

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Ponatinib D-550 + D-554**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. Oktober 2020  
von 11:15 Uhr bis 12:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Incyte Biosciences Germany GmbH:**

Herr Kaworski  
Herrn Schönborn-Kellenberger  
Herr Dr. Singer  
Herr Dr. Hilf

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

Frau Dr. Pfister  
Herr Feuerbach

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Dr. Schrom  
Herr Dr. Schill

Angemeldete Teilnehmerin der **GMALL Studiengruppe:**

Frau Dr. Pfeifer

Angemeldeter Teilnehmer der **CML Stiftung:**

Herr Prof. Dr. Hochhaus

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

Frau Prof. Dr. Saußeke  
Frau Dr. Gökbuget  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:15 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V über das Ergebnis des Fachbereichs Medizin zur Nutzenbewertung vom 1. September 2020 zum Wirkstoff Ponatinib begrüßen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken und bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsames Bundesausschusses.

Stellungnahmen sind eingegangen von Incyte als pU, von Amgen, von Novartis, von der DGHO und vom vfa. Da wir wie immer ein Wortprotokoll führen, bin ich gehalten, die Anwesenheit festzustellen. Von Incyte müssten anwesend sein Herr Kaworski, Herr Schönborn-Kellenberger, Herr Dr. Singer und Herr Dr. Hilf. Sind Sie alle anwesend? – Wir müssten eine Tonprobe bekommen. Kann jemand vom pU einmal versuchen, sich verständlich zu machen? – Wir können Sie leider im Moment nicht hören. Vielleicht sind wir gleich soweit. – Ich werde einmal fortsetzen. Von der GMALL Studiengruppe ist Frau Dr. Pfeifer da, ja. Herr Professor Hochhaus von der CML-Stiftung ist da; seien Sie herzlich begrüßt. Von der DGHO sind anwesend Frau Professor Saußeke, Frau Dr. Gökbüget und Herr Professor Wörmann, von Novartis Frau Dr. Pfister und Herr Feuerbach, von Amgen Frau Dr. Schrom und Herr Dr. Schill sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Jetzt muss ich noch einmal fragen: Sind die Herren von Incyte anwesend und inzwischen sprachfähig, sodass wir Sie hören können?

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Guten Morgen! Hier ist Christoph Hilf. Können Sie mich hören?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, ich kann Sie wunderbar hören. Sie haben auch gleich das Wort. Wer wird von Ihnen beginnen, die Stellungnahme des pU abzugeben? Wer wird das von Ihnen machen?

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Ich werde das machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Guten Morgen! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die aus unserer Sicht zentralen Punkte ansprechen dürfen. Zu diesem Anhörungstermin sind von Incyte dabei Herr Dr. Singer, der heute insbesondere für medizinische Fragestellungen zuständig ist, Herr Schönborn-Kellenberger von der Firma Cogitars GmbH, der die statistischen Analysen für das Nutzendossier durchgeführt hat, Herr Kaworski, der eventuelle Fragen zu Epidemiologie und Versorgungsforschung beantwortet. Mein Name ist Christoph Hilf; ich leite bei Incyte Deutschland den Bereich Marktzugang und Erstattung.

Zur Einleitung darf ich zwei Aspekte ansprechen, zunächst zur Einordnung von Ponatinib in der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie und zur Wirkung und zweitens zu den Sicherheitsaspekten: Im Jahr 2001 wurde die Therapie der chronisch myeloischen Leukämie mit der Zulassung von Imatinib regelrecht revolutioniert. Vielen Patienten konnte dadurch geholfen werden. Trotzdem gab es noch erhebliche therapeutische, ja, lebensbedrohliche Lücken. Einige dieser Lücken konnten durch den TKI der zweiten Generation geschlossen werden. Allerdings gab es eine Reihe von Patienten, die auch gegen die zweite Generation von TKI Resistenzen/Intoleranzen entwickelten. Im Jahr 2013 wurde Ponatinib mit dem Markennamen Iclusig in Europa zur Therapie der CML und der ALL zugelassen. Oft spricht man hier von der dritten Generation von TKI. Ponatinib schließt weitere lebensbedrohliche Lücken; Lücken, die einerseits durch Resistenzen oder andererseits durch Intoleranzen gegen andere

TKI entstehen. Wichtiger noch: Mit Ponatinib gibt es zum ersten Mal eine lebensverlängernde Therapieoption für CML- und ALL-Patienten mit einer T315I-Mutation. Aus diesem therapeutischen Lückenschluss leitet sich aus unserer Sicht der beträchtliche bzw. erhebliche Zusatznutzen von Ponatinib ab.

Der zweite Aspekt meiner Einführung gilt der Sicherheit von Ponatinib. Mit Blick auf die notwendige Nutzen-Risiken-Abwägung und den Ausgang der ersten Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Jahre 2014 können wir heute auf die Erfahrung von mehr als 8.500 Patienten [...] zurückgreifen. Unter anderem darauf haben wir für das vorgelegte Nutzendossier weitere sehr umfangreiche und detaillierte Analysen zur Sicherheit der Therapie mit Ponatinib durchgeführt. Hierzu gehört auch ein systematisches Literaturreview zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Ponatinib im Vergleich mit anderen TKI. Wir haben auch sehr viel aus der OPTIC-Studie gelernt. Es wurden Kohorten mit verschiedenen Dosierungen von 45, 30 und 15 mg analysiert. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Nebenwirkungen stark reduziert werden können, wenn nach dem Erreichen eines guten Ansprechens auf eine Erhaltungsdosis mit 15 mg reduziert wird.

Ergänzend dazu sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde, EMA, in den letzten Jahren wiederholt das Überwiegen des Nutzens versus der Risiken von Ponatinib bestätigt hat, zuletzt im Juli dieses Jahres. Dabei wurde eine Reihe von Sicherheitsbedenken aus dem Risk-Management-Plan gestrichen. Hierzu gehört auch die Hypertonie. Seit Ende letzter Woche liegen uns darüber hinaus Daten zur Lebensqualität unter einer Therapie mit Ponatinib vor. Diese werden wir dem G-BA nach dieser Anhörung zugänglich machen. Angeregt durch die neue Nutzenbewertung des G-BA zum 1. September dieses Jahres haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen von Ponatinib auf die Patientengruppe mit T315I-Mutation bei CML bzw. ALL fokussiert. Hier sind mittlerweile solide Daten verfügbar, die einen dramatischen Effekt auf das Gesamtüberleben belegen.

Zusammenfassend sehen wir Ponatinib als wichtige lebensverlängernde Therapieoption mit entsprechendem quantifizierbarem Zusatznutzen. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für Ihre Stellungnahme. – Da es sich hier um zwei Indikationen handelt, schlage ich vor, dass wir in der Diskussion vielleicht mit CML beginnen. Wenn es für beides Fragen gibt, selbstverständlich, aber wir sollten systematisch vorgehen, um nicht immer hin und herzuspringen. – Herr Professor Wörmann hat sich als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es hat sich fast erledigt, weil ich genau diesen Vorschlag machen wollte. Es ist zwar dasselbe Präparat Ponatinib, das auch in ähnlichen Indikationen, zumindest biologisch, aufgrund des Philadelphia-Chromosoms eingesetzt wird, aber die Datenlage ist sehr unterschiedlich, auch die Ausgangslage für die chronisch myeloische Leukämie und die akute lymphatische Leukämie. Deshalb würde ich gern Ihren Vorschlag aufgreifen und sagen, dass wir mit der chronischen myeloischen Leukämie anfangen, weil das der Beginn dieser Therapie war und wir dort bezüglich der kritischen Nebenwirkungen die längsten Erfahrungen haben, gerade im vaskulären Bereich. Jetzt weiß ich nicht, ob Sie mit Fragen anfangen wollen, vielleicht damit Sie von uns wissen, wer dabei ist: Herr Professor Hochhaus ist Leiter der deutschen Studiengruppe, Frau Professor Saußele ist ebenfalls dort zuständig. Das sind die, die international die Standards mit erheben. Das heißt, das wären die Fachansprechpartner. – Danke schön.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Dann machen wir das so und beginnen mit CML. Es liegt die erste Frage oder Stellungnahme von Frau Müller vor.

**Frau Dr. Müller:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an die klinischen Experten, erst einmal zur CML. Es gibt bei Ponatinib das Problem mit den vaskulären Nebenwirkungen, die lange diskutiert wurden. Meine Frage ist: Können Sie das Nebenwirkungsmanagement bei einer Behandlung mit Ponatinib in der klinischen Praxis beschreiben? Gibt es neue Erkenntnisse – wir haben hier nur einarmige Studien bzw. Dosisfindungsstudien vorliegen – zur Sicherheit und vielleicht auch zur Wirksamkeit von Ponatinib auf der Grundlage der jetzt vorliegenden [...] ?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Ponatinib ist für uns als Studiengruppe ein sehr wesentliches, wichtiges Medikament, nicht nur wegen der T315I-Mutation, sondern auch wegen zahlreicher anderer Resistenzmechanismen. Das heißt, außerhalb von BCR-ABL-Mutationen spielt die Resistenzentwicklung eine große Rolle, und hier ist ein Multikinaseinhibitor extrem wichtig, sodass wir in Deutschland kein vergleichbares Medikament sehen, das zum Einsatz kommen könnte. Bezüglich der Frage Nebenwirkungsspektrum: Hier gab es Empfehlungen, nachdem in der PACE-Studie die vaskulären Nebenwirkungen detektiert wurden. Es gab Auflagen an den pharmazeutischen Unternehmer, die Empfehlung zu geben, das heißt insbesondere nach Erreichen einer Remission die Dosis zu reduzieren. Mit diesem Verfahren ist es tatsächlich gelungen, die vaskulären Ereignisse deutlich zu reduzieren. In retrospektiven Analysen wurde bewiesen, dass durch Dosisreduktion vaskuläre Ereignisse reduziert werden konnten.

Wir haben als weiteren Schritt die prospektive OPTIC-Studie. Die OPTIC-Studie ist noch nicht final publiziert, aber es gibt eine Interimsanalyse, die letztes Jahr auf dem Meeting der American Society of Hematology präsentiert wurde. Hier zeigte sich, dass das Nebenwirkungsspektrum deutlich verbessert wird, wenn die Dosis von 45 mg bei guter molekularer Remission reduziert wurde, gleichzeitig die Effektivität der Therapie nicht reduziert wird. Nun geht es darum, welche Therapie in der Erstlinie angewendet werden kann. Nach den Interimsanalysen ist die 15-mg-Dosierung für die T315I-Mutation wahrscheinlich nicht ausreichend, sondern eher 30 und 45 mg, aber für alle anderen Ereignisse ist sicher die 30-mg-Dosierung ein guter Kompromiss. Wir erwarten in Kürze die finalen Daten aus der OPTIC-Studie. Aber ich sehe in dieser Dosismodifikation entweder zum Therapiebeginn oder im Verlauf bei Erreichen einer guten Remission eine gute Methode, die vaskulären Probleme zu reduzieren.

Zuletzt noch zur Auswahl der Patienten: Selbstverständlich gab es in der PACE-Studie, die zu Beginn der Studie noch keine Hinweise auf die vaskulären Ereignisse hatte, keinen Ausschluss von Patienten, die für diese Therapie nun gar nicht infrage kommen. Wenn wir dies heute betrachten und Patienten mit schweren kardiovaskulären Vorerkrankungen oder metabolischen Erkrankungen nicht für diese Therapie berücksichtigen, wird das Nebenwirkungsspektrum noch weiter verbessert. Also, sorgfältige klinische Auswahl, Dosierungsanpassung und initiale Dosis sind für uns wichtige Maßnahmen zur Verbesserung der Tolerabilität bei gleicher Effektivität.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Frau Professor Saußeke.

**Frau Prof. Dr. Saußeke (DGHO):** Wenn ich noch hinzufügen darf: Wir haben in einem Expertengremium aus deutschen Experten gemeinsam mit den Kardiologen Kriterien erarbeitet, wie man Patienten auswählt, aber auch unter Ponatinib-Behandlung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren monitort, sodass hier wirklich von Expertengremien Empfehlungen auf der Hand liegen, die noch nicht prospektiv in ihrer Wertigkeit untersucht sind, aber in Studien, die zu Ponatinib laufen, Anwendung finden. Zumindest in Registern zu Ponatinib zeigt sich ein deutlich niedrigeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich dieser Nebenwirkungen. – Entschuldigung, ich höre mich immer doppelt, das irritiert mich komplett.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Saußele, Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Saußele (DGHO):** Hat man mich jetzt gehört?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Sie haben nach wie vor das Wort, Frau Saußele.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben Sie gehört und verstanden.

**Frau Prof. Dr. Saußele (DGHO):** Gut. – Nur weil ich mich doppelt höre, irritiert mich das etwas. – Wie gesagt, ich wollte noch hinzufügen, dass wir Register haben, die ein deutlich niedrigeres Nebenwirkungsprofil bei der Anwendung hinsichtlich der Empfehlungen zu kardiovaskulären Risikofaktoren zeigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Saußele. Das ist das große Problem von Videokonferenzen, dass man sich manchmal technisch nicht immer so versteht, wie es eigentlich sein sollte. Damit müssen wir allerdings gemeinsam leben. – Darf ich fragen: Möchte sich jemand von den anderen Klinikern ergänzend dazu äußern? – Wenn das nicht der Fall ist, hat jetzt Frau Teupen das Wort.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hatten eine Frage zur Lebensqualität in den Daten. Im Dossier waren keine Daten vorgelegt. Sie haben gesagt, dass Sie welche nachgereicht haben. Ich nehme an, das ist der FACT-Leu. Vielleicht können Sie aus Sicht des pU etwas zur Lebensqualität sagen. Vielleicht haben auch die Experten Hinweise, wie sich die Lebensqualität bei den Patienten auswirkt. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Bitte schön, Herr Dr. Hilf.

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Die Daten haben wir erst Ende letzter Woche bekommen. Wir konnten sie noch nicht im Detail anschauen, aber so viel kann ich sagen: FACT-Lym ist berücksichtigt worden und auch ein binärischer Fragebogen. Wir werden das dem G-BA in den nächsten Tagen zukommen lassen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich wollte der guten Ordnung halber sagen, wenn Sie sich zu Wort melden wollen, dann drücken Sie einfach auf Chat, dann sehen wir, dass eine Wortmeldung vorliegt. Das ist die einfachste Methode, das ist einfacher, als sich zu Wort zu melden. Bei so vielen Menschen kann man das nicht immer erkennen und sehen. – Vielen Dank. – Frau Passon, bitte.

**Frau Passon:** Schönen guten Tag! Ich habe auch eine Frage an die klinischen Expertinnen und Experten. Es geht um die Bedeutung des Endpunkts Verlust des MMR. Aus dem Dossier des pU ist abzuleiten oder dort wurde argumentiert, dass der Verlust des MMR eine unbedingte Indikation zum Therapiewechsel bedeutet. Das schien mir aus den aktuellen Leitlinien nicht so klar ableitbar zu sein. Wie ich es verstanden habe, ist in der NCCN-Leitlinie und in der Leitlinie von „LeukemiaNet“ der Verlust des MMR als Warnsignal zu verstehen, aber nicht per se als Therapieversagen und daraus ableitbar eine Notwendigkeit des Wechsels der Therapie. Wie ist Ihre Einschätzung zu diesem Endpunkt?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Die MMR generell ist das optimale Therapieziel der CML-Therapie. Schlussfolgernd daraus ist der Verlust der guten molekularen Remission nicht optimal, und unter „nicht optimal“ verstehen wir zunächst ein Warnsignal, das dazu führen sollte, weitere Untersuchungen durchzuführen, warum dies der Fall ist. Verlust der MMR bedeutet nicht automatisch Resistenz, sondern man muss die Resistenz beweisen. Wenn die allerdings durch Zusatzmutationen bewiesen ist, dann ist es tatsächlich ein Therapieversagen. Aber Verlust der MMR kann auch im einfachsten

Falle ein Complianceproblem darstellen, dass der Patient das Medikament nicht einnimmt; dann ist das kein Therapieversagen, sondern zunächst ein Warnsignal. Das ist der Hintergrund dieser Definitionen, die wir hier anwenden.

Wir haben aber in der gleichen Publikation vom April dieses Jahres in „Leukemia“ definiert, dass wir als unbedingte Voraussetzung für eine erfolgreiche Dritt- und Späterlinientherapie 1 Prozent BCR-ABL ansehen, das heißt äquivalent zur kompletten cytogenetischen Remission. Das sollte unbedingt erfüllt sein, weil wir wissen, dass Patienten, die mehr als 1 Prozent BCR-ABL auf längere Sicht haben, ein hohes Risiko für eine Akzeleration und Blastenkrise haben. Insofern ist die MMR hier dazwischenliegend, und wie Sie richtig zitiert haben, ist der Verlust der MMR für uns zunächst ein Warnsignal, bis wir Mutationen gefunden haben, die eine Resistenz anzeigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Herr Kuhn hat als Nächster das Wort.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich hätte auch eine Rückfrage an Herrn Hochhaus und Frau Saußeles bezüglich der kardiovaskulären oder Gefäßkomplikationen oder auch kardialen Nebenwirkungen, die durch Ponatinib ausgelöst werden. Sie haben angedeutet, dass Sie die Indikation etwas strikter stellen, als das die Ein- und Ausschlusskriterien in der Studie vorgegeben haben. In der Studie waren jegliche schwerwiegende Herz-Kreislaufkrankungen ausgeschlossen. Können Sie konkret sagen, welchen Patienten man Ponatinib nicht verabreichen würde? – Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage wäre: Die Patienten in der Studie waren im Median ungefähr 60 Jahre alt. Wie alt sind aus Ihrer klinischen Erfahrung die Patienten, die für Ponatinib infrage kommen, die eine CML mit einer T315I-Mutation haben oder die aus anderen Gründen – Sie haben angedeutet, es gibt auch noch andere Patienten, die man mit Ponatinib bevorzugt behandeln würde – infrage kommen? Sind die 60 Jahre alt, sind die älter oder eher sogar noch jünger? – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Saußeles, bitte.

**Frau Prof. Dr. Saußeles (DGHO):** Die T315I-Mutation ist nicht auf ein bestimmtes Alter beschränkt, sodass es in jeglicher Altersgruppe vorkommen kann. Da gibt es keine Einschränkung. Bei den Kriterien, die wir den Experten an die Hand gegeben haben, ist es so, dass wir empfehlen, nach dem ESC-Score vorzugehen. Das heißt, Hochrisikopatienten nach dem ESC-Score, die innerhalb von zehn Jahren ein hohes Risiko haben, an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu versterben, wird nur sehr bedingt empfohlen, auf Ponatinib zu wechseln. Hier muss eindeutig entschieden werden, was Effektivität versus Toxizität ausmacht. Sicherlich ist in der Situation der Akzeleration oder Blastenkrisephase die Effektivität deutlich über der Toxizität zu werten, sodass man das individuell entscheiden muss, damit man generell sagen kann, das ist auf eine Altersgruppe beschränkt oder nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Saußeles. – Herr Professor Hochhaus, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Frau Saußeles hat es schon gesagt: Die Abwägung aus Krankheitsaktivität und Risiko bezüglich Nebenwirkung ist extrem wichtig. Wir haben hier verschiedene Maßnahmen etabliert. Es ist kein Schwarz-Weiß, über das wir reden, sondern wir können bei vorhandenen kardiovaskulären Begleiterkrankungen durchaus eine Risikominimierung machen, indem wir den Blutdruck einstellen, indem wir das Cholesterin senken. Wir können das Alter nicht senken, aber wir können die Patienten auffordern, nicht mehr zu rauchen. Alle diese Maßnahmen senken das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich. Wenn hier ein hohes Krankheitsrisiko seitens der CML vorliegt, wird man auch in solchen Fällen Ponatinib einsetzen, aber wahrscheinlich mit der Dosis etwas vorsichtiger umgehen.

Wir haben ein breites therapeutisches Fenster von 15 bis 45 mg, sodass wir im Gegensatz zu anderen Tyrosinkinaseinhibitoren die Möglichkeit der Auswahl haben. Aber ich denke, auf das Alter bezogen, das Sie ansprachen: Medianes Alter der CML-Patienten ist tatsächlich 60, aber wir sehen diese Resistenzen auch bei jüngeren Patienten, und hier haben wir die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation als definitive Maßnahme mit all ihren Schwierigkeiten und Komplikationen. Aber bei einer deutlichen Resistenz würde ich das nach wie vor in Betracht ziehen. Wir brauchen eine Vorbereitung, um zur allogenen Stammzelltransplantation zu kommen; das heißt bei den blastären Erkrankungen die Blastenelimination und bei der chronischen Phase eine Verbesserung des Remissionsstatus, weil wir wissen, dass Patienten in besserem Remissionsstatus nach der allogenen Stammzelltransplantation bessere Ergebnisse haben. Das heißt, wir reden hier über eine deutlich kürzere Therapie, weil wir bei den jüngeren Patienten zur allogenen Transplantation wollen. Insofern ist dieses Risiko einer Langzeittherapie mehr hinsichtlich der älteren Patienten, bei jüngeren Patienten haben wir diese definitive Möglichkeit der allogenen Transplantation.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Herr Kuhn? – Wunderbar. Vielen Dank. – Herr Wörmann, Sie haben sich als Letzter gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist schon etwas problematisch für uns, dass die für uns relevanten Fragen zur Lebensqualität nicht im Dossier enthalten sind. Es ist gut, wenn Sie das nachreichen, und es ist auch gut, wenn der G-BA das zu sehen bekommt, aber wir bekommen das dann nicht zu sehen. Das finden wir schon wichtig, um gerade bei einem so schwierigen Präparat, einer seltenen Indikation, die Wertigkeit für den Patienten einzuschätzen. Wir sehen das, wir kennen die Patienten, und merken, dass es einen großen Gewinn gibt. Trotzdem wäre der große Wunsch, dass das nicht zu spät nachgereicht wird. Das würden wir auch erwarten.

Noch ein kurzer Punkt, den ich zu dem, was Herr Hochhaus und Frau Saußebe bezüglich MMR gesagt haben, ergänzen wollte, zurück zur Frage von Frau Passon: MMR hat für uns bei der CML einen anderen Stellenwert als es das bisher bei anderen dieser Erkrankungen hat. Wir diskutieren immer: Wann ist MMR der neue Parameter, um Therapie zu monitoren? Da gibt es als Grundlage das: Es ist dann ein Standard, wenn es prädiktiv für die nächste Therapie ist. Darüber hinaus gibt es, wie Herr Hochhaus sagte, Warnsignale. Bei der CML ist die MMR ab der Erstlinientherapie für die Frage entscheidend, ob eine Therapie dauerhaft oder nicht dauerhaft durchgeführt werden muss. Das heißt, der entscheidende Punkt für die MMR und warum alle Patienten und Ärzte damit so vertraut sind, ist, dass das Stoppen einer Therapie unter einem wirksamen Kinaseinhibitor an der MMR orientiert wird. Damit müssen immerhin 40 Prozent und mehr der Patienten nicht mehr dauerhaft behandelt werden. Ich wollte darauf hinweisen: MMR wird hier nicht neu als Parameter eingeführt, sondern in einem Monitoring der Patienten fortgesetzt, das wir regelhaft so durchführen. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Wörmann. – Frau Müller kommt als Nächstes.

**Frau Dr. Müller:** Guten Tag. – Ich habe jetzt eine Frage zu etwas anderem, zum indirekten Vergleich, aber da Herr Wörmann das gerade angesprochen hat: Sie würden also definitiv sagen, nur, dass ich das noch mal bestätigt bekomme, dass MMR bei der CML zur Therapiesteuerung von Anfang an definitiv sehr relevant ist?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn ich das beantworten darf: Ja.

**Frau Dr. Müller:** Danke, nur, dass wir es noch einmal festgehalten haben. Gut.



Ich habe jetzt eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der Stellungnahme einen indirekten Vergleich gegenüber einer historischen Kontrolle, allerdings nur von CML-Patienten in einer chronischen Phase, nachgereicht, basierend auf der Veröffentlichung von Nicolini et al. Da habe ich die Frage, warum erst mit der Stellungnahme? Eben war auf einen dramatischen Effekt, mehr als fünffache Verlängerung der Überlebenszeit, Hazard Ratio von 0,3, für die, die es nicht gesehen haben, mediane Überlebenszeit 28 Monate unter bisherigen Chemotherapieoptionen versus 141,5 Monate – – Also warum erst jetzt, ist meine erste Frage.

Die zweite Frage ist ganz wichtig: Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit dieser Populationen im indirekten Vergleich ein? Wenn Sie dazu bitte ausführen könnten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, seien Sie so lieb und sagen die letzten zwei Sätze noch mal; denn die sind hier nicht angekommen.

**Frau Dr. Müller:** Es tut mir leid, ich habe heute immer wieder Probleme.

Die letzten zwei Sätze – – Ich weiß nicht genau, was die letzten zwei Sätze waren. Die Vergleichbarkeit der Populationen, ob der pharmazeutische Unternehmer dazu noch ausführen könnte. Die erste Frage ist: Warum wurde der indirekte historische Vergleich erst jetzt eingereicht? Die zweite Frage ist: Inwiefern halten Sie die Populationen für vergleichbar, oder halten Sie sie nicht für vergleichbar? Wenn Sie dazu ausführen könnten. Haben Sie mich jetzt verstanden?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Jawohl, das war wunderbar. – Wer macht das vom pU? – Herr Hilf, bitte schön.

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Wir hatten in Erwägung gezogen, das im Dossier zu machen, aber wir haben uns damit ein wenig schwer getan, weil die Patientenzahlen ursprünglich nicht ganz eindeutig waren. Für uns war letztlich die Nutzenbewertung von Anfang September Anlass, das alles zu überarbeiten, durchzuschauen. Wir sind dann zu der Auffassung gelangt, dass wir mit dem indirekten Vergleich solide Daten für den dramatischen Effekt haben. Das war der Grund, warum das erst jetzt gekommen ist.

Was die Vergleichbarkeit der Populationen angeht: Die sehen wir als gegeben an. Wir haben das aber durch eine statistische Methode noch einmal entsprechend gesichert. Vielleicht kann Herr Schönborn-Kellenberger dazu noch etwas sagen?

**Herr Schönborn-Kellenberger (Incyte Biosciences):** Wir haben uns angeschaut, das sind alles Patienten mit T315I-Mutationen im ähnlichen Alter. Das haben wir miteinander verglichen. Rein statistisch gesehen ist das für uns eine Population, die miteinander vergleichbar ist. Wir wollten diesen Vergleich durchführen, um zu zeigen, dass wir hier einen dramatischen Effekt in Bezug auf das Überleben haben können und haben deshalb diese Methodik benutzt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Müller? Ich denke ja.

**Frau Dr. Müller:** Im Wesentlichen ja. Ich habe es so verstanden, dass die Nutzenbewertung auch dazu beigetragen hat, dass Sie es erst jetzt nachgereicht haben. Gut. Ich hätte gern noch etwas mehr zu der Vergleichbarkeit der Population, aber das kann man sich dann ansehen. Sie haben auf den Mutationsstatus, auf das Alter hingewiesen. Es gibt auch noch andere Faktoren, aber gut. Danke schön. – Aber

wünschenswert oder günstiger wäre es gewesen, muss man klar sagen, wenn das auch den Fachgesellschaften zur Stellungnahme vorgelegen hätte. Herr Wörmann hat es eben schon bei der Lebensqualität erwähnt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Morgen! Ich habe zwei Rückfragen an Herrn Professor Hochhaus. Einmal ging es um das Thema allogene Stammzelltransplantation. Ich habe Sie so verstanden, dass man eine allogene Stammzelltransplantation anstrebt, wenn es möglich ist. Verstehe ich das richtig, dass die Substanz eher Bridging-Charakter hat, weil man die allogene Stammzelltransplantation langfristig anstrebt? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist: Sie haben gesagt, dass noch finale Daten von der OPTIC-Studie erwartet werden. Wann wäre das denn?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Zur ersten Frage: Selbstverständlich haben wir hier individuelle Entscheidungen zu treffen. Wir haben die Vorteile und das Risiko der Stammzelltransplantation. Die richten sich nach dem körperlichen Status des Patienten und nach der Verfügbarkeit des Spenders, auch der Passfähigkeit des Spenders. Mit einem passfähigen Familienspender sind wir natürlich am besten dran, aber auch Fremdspender, die heute dominieren, mit zehn Merkmalen passfähig und sonst keine weiteren Risikofaktoren, da ist die allogene Stammzelltransplantation schon zu diskutieren und dieses Bridging-Konzept, das Sie ansprechen, auch zu favorisieren. Aber das ist die Minderheit von allen möglichen Patienten. Das heißt, wir haben auch andere, für die die Stammzelltransplantation ein deutlich erhöhtes Risiko darstellt, wie es in den Nicolini-Daten zum Ausdruck kommt. Hier würden wir wiederum eine langzeitige medikamentöse Therapie bei Ausschluss von kardiovaskulären Risikofaktoren bevorzugen. Das heißt, wir schauen Risiko der CML, Risiko der Transplantation und Risiko der Begleiterkrankungen an, um eine individuelle Entscheidung zu treffen. Die OPTIC-Studie ist nach meinem Wissen – aber das kann Incyte sicher noch genauer beantworten – in der letzten Phase der Auswertung, sodass wir in Kürze, das heißt in den nächsten Monaten, Ergebnisse erwarten werden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Kann der pU dazu etwas sagen?

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Ja, ich leite die Frage an Herrn Singer weiter.

**Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences):** Wir erwarten Anfang nächsten Jahres die finalen Ergebnisse der OPTIC.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Holtkamp, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke. – Nur eine Rückfrage: Sie sprachen von einer Minderheit. Können Sie das beziffern, wie viele das sind, die man letzten Endes der allogenen Stammzelltransplantation zuführt?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Von welcher Grundgesamtheit?

**Frau Dr. Holtkamp:** Von den Patienten, die man dafür in Betracht ziehen würde, also die transplantationsfähig sind.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Wir transplantieren heute nach aktuellen Statistiken von allen neu diagnostizierten CML-Patienten 3 Prozent. Das heißt, wir reden hier wirklich von einem kleinen Prozentsatz von Patienten mit resistenter Erkrankung. Wir behandeln deutlich mehr als 3 Prozent mit Ponatinib. Insofern ist das Bridging-Konzept, über das wir jetzt reden, sicher die Minderheit der Patienten, die mit Ponatinib behandelt werden. Ich habe aber keine genaueren Zahlen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Als Nächstes Herr Göbel, bitte.

**Herr Göbel:** Ich habe die Frage an die Experten in Bezug auf die von Herrn Professor Wörmann angesprochene MMR, wobei er sich auf die Relevanz beim Stoppen fokussierte. Mich würde interessieren: Nach meiner Kenntnis ist Ponatinib nicht unbedingt ein Medikament, das man bei Patienten nimmt, bei denen man davon ausgehen kann, dass sie in Kürze stoppen werden. Deshalb interessiert mich ein wenig ausführlicher die Fragestellung: Wie läuft das Monitoring der Patienten, die Ponatinib erhalten, bei der PCR, und welche Schlüsse zieht man dabei aus den verschiedenen Ansprechraten und Ergebnissen, die die einzelnen Patienten erzielen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Bitte schön, Frau Professor Saußeke.

**Frau Prof. Dr. Saußeke (DGHO):** Es ist so, dass wir die MMR als sicheren Hafen dahin gehend ansehen, zukünftig keine Akzeleration oder Blastenkrise der Erkrankung zu erleiden. Das ist nicht überall so. In Amerika, wo die PCR-Monitoringseinheiten etwas schlechter ausgeprägt sind, gilt nach wie vor das CCR, also die komplette zytogenetische Remission. Wir in Europa sind überzeugt, dass MMR der bessere Parameter hierzu ist. Natürlich läuft das Monitoring unter Ponatinib auch in der Richtung, dass die Patienten regelmäßig mit dem Ziel PCR-gemonitort werden, diese MMR zu erreichen. Sicherlich ist das nicht bei jedem, der resistent oder auch intolerant ist, zu erreichen, sodass, wenn das Bridging zur Stammzelltransplantation nicht möglich ist, das Ponatinib als Dauermedikation je nach Ansprechen weiter verabreicht werden sollte.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Darf ich ergänzen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Saußeke. – Sie dürfen selbstverständlich ergänzen. Bitte schön, Herr Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Ich denke, wenn ich Herrn Wörmanns Ausführungen etwas interpretieren darf, hat er sich generell auf das molekulare Monitoring bei der CML bezogen, das auf der einen Seite die Parameter zum Absetzen liefert. Das ist für Ponatinib, denke ich – da stimme ich zu –, weniger relevant. Hier müsste man auch über die tiefe molekulare Remission sprechen. Das sind Lockstufen mehr als bei der MMR, die eine Dreilockreduktion der Tumorlast bedeutet.

Aber auf der anderen Seite – und das ist Herrn Göbels Frage gewesen: Wonach richten wir uns bei Ponatinib zum Beispiel in der Drittlinientherapie? Ich habe vorhin schon erwähnt, dass die EML-Recommendations hier den 1-Prozent-Wert in den Mittelpunkt stellen. Das heißt, dass eine komplette zytogenetische Remission oder BCR-ABL von 1 Prozent erreicht wird. Ich denke, da sind die Patienten auch in einer Sicherheit, dass keine Akzeleration oder Blastenkrise droht. Die MMR ist eine Lockstufe mehr. Schön, wenn sie erreicht wird, ist die Sicherheit größer, aber ein Therapieversagen liegt dann für diese Drittlinientherapie nach den EML-Recommendations nicht vor. Hier ist der 1-Prozent-Wert entscheidend. Ich habe schon Ausführungen zur Stammzelltransplantation gemacht. Wenn eine gute molekulare Remission erreicht ist, ist man mit der Stammzelltransplantation zurückhaltender, da die Krankheitsaktivität und die Dringlichkeit der Transplantation zurückgehen.

**Herr Göbel:** Ich würde gerne kurz nachfragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, gerne, Herr Göbel. Dann fragen sie nach.

**Herr Göbel:** Gut. – Kurze Nachfrage: Die Expertin und der Experte gehen davon aus, dass die PCR, obwohl es ein Surrogatparameter ist, tatsächlich das Hauptmedium ist, um das Monitoring zu betreiben, aus dem sich die hauptsächlichsten patientenrelevanten Therapieschritte ergeben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Darf ich antworten?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte gerade Herr Dr. Göbel sagen, weil Herr Göbel so CML-versiert ist, dass man ihn fast dazu nehmen kann. Ich glaube, Sie könnten die Frage fast selbst beantworten, Herr Göbel. – Ich beantworte sie trotzdem. Bei den Patienten, die eine Resistenz haben, potenziell eine akzelerierte oder eine Blastenphase haben, ist Gesamtüberleben der entscheidende Endpunkt. Wir nutzen die Laborparameter, wie es Herr Hochhaus und Frau Saußeke eben beschrieben haben, um zu sehen, auf welchem Weg wir sind. Bei Patienten mit einer chronischen Phase, die gegenüber jedem anderen TKI intolerant waren und bei denen wir jetzt Ponatinib einsetzen, kann MMR das entscheidende Medium sein, um den Therapieverlauf zu monitoren, weil das bei diesen Patienten mit einer guten Lebenserwartung der entscheidende Parameter ist. Deshalb sind wir, glaube ich, so sensibilisiert, als wir eben gehört haben, dass es jetzt vorgelegte Daten zur Gesamtüberlebenszeit unter Ponatinib gibt. Das ist bei Patienten mit akzelerierter und gar mit Blastenphase eine kritische Information. Also die Antwort: Es muss nach Therapiesituation gewertet werden. Bei den Patienten mit wirklich schlechten Prognosen ist die Gesamtüberlebenszeit für die Patienten das Entscheidende, gerade bei jüngeren Patienten. Das ist auch die Indikation, warum wir die allogene Stammzelltransplantation bei diesen Patienten weiter favorisieren. Es gibt aber auch Phasen der Erkrankung, bei denen MMR der korrekte Parameter ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Wörmann. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Ich hätte noch Rückfragen zu dem kurzfristig eingereichten indirekten Vergleich. Die ersten gehen an den pU, die andere würde ich zurückstellen, die geht dann an die klinischen Sachverständigen. Zunächst an den pU: Ich habe Sie so verstanden, dass die Daten schon mit dem Dossier hätten eingereicht werden können. Man hat sich aber dann dagegen entschieden. Mir ist noch nicht ganz klar, warum das passiert ist. Die zweite Frage war: Diese Nicolini-Publikation, auf die Sie sich beziehen, stammt aus dem Jahr 2009. Es gibt auch eine aktuellere Publikation vom selben Autor 2017, soweit ich weiß, die Ihnen sicher bekannt ist. Warum hat man auf die älteren Daten abgestellt und nicht auf die aktuelleren Daten? Das wäre die zweite Frage. Die dritte Frage: Die Daten beziehen sich auf alle Phasen der CML und auch auf die Philadelphia-positive ALL. Warum hat man für das Dossier nur die CML ausgewertet und die anderen Krankheitsphasen bzw. die ALL nicht? Das wären die Fragen an den pU und anschließend hätte ich noch an die Kliniker eine Frage.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das vom pU? – Herr Hilf, bitte.

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Noch einmal zu der Frage, warum es nicht schon im Dossier war: Wie gesagt, wir sehen grundsätzlich für alle Patienten einen entsprechenden Zusatznutzen. Aber wir haben uns aufgrund der uneinheitlichen Patientenzahlen, die in der Literatur zu finden sind, etwas schwer getan, das so in das Dossier hineinzubringen, uns dann aber durch die Nutzenbewertung vom

1. September veranlasst gesehen, das noch einmal zu fokussieren, weil dann für diese Patientengruppe solide Daten vorhanden sind. Das ist der Gang der Dinge.

Zur zweiten Frage, warum Nicolini 2009 und warum alle Phasen: Ich denke, das kann Herr Schönborn-Kellenberger beantworten.

**Herr Schönborn-Kellenberger (Incyte Biosciences):** Ich würde erst einmal an den Mediziner verweisen und vielleicht nachher noch etwas zu dem Vergleich sagen.

**Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences):** Wir haben uns für die historischen Daten von 2009 entschieden, weil in der Arbeit die größere Patientenpopulation abgebildet wurde. Das heißt, wir haben hier die Daten von über 200 Patienten vorliegen, wogegen in der neueren Arbeit – – Es gibt noch zwei neuere Arbeiten von Nicolini von 2015 und 2017. Die von 2017 ist im Vergleich zur Stammzelltransplantation, und die von 2015 ist eine generelle Aussage mit jeweils wesentlich weniger Patienten. Aufgrund der größeren Patientenzahlen, die abgebildet wurden, haben wir uns für die 2009er-Arbeit entschieden.

**Herr Schönborn-Kellenberger (Incyte Biosciences):** Um noch einmal darauf zu kommen, wieso wir uns in diesem Bereich CT angeschaut haben: Wir haben uns natürlich die anderen auch angeschaut. Uns war wichtig – – Es ist, glaube ich, klar, dass Sie überall einen Effekt sehen. Aber wir wollten ganz bewusst zeigen, dass in dieser Population ein dramatischer Effekt vorliegt, dass wir mit dem Faktor 5 das Überleben sehr stark beeinflussen, mit der Hazard Ratio, auch mit konservativen Methoden. Wir sind sehr vorsichtig herangegangen und sehen genau in dieser Population im Vergleich zu historischen Daten einen sehr dramatischen Effekt. Deshalb haben wir hierauf abzielen wollen. In den anderen Populationen sehen wir einen Effekt, aber wir würden ihn nicht als dramatisch beschreiben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Rückfrage an Herrn Kuhn: Ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Herr Kuhn:** Ja, die ist beantwortet. – Ich wollte nur darauf hinweisen, dass sich in der Nicolini-2017-Publikation in diesem indirekten Vergleich bei der Blastenkrise und bei der Philadelphia-positiven ALL ein Effekt im Gesamtüberleben zuungunsten von Ponatinib zeigt, nur um das richtigzustellen. Die Frage würde dann an die Kliniker gehen, und zwar, inwieweit man die Therapieergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben vergleichen kann. In einem Zeitraum 1999 bis 2008, glaube ich, war das in der Nicolini-2009-Publikation mit den Ergebnissen, die man heute, 2020, mit den neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen erreicht, insbesondere im Hinblick auf die Komplikationsvermeidung. Kann man sagen, dass die Ergebnisse ähnlich sind, oder würden Sie sagen, dass sich in der klinischen Versorgung der Patienten doch deutlich etwas getan hat? – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Hochhaus, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Ich denke, es ist eher eine methodische Frage. Ich bin von der Diskussion um diese Nicolini-Arbeiten ein wenig überrascht worden, da uns diese nicht vorlagen. Ich kenne die Arbeiten, habe mir aber nur die 2017er-Arbeit herausuchen können, um das zu kommentieren. Ich denke, es ist eine methodische Frage und nicht eine Änderung des grundsätzlichen medizinischen Vorgehens in dieser relativ kurzen Zeit. Die methodische Frage sehe ich in der Verlaufsbeobachtung. Wir haben in der 2017er-Arbeit eine sehr gut definierte Ponatinib-behandelte Population, und zwar die PACE-Patienten. In der 2019er-Arbeit war es ein Survey, eine retrospektive Um-

frage an Kollegen, die Patienten mit entsprechenden Mutationen gemeldet haben; das ist ein methodischer Unterschied. Die Verlaufsbeobachtung bezieht sich in der 2017er-Arbeit für die chronische Phase auf zwei und vier Jahre. Nun haben wir bei der allogenen Stammzelltransplantation den Effekt, dass Patienten, wenn sie ein Risiko bezüglich Transplantation haben, dieses Risiko in der ersten Phase der Therapie erleiden. Das heißt, im ersten Jahr sterben Patienten an akuter Graft-versus-Host-Erkrankung oder an Infektionen oder an Abstoßungsreaktionen des Knochenmarks. Wenn das überstanden ist, ist eine deutlichere Stabilität zu verzeichnen.

Bei Ponatinib liegt das Risiko mehr in der Langzeittherapie, weil wir vorhin die kardiovaskulären Risiken über die lange Zeit besprochen haben. Insofern, denke ich, müssen wir in der Betrachtung dieser Unterschiede der Arbeiten durchaus auch die Verlaufsbeobachtung zu Rate ziehen. Aber das ist eine methodische Frage, denke ich, keine medizinische. Ich denke, ich habe vorhin ausgeführt, dass für uns beide Methoden nach wie vor sehr wesentlich, sehr wichtig sind und wir das in keiner Weise alternativ im Ausschlussverfahren gegeneinanderstellen, sondern es ist eine sehr individuelle Entscheidung, welche Methode wann angewendet wird.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Frau Müller hat sich gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Wenn die Diskussion beendet ist und nichts mehr von den anderen zur eben genannten Thematik kommt – – Sonst würde ich das zurückstellen. Wenn es keinen Protest gibt, gehe ich weiter. – Es geht ein wenig in die Richtung, was wir eben mit dem indirekten Vergleich diskutiert haben, und zwar, wie sich die Therapiesituation bei der CML darstellt. Die eine Frage ist: Die Zulassung von Ponatinib stellt ab auf Dasatinib und Nilotinib und danach Imatinib. Wie ordnet sich inzwischen Bosutinib in die aktuelle Therapiekaskade ein? – Das ist eine Frage. Die zweite Frage ist eigentlich nur eine Interessensfrage, aber ich meine, die DGHO hat darauf hingewiesen, dass Ponatinib für die T315I-Mutation alternativlos wäre. Wie häufig tritt die unter Therapie mit TKI auf? Das betrifft aber beide Anwendungsgebiete, CML und ALL.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Das richtet sich auch zum Teil an den pU. – Herr Kaworski.

**Herr Kaworski (Incyte Biosciences):** Wenn wir das in Patientenzahlen quantifizierbar machen wollen würden, würden wir von einer Spanne von circa 150 bis 200 Patienten sprechen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Das beantwortet aber noch nicht die gesamte Frage von Frau Müller.

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Können Sie bitte den letzten Teil Ihrer Frage noch mal wiederholen?

**Frau Dr. Müller:** Ich bin manchmal schwer zu verstehen. – Die Frage ging eigentlich nur an die Fachgesellschaften. Ich wiederhole es noch mal ganz kurz: Der erste Teil war: Wie ordnet sich Bosutinib in die aktuelle Therapiekaskade ein? Das betrifft auch ein wenig den indirekten Vergleich, der vorgelegt wurde. Hat sich da viel geändert? Der zweite Teil der Frage war, wie häufig die T315I-Mutation unter Therapie mit einem TKI auftritt, nicht auf die Studie bezogen, sondern allgemein. Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass in dieser Therapiesituation Ponatinib alternativlos wäre, und da ist meine Frage: Wie häufig tritt die auf?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Dazu direkt Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vielleicht damit anfangen. Wir haben in „Oncopedia“ diese immer sehr aktuellen Algorithmen aufgebaut, und das hat sich in den letzten Jahren bezüglich Ponatinib nicht geändert. Der Punkt, warum wir uns zu dieser etwas ungewöhnlichen Formulierung des alternativen Arzneimittels entschieden haben, ist die Situation, dass es für diese Mutation mit den anderen zugelassenen TKI in der Tat keine nachgewiesene Wirksamkeit oder bekannte Resistenzen gibt. Sie haben, glaube ich, eben versehentlich Bosutinib erwähnt. Das ist ein wirksames Präparat, aber nicht bei Patienten mit dieser spezifischen Mutation. Deshalb ist es insofern alternativlos, als zwar – Herr Hochhaus hat es deutlich gesagt – die allogene Stammzelltransplantation eine Alternative ist, aber eben nur für ein selektiertes Kollektiv von Patienten, die sowohl den richtigen Spender als auch keine kritische Komorbidität haben. Für alle anderen ist es alternativlos, wenn wir das so sagen dürfen. Ganz konkret: Wenn Sie uns fragen würden, ob wir uns vorstellen können, eine randomisierte Studie mit Ponatinib gegen etwas anderes zu machen: Nein, das können wir nicht machen, weil wir es angesichts der jetzt sehr hohen Wirksamkeit dieses Präparates für unethisch halten würden, einem Patienten das Präparat in dieser Situation vorzuenthalten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Wörmann. – Will das von den anderen Experten jemand ergänzen? – Bitte schön, Herr Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung):** Frau Müller fragte tatsächlich nach dem Bosutinib. Wir ordnen Bosutinib als Zweitgenerationsinhibitor parallel zu Dasatinib und Nilotinib ein. Es kann in der Erstlinie verabreicht werden; dafür ist es zugelassen. Aber wenn in der Erstlinie Imatinib eingesetzt wird, denke ich, sind das alternative Zweitlinienmedikamente. Für Bosutinib sind die Verlaufsdaten noch nicht so langfristig, wie wir es für Dasatinib und Nilotinib kennen. Aber wir haben vorhin über Begleiterkrankungen geredet. Wir können tatsächlich heute aus diesen drei Medikamenten anhand der Begleiterkrankungen das für uns beste auswählen. Diese Auswahl bringt einen großen therapeutischen Vorteil, hat aber mit dem heutigen Thema, mit der Gabe von Ponatinib, relativ wenig zu tun. Wie Herr Wörmann sagte, es hat die Situation nicht geändert. Resistenzen generell sind abhängig von der Dauer der Therapie. Wenn wir lange therapieren und keine optimale Remission erreicht haben, besteht beim individuellen Patienten immer die Gefahr der Resistenz. Deshalb ist die Frage der Häufigkeit abhängig von der Therapiedauer ohne komplette Remission. Von allen Resistenzen haben etwa die Hälfte BCR-ABL-Mutationen, und von den Mutationen in der chronischen Phase ist heute etwa die Hälfte T315I-Mutation. Das ist also eine wichtige und häufige Mutation, die es zu beachten gilt, und für die die Therapie mit Ponatinib alternativlos ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Jetzt ist Herr Kuhn an der Reihe. Wir sollten dann zur weiteren Indikation übergehen und Fragen zur Philadelphia-plus ALL zulassen. Aber jetzt Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Es ist nur eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum aktuellen Stand der Studie OMNI, die meines Wissens Teil der Befristungsaufgaben war. Aber mir ist unklar, ob die Studie noch läuft, ob sie abgebrochen wurde oder wann möglicherweise mit deren Abschluss zu rechnen ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Hilf, bitte.

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Mein Kollege Heiko Singer wird etwas dazu sagen.

**Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences):** Die Studie läuft nicht mehr, sie wurde abgebrochen.

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Noch unmittelbar dazu: Es ist so, dass mit der EMA abgesprochen worden ist, dass diese Studie abgebrochen wurde, weil sie nicht genügend Patienten aufnehmen, rekrutieren konnte. Sie wurde nach Rücksprache mit den entsprechenden Zulassungsbehörden, FDA und EMA, abgebrochen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hilf. – Herr Professor Wörmann noch mal.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, ich hatte die Frage schon beantwortet, danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Dann gehen wir zur weiteren Indikation, zum Philadelphia + ALL. Gibt es zu dieser Indikation Anmerkungen oder Fragen? Ich meine, viele Fragen haben beides betroffen, selbstverständlich. Aber wir wollten es systematisch trennen, weil es doch zwei unterschiedliche Indikationen gibt, auch mit unterschiedlichen Zahlen. – Wenn es keine Fragen gibt, dann würde ich – – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Bei der ALL ist es so, dass es nicht um die MMR geht, sondern mehr um die MRD. Da wäre meine Frage an die Experten: Ist das von der CML übertragbar, kann man das analog sehen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Holtkamp. – Wer macht das? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich kurz anfangen, und dann leite ich zu der Kollegin über. Ich glaube, der kritische Punkt ist hier, dass die Überlebenszeit der Patienten, mit denen wir es zu tun haben, viel kürzer ist und dass es ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv ist, als wir das bei der CML haben. Frau Dr. Gökbüget leitet die ALL-Studiengruppe und speziell für die Philadelphia-positive ALL ist Frau Dr. Pfeifer zuständig; das ist unsere Aufteilung der Expertinnen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann würden wir vielleicht in dieser Reihenfolge die beiden dazu befragen. Wären Sie bereit, etwas dazu zu sagen, Frau Dr. Gökbüget oder Frau Dr. Pfeifer? – Bitte schön, Frau Dr. Gökbüget.

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO):** Ich habe hier ständig große technische Störungen. – Ich würde eine analoge Vorgehensweise bei der ALL des Erwachsenen sehen. Allerdings würde ich diese Frage gerne an Frau Pfeifer übergeben, die das nationale Referenzlabor für die MRD-Diagnostik bei ALL betreibt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Prima. Vielen Dank. – Dann würde ich Frau Dr. Pfeifer das Wort erteilen.

**Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe):** Hallo, auch ich kämpfe mit technischen Schwierigkeiten, bin mittlerweile parallel über das Telefon eingewählt. Hören Sie mich?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wir hören Sie wunderbar.

**Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe):** Das ist schön. Vielen Dank. – Wir haben zwei Patientengruppen, die wir uns anschauen müssen, zum einen die Patienten jüngeren Alters, bei denen das Ziel ist, eine allogene Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission durchzuführen. Hier machen wir MRD-Messungen parallel nach der Induktionstherapie, vor und nach der Konsolidationstherapie und natürlich vor der Stammzelltransplantation. Der Stellenwert der MRD ist bei der Philadelphia-ALL nicht so ganz klar wie bei der nicht-Philadelphia-positiven ALL. Man sieht, dass zum Beispiel Daten aus



den französischen Studiengruppen zeigen, dass die MRD vor der Stammzelltransplantation keinen Einfluss auf das remissionsfreie Überleben hat, wenn man mit 12-Grade-TBI in Kombination mit einer Chemotherapie transplantiert.

Auch in der GMALL-Studiengruppe ist es so, dass das Erreichen eines Cut-offs von  $10^{-3}$  auf das remissionsfreie Überleben keinen statistisch signifikanten Einfluss hat. Lediglich sehr hohe MRD-Werte sind prognostisch ungünstig. Prognostisch ungünstig ist darüber hinaus, wenn der Patient nach der allogenen Stammzelltransplantation nicht MRD-negativ wird, sodass wir derzeit beginnen, Ponatinib recht vorsichtig in der Initialtherapie für jüngere Patienten zu prüfen. Wenn ein Patient im molekularen Therapieversagen vor der allogenen Stammzelltransplantation ist, dann würden wir einen Vierwochenblock mit Ponatinib geben. Patienten, die nicht an dieser Studie teilnehmen, würden wir empfehlen, umzustellen, bei einem MRD  $>10^{-3}$  BCR-ABL zu ABL. Bei den älteren Patienten ist so, dass wir eine kombinierte Chemotherapie mit Imatinib machen. Bei einem molekularen Therapieversagen nach der Konsolidation II empfehlen wir eine Umstellung des TKI für das Fortführen der Chemotherapie und zu überprüfen, ob der Patient nicht doch allogene Stammzelltransplantation werden kann. Hier [...] entsprechend des Zulassungsstatus und des ABL-Mutationstypus vorgehen. – Reicht das so?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Pfeifer. – Das reicht. Ich will einmal nachfragen: Frau Holtkamp, ist das für Sie ausreichend?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, wenn ich noch eine Frage stellen darf. – Würden Sie das Medikament bei der T315I auch als alternativlos bezeichnen, oder hat man hier mehr Optionen?

**Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe):** Letztlich ist es so, Ponatinib wirkt bei der T315I. Im hämatologischen Rezidiv mit Nachweis einer T315I ist neben Ponatinib noch Inotuzumab zugelassen. Inotuzumab ist allerdings in den Zulassungsstudien häufig erst nach zwei TKI eingesetzt worden, sodass wir eigentlich eher zu einer Ponatinib-Therapie raten würden, als zu Inotuzumab, unter anderem, weil Inotuzumab ein [...] -Risiko hat. – Nicola, korrigiere mich, wenn ich das nicht ganz korrekt wiedergebe. Aber wir würden auch – –

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Ich habe leider nur partiell verstanden, was Frau Pfeifer gesagt hat. Aber nach unserem Vorgehen in der ALL-Studiengruppe ist es aktuell so, dass wir aufgrund der Datenlage bei der Philadelphia-positiven und besonders bei der T315I doch eher einen TKI als Therapieversuch wählen würden im Vergleich zu Immuntherapien, wo die Datenlage weniger gut bzw. kaum vorhanden ist und auch keine Zulassung vorliegt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Gökbuget, wir haben ein Problem, weil wir ein Wortprotokoll führen. Ich habe die herzliche Bitte, wenn Sie sich zu Wort melden, Ihren Namen zu sagen, weil wir es manchmal, wenn wir einen direkten Dialog haben, nicht zuordnen können. Das war jetzt Frau Dr. Gökbuget, die gesprochen hat. Vielen Dank, Frau Dr. Gökbuget. Ich habe Sie unterbrochen. Darf ich fragen: Waren Sie zu Ende mit Ihrem Beitrag?

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Ja, ich war zu Ende. Sorry, dass ich mich nicht gemeldet habe.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Herr Wörmann, Sie wollten noch etwas ergänzen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, die Damen sprechen für sich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wunderbar. – Dann Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich hätte noch zwei kleine Fragen, und zwar zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie aus der Studie PACE Daten dazu haben, wie viele Patienten oder Patientinnen nach Ponatinib eine allogene Stammzelltransplantation erreicht haben, also bei wie vielen Patienten das Bridge-to-Transplant-Concept in Ihrer Studie tatsächlich funktioniert hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kuhn. – Wer macht das vom pU? – Herr Dr. Singer.

**Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences):** Die Daten liegen uns leider nicht vor. – Ich weiß nicht, ob Sie mich hören. Wir haben gerade einen Hall.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** – Jetzt nicht mehr. – Okay. Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann gehen wir – – – Doch; oh, Entschuldigung. Bitte, Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Zunächst eine Frage an Herr Kuhn. Hatten Sie nicht zwei Fragen?

**Herr Kuhn:** Sie können gern vor mir fragen, Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Okay. – Dann wollte ich noch mal den Bereich der Nebenwirkungen ansprechen. Das haben wir gerade bei der CML ausführlich diskutiert, und Herr Wörmann hat betont, dass es jüngere Patienten sind und insbesondere das Krankheitsbild deutlich dramatischer. Würden Sie das Nebenwirkungsspektrum unter dem Aspekt anders bewerten?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hatte mich eigentlich zu allogenen Stammzelltransplantationsdaten vorher gemeldet. Das ist schlicht auch für das Protokoll ärgerlich, finde ich, dass die Daten bezüglich des Verlaufs dieser Patienten nicht vorliegen, was die allogene Stammzelltransplantation angeht. Das ändert nichts an der Wirksamkeit des Präparates. Ich finde, es ist für uns wichtig und in diesem Kontext ungewöhnlich und auch schwierig, dass solche Daten nicht vorgelegt werden.

Zur Nebenwirkungsrate ist, glaube ich, Frau Dr. Pfeifer diejenige, die das am besten beantworten kann.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann würde ich Frau Dr. Pfeifer gleich das Wort erteilen.

**Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe):** Letztendlich ist es so, dass wir in der GMALL nur wenige Daten zum Einsatz von Ponatinib vor der allogenen Stammzelltransplantation haben. Bei den jüngeren Erwachsenen werden circa 88 Prozent der Patienten in erster Remission transplantiert. Nebenwirkungsdaten lassen sich vielleicht am ehesten aus der Studie von Jabbour et al. abschätzen, in der Hyper-CVAD mit Ponatinib kombiniert wurde. Hier zeigt sich ähnlich wie bei der CML ein breites Spektrum an Nebenwirkungen und ein höheres Nebenwirkungsspektrum. So treten – insgesamt wurden 65 Patienten mit aktiver Ph-positiver ALL eingeschlossen – Infektionen bei 76 Prozent aller Patienten auf mit einem Grad 3, 9 Prozent zusätzlich mit Grad 4, Vorhofflimmern zum Beispiel mit 7 Prozent in Grad 2, 5 Prozent in Grad 3. Es gibt auch arterielle kardiovaskuläre Ereignisse mit 3 Prozent Grad 3, 3 Prozent Grad 5, also nicht unerheblich. Es gibt natürlich noch mehr Nebenwirkungen. Auch diese sind dosisabhängig, und mit 30 mg werden weniger Nebenwirkungen gesehen als mit 45 mg in der Kombination. 15 Patienten in dieser Gruppe sind allogene transplantiert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank, Frau Dr. Pfeifer. – Ich würde jetzt noch mal zu Herrn Kuhn zurückkommen. Herr Kuhn, wir hatten Sie im Grunde genommen unterbrochen, und Ihre Frage war noch nicht ganz beantwortet.

**Herr Kuhn:** Kein Problem, das war sowieso ein anderer Themenkreis. – Frau Pfeifer hat dankenswerterweise meine Frage schon halb beantwortet, nämlich dass Ponatinib, wie ich das verstanden habe, in der klinischen Praxis regelmäßig in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt wird. An der Stelle war das dann CVAD, also ein anthrazyklinhaltiges Schema. Meine Frage geht an den pU, inwiefern er noch plant, Daten zu erheben, die insbesondere die Nebenwirkungen von Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie wie auch möglicherweise die Wirksamkeit untersuchen? Gibt es Register, irgendwelche Studien, die geplant sind, oder werden da keine Daten mehr kommen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer vom pU macht das? – Herr Singer, bitte.

**Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences):** Von der Firma Incyte sind keine Studien geplant, die eine zusätzliche Erhebung vornehmen werden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann wäre Frau Müller als Nächste dran.

**Frau Dr. Müller:** Ich muss mich mal freischalten, mein Video wieder anstellen. Ich habe heute technische Probleme. – Die Frage ist eigentlich größtenteils schon beantwortet worden. Es ging auch um die Bridge-to-Transplant und die Allo-SZT in dieser Gruppe. Da Herr Kuhn eben die Kombination von Ponatinib und Chemotherapie angesprochen hat, könnten Sie vielleicht vonseiten der Fachgesellschaften etwas dazu sagen, wie Ihre Erfahrungen sind, ob sich bezüglich der vaskulären Nebenwirkungen besondere Konstellationen ergeben oder ob Sie mehr Nebenwirkungen oder besondere Risiken sehen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte das von den Expertinnen und Experten beantworten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das möchte Frau Pfeifer beantworten; Entschuldigung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Pfeifer, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe):** Ich möchte mich entschuldigen, dass ich jetzt ohne Kamera arbeite, aber ich glaube es ist mit dem Handy so, dass Sie nur den Monitor vom anderen Computer sehen. – Ganz kurz: Wir prüfen in der GMALL aktuell nicht Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie in großen Studien. Es ist geplant für die jüngeren Patienten Ponatinib als Monotherapie zu implementieren, bei Patienten mit molecular failure, also molekularem Therapieversagen nach der Konsolidation I, und es wird in einer großen europäischen Studie geprüft werden – das ist die EWALL-Ph-03-Studie –, Ponatinib versus Imatinib in Kombination mit Blinatumomab versus Standardchemotherapie bei älteren Patienten. Häufig empfehlen wir im hämatologischen Rezidiv bei Nachweis einer T315I Ponatinib, hier mit Kombination von Vincristin-Dexa für eine Induktionsremission, anschließend nach vier Wochen eine Kontrolle der MRD und des hämatologischen Ansprechens, und dann muss man individuell weiterschauen. Das heißt, eine richtig große Studie können wir nicht vorlegen. Was man berücksichtigen muss, ist, letztendlich das Risiko der ALL gegen das Risiko der allogenen Stammzelltransplantation und gegen das Risiko der Begleiterkrankungen in dieser Gruppe abzuwägen. Auch hier würde ich darum bitten, dass mich Frau Dr. Gökbuegt vielleicht ergänzt oder erweitert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** So machen wir das. – Frau Gökbuget, Sie haben das Wort. – Frau Gökbuget? – Frau Gökbuget ist irgendwie nicht ansprechbar. Dann müssten wir Frau Müller wieder das Wort erteilen. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe noch eine Nachfrage. Frau Gökbuget kommt wahrscheinlich wieder rein, nehme ich an. Es haben tatsächlich einige technische Probleme. – Meine Nachfrage ist: Handelt es sich bei den Studien, die Sie, Frau Dr. Pfeifer, eben aufgeführt haben, um wissenschafts-betriebene Studien?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Pfeifer, bitte.

**Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe):** Es handelt sich hierbei um IIT.

**Frau Dr. Müller:** Also um Investigator Initiated Trial, das war meine Frage, weil der pU gesagt hat, sie planen da nichts. Es kommt aus der Wissenschaftswelt, um weitere Konstellationen zu untersuchen. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann versuchen wir noch mal, Frau Dr. Gökbuget zu erreichen. – Das ist nicht der Fall; da haben wir keine Chance.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Ja, hallo? Hier ist noch mal Gökbuget.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Gökbuget. Wunderbar, dass Sie wieder da sind.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO):** Ich habe alles nur sehr bruchstückhaft gehört. Es tut mir leid, ich möchte auch nicht wiederholen, was Frau Pfeifer gesagt hat. Wir haben zusätzlich zu den Studien, die wir planen, noch die Möglichkeit, die Umstellung von TKI in unserem GMALL-Register, das wir schon mehrfach erwähnt hatten, die Daten dort zu erheben. Das ist auch der Plan.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich im Moment nicht. Dann schließen wir die Liste der Wortmeldungen. Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, diese ausführliche Anhörung noch einmal zu kommentieren oder zusammenzufassen. Bitte schön, Herr Hilf, Sie haben das Wort; Sie machen das wahrscheinlich. – Bitte schön.

**Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences):** Danke schön, Herr Zahn. – Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Diskussion. Was mir wichtig ist, hier noch mal zu adressieren, ist der Aspekt des therapeutischen Lückenschlusses. Wir haben über Sicherheitsaspekte, über den historischen Vergleich diskutiert, wir haben darüber gesprochen, wie die Daten zu interpretieren sind. Über die Möglichkeit, die Option der Transplantation, die Bedeutung von Major moleculare response für die Nutzenbewertung, für die Patientenrelevanz. Das alles, denke ich, sind wichtige Fragen und Diskussionen. Fakt ist definitiv, das nur Ponatinib als TKI für Patienten mit T315I-Mutation zugelassen ist und wirkt. Das lässt sich auch an einem Vergleich der TKI-Fachinformation ableiten. Ich glaube, das ist ein Kernpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens. Die Sicherheit von Ponatinib, die unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen sind zweifelsohne Herausforderungen, die aber mit ausreichender Sorgfalt gemanagt werden können. Deshalb ist aus unserer Sicht ein erheblicher bzw. beträchtlicher Zusatznutzen für Ponatinib gerechtfertigt und gegeben. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Hilf. – Ich möchte mich bei Ihnen herzlich für diese Anhörung und bei allen Teilnehmern für ihre Beiträge bedanken. Sie dürfen sicher sein, dass diese in die weiteren Bewertungen und Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses einfließen werden. Ich möchte mich bei Ihnen ausdrücklich für diese 80 Minuten herzlich bedanken und schließe hiermit die Anhörung. Die Sitzung ist geschlossen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr