte gehen hier nicht ein, wenn Sie Last Value Carried Forward machen. Dann haben Sie ja keine mögliche Verschlechterung, werden dem ja nicht gerecht und können ja nur diesen Last Value Carried Forward einsetzen bzw. diese Regressionsmodelle, wenn Sie die, wie Sie beschrieben haben, benutzt haben. Linear Mixed Models tragen diese Werte nicht fort, sondern die schätzen die fehlenden Werte rein. Das möchte ich wirklich wissen, ob das auch so gemacht wurde, weil es nicht so recht ersichtlich war.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Der Hintergrund dieser LOCF-Analyse ist ja der, dass die Patienten nicht in der Studie verbleiben, sondern nachfolgend andere Therapien bekommen. Das kann dann eben zur Not auch eine Nebennierenentfernung sein. Dementsprechend sind dann natürlich die Symptome auch nicht mehr nachverfolgbar und nicht mehr auswertbar für die Studie. Es gibt, wie ich schon gesagt habe, sowohl die ITT-Analyse als auch die LOCF-Analyse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dass das fachlich richtig ist, wie Sie verfahren haben, ist, glaube ich, unbestritten. Herr Kulig wollte nur darauf hinweisen, dass nach seiner Auffassung damit möglicherweise Ergebnisse verzerrt werden – das muss man schlicht und ergreifend sehen –, wenn die eben dann mit dem letzten Datum drinbleiben. Wobei das eben ein gängiger Standard ist, den man hier nicht zu kritisieren hat; das ist ja nicht frei erfunden.

Gibt es weitere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer? – Dann frage ich den vfa: Herr Frick, möchten Sie noch ergänzend aus Ihrer Stellungnahme vortragen? Ich glaube, die Punkte, die Sie angesprochen haben, sind ja hier weitestgehend diskutiert worden.

Herr Dr. Frick (vfa): Vielen Dank. – Das ist umfänglich adressiert worden. Von daher kein zusätzlicher Input vonseiten des vfa.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann halte ich fest, dass Gegenstand der heutigen Anhörung selbstverständlich die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen sowohl des pharmazeutischen Unternehmers wie auch des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller wie auch der DGE wie auch von Herrn Professor Reincke waren und sind. Diese schriftlichen Stellungnahmen werden selbstverständlich auch in die Entscheidungsfindung des Gemeinsamen Bundesausschusses Eingang finden.

Darüber hinaus ist Gegenstand der von uns zu treffenden Entscheidungen all das, was heute hier diskutiert worden ist, angefangen von der Frage: Gibt es überhaupt eine Möglichkeit des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier einen Zusatznutzen zu quantifizieren aufgrund der Rechtslage? Dann, wenn es diese Möglichkeit gibt: Inwieweit ist der Gemeinsame Bundesausschuss gehalten, eben das auch schon, jedenfalls von der Tendenz her erkennbar, im Stellungnahmeverfahren zu adressieren?

Wir nehmen zur Kenntnis, dass der pharmazeutische Unternehmer unter Aufgreifen dessen, was in der schriftlichen Stellungnahme angegeben worden ist, für den hier in Rede stehenden Wirkstoff mit Blick auf die in Rede stehende Patientengruppe von einem beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen, ausgehend von unterschiedlichen Patientengruppen, die zugrundegelegt werden, ausgeht.

Wir nehmen zur Kenntnis, dass der pharmazeutische Unternehmer Fragen, was Studiendesign angeht und was relevante Endpunkte sind, sowie andere Fachfragen hier sehr erschöpfend beantwortet hat. Das wird auch entsprechend wortprotokolliert, sodass sichergestellt ist, dass all das, was vorgebracht worden ist, dann auch Gegenstand der Entscheidungsfindung wird und dass sich der Gemeinsame Bundesausschuss damit in der gebotenen Art und Weise auseinandersetzen wird und auseinandersetzen muss.

Frau Malack hat sich noch einmal gemeldet. Dann unterbrechen wir das an der Stelle. Frau Malack, bitte schön, noch eine Frage.

Frau Malack: Eine kurze, harmlose Frage. Wie schätzen Sie die Dosierung ein? Kann man da absehen, ob die 600er oder die 900er die häufigere ist und nach welchen Kriterien angehoben wird?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Was wir jetzt innerhalb der ersten fünf Monaten, seit Pasireotid auf dem Markt ist, sehen, ist, dass die 600er Dosierung häufiger eingesetzt wird, was uns aber auch nicht überrascht, da sie ja als Startdosis angegeben wird. Die niedrigere und höhere Dosis, 300 und 900, werden in etwa gleich häufig eingesetzt.

Frau Malack: In welchem Verhältnis?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zwei Drittel die 600er.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, das war Ihre kurze, harmlose Zwischenfrage, Frau Malack, die damit auch noch beantwortet worden ist.

Dann können wir unter Inkludierung dieser noch ergänzenden Frage von Frau Malack Ihnen ganz herzlich Danke sagen, dass Sie sich dieser Anhörung hier mit großer fachlicher Kompetenz gestellt haben. Wir werden jetzt jenseits der hier streitig diskutierten Fragestellungen und auch unter Berücksichtigung der von Ihnen aufgeworfenen kritischen Rechtsfragen eine Entscheidung treffen. Dann werden wir gegebenenfalls Gelegenheit haben, die Diskussion an anderer Stelle zu vertiefen. Ganz herzlichen Dank. – Dann wollen wir die Anhörung an der Stelle beenden.

(Zuruf: Schlusswort?)

– Ja, die Gelegenheit dazu bekommen sie selbstverständlich. Das Schlusswort liegt jetzt beim pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön.

Herr Dr. Stemmer: Grundsätzlich vielen Dank. – Wir möchten nur eine kurze Anmerkung zu den Patientenzahlen machen. Hier war es so, dass sowohl das IQWiG als auch Novartis festgestellt haben, dass eine gewisse Unsicherheit bei den Patientenzahlen herrscht, einfach weil die Datenbasis zu Prävalenz und Inzidenz bei dieser seltenen Erkrankung eher gering sind. Wir würden daher den G-BA bitten, zu prüfen, ob die Patientenzahlen möglicherweise valide durch Extrapolation der Verordnungszahlen der ersten Monate geschätzt werden können. Das nur als Vorschlag.

Ansonsten bedanken wir uns sehr herzlich für die Einladung und für die kritische Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Dann beenden wir die Anhörung an dieser Stelle. Wir werden das sehr intensiv und sehr kritisch weiter zu diskutieren haben. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.45 Uhr