

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Ponatinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Dezember 2013  
von 10.05 Uhr bis 11.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH:**

Herr Dr. Hoeller  
Herr Dr. Hosius  
Herr Dr. Trede  
Herr Dr. Nussbaum

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

Frau Plesnila-Frank  
Frau Dr. Weinig

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

Herr Dr. Hilf  
Herr Dr. Hois

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V. Es geht hier um Ponatinib, eine Orphan Drug. Das Anhörungsverfahren basiert auf einer Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. November 2013, zu dem Sie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen abgegeben haben. Stellungnahmen haben abgegeben ARIAD, Actelion, Bristol-Myers Squibb, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Novartis und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller. Für die heutige Anhörung sind als Teilnehmer gemeldet: Herr Dr. Hoeller, Herr Dr. Hosius, Herr Dr. Trede und Herr Dr. Nussbaum von ARIAD, Frau Plesnila-Frank und Frau Dr. Weinig von Bristol-Myers Squibb, Herr Dr. Hilf und Herr Dr. Hois von Novartis, Herr Wörmann – er fehlt noch, er ist aber im Zulauf; wir haben für 10 Uhr geladen und fangen deshalb mit der Anhörung an –, Herr Dintsios und Herr Rasch vom vfa.

Ich weise darauf hin, dass wir heute wie üblich Wortprotokoll führen, und bitte Sie deshalb, wenn Sie gleich Ihre mündlichen Beiträge leisten, jeweils den Namen, die Institution, die Firma zu benennen, für die Sie sprechen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Ich weise weiter darauf hin, dass alle die, die hier im Raum sind, die Stellungnahmen gelesen haben, sodass wir sie hier nicht erneut in kompletter Länge zum Vortrag bringen müssen. Vielmehr wäre mein Anliegen, dass wir uns wirklich auf die entscheidenden Punkte fokussieren.

Wenn ich mir die Stellungnahmen so anschau, dann kommen wir nach meiner Einschätzung mit Sicherheit auf vier oder fünf Punkte zu sprechen, die in den Stellungnahmen ein Stück weit streitig dargestellt worden sind. Die erste Frage, die immer wieder auftaucht: Wie belastbar sind die in der Dossierbewertung adressierten Sicherheitsbedenken? Die zweite Frage ist: Wie ist der Umfang des Verzerrungspotenzials einzuschätzen, gerade mit Blick auf das, was noch an Datenschnitten vorgenommen wurde und danach noch vorgelegt worden ist? Dann ist ein Punkt, der auch streitig diskutiert wird: Welche Folgerungen sind aus dem Nichtvorliegen von Daten, von Ergebnissen zur Lebensqualität zu ziehen? Weiter wird man sich sicherlich noch einmal über die Frage der zwei Patientengruppen unterhalten können und unterhalten müssen.

Über allem schwebt natürlich die immer wieder im Raum stehende Frage der generellen Rechtmäßigkeit des Verfahrens zur Bewertung des Nutzens von Orphans. Ich sage da immer: Man kann natürlich auch kein Dossier vorlegen. Wenn man kein Dossier vorlegt, dann bekommt man eben einen nicht quantifizierbaren oder geringen Zusatznutzen. Wenn man damit zufrieden ist, dann hat man möglicherweise ein rechtmäßiges Verfahren durchgeführt und hat dann auch die entsprechenden Resultate. Wenn man von seinem Produkt überzeugt ist und meint, dass Besseres herauskäme, dann ist es außerordentlich hilfreich, das Bessere dann hier auch darzutun, denn die gesetzliche Fiktion sagt eben nur, dass ein Zusatznutzen als belegt gilt, und das ist eben die unterste Kategorie. Ich gehe davon aus, dass Sie von Ihrem Produkt überzeugt sind. Jenseits der Frage, was an Dossiers vorgelegt werden kann, soll, darf, muss, ist es vom Ergebnis her auf alle Fälle indiziert, das dann auch darzutun, was geeignet ist, um uns möglicherweise von einem sehr großen Zusatznutzen Ihres Produktes zu überzeugen. Aber, wie gesagt, der guten Ordnung halber sollte man dann eben die rechtlichen Positionen noch einmal austauschen, aber nicht allzu viel Zeit darauf verwenden, weil es in der Sache nicht weiterführt und weil wir hierzu schon mehrfach Stellung genommen und gesagt haben, die Alternative ist, nichts zu schicken, und dann ist das Ergebnis aber auch schon entsprechend präjudiziert.

So weit aus meiner Sicht die Hauptpunkte. Wenn Sie andere Punkte ansprechen wollen, ist Ihnen das natürlich unbenommen. Wir sollten versuchen, dass wir in einer Stunde fertig sind, weil es wirklich eingrenzbar Punkte sind, über die wir heute hier sprechen. Mein Vorschlag wäre, dass wir mit dem beginnen, was ARIAD vorgetragen hat. Ich weiß nicht, wer von Ihnen beginnen möchte. – Herr Dr. Hoeller, dann erteile ich Ihnen das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank, Herr Hecken, für die Einführung in das gesamte Themengebiet. Bevor ich unser Eingangsstatement referiere, möchte ich Ihnen sagen, mit wem ich gekommen bin, und die Funktion unserer Kollegen benennen. Ganz zur Linken, Dr. Nussbaum ist Medical Science Liaison, Mitarbeiter der Firma ARIAD hier in Deutschland, neben ihm Dr. Trede, er ist Medical Director in Cambridge, also in unserer Zentrale in Boston, neben mir sitzt Dr. Hosius, er ist Medizinischer Direktor hier in Deutschland, und mein Name ist Dr. Patrick Hoeller, ich bin Geschäftsführer der deutschen ARIAD.

Ich würde gerne die Möglichkeit, zu Ihnen zu sprechen, dafür nutzen, Ihnen ganz kurz die Firma ARIAD vorzustellen, weil wir natürlich nicht erwarten können, dass wir bekannt sind wie Novartis oder BMS. Ich würde Sie auch kurz aus unserer Sicht in das Themenfeld der CML und Philadelphia-Chromosom-positiven ALL einführen, und ich würde natürlich gern die Möglichkeit nutzen, Ihnen ganz kurz zu schildern, warum wir glauben, dass Ponatinib/Iclusig ein ganz besonderes Produkt ist, das dem Patienten einen erheblichen Zusatznutzen erbringt.

ARIAD ist ein Unternehmen, das seit 1991 ausschließlich in der Forschung und Entwicklung tätig war und mit einer speziellen Philosophie an seine Forschung herangegangen ist. Man hat sich in onkologischen Therapien angeschaut, an welchen Punkten diese Therapien scheitern, und zwar auf molekularbiologischer Ebene, und hat versucht, im Computermodell Moleküle zu produzieren, die genau diese Probleme unterlaufen. Das ist die Idee von ARIAD. Mit dieser Idee ist Ponatinib entstanden, auch im Computermodell. Mit Ponatinib ist erstmalig ein Molekül gelungen, mit dem ARIAD selber den nächsten Schritt in die Kommerzialisierung dieses Produktes gegangen ist. So hat ARIAD dann auch angefangen, in Europa Niederlassungen zu gründen. Die deutsche Niederlassung in Frankfurt gibt es seit Mai dieses Jahres. – Wenn es dazu keine Fragen gibt, will ich zum nächsten Teil weitergehen.

Die Leukämien, mit denen wir es zu tun haben, entstehen durch genetische Veränderungen im hämatopoetischen Stammzellsystem. Die Stammzellen produzieren unreife Zellen, entlassen sie ins Blut, und nach und nach verdrängen diese unreifen und nicht funktionalen Zellen die funktionalen, ausgereiften Zellen, sodass ein Funktionsverlust des Organs Blut am Ende die Folge ist. Bei akuten Leukämien, hier in unserem Fall der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie, verläuft das absolut foudroyant, und der Patient gerät innerhalb sehr kurzer Zeit in eine lebensbedrohliche Situation. Bei den chronischen Leukämien, hier der myeloischen Leukämie, verläuft das langsamer. Der Patient ist über mehrere Jahre hindurch relativ gut therapierbar, und dann akzeleriert die Krankheit und nimmt am Ende die Biologie einer akuten Leukämie an. Mit Imatinib ist erstmalig eine spezifische, gezielte Therapie für diese Erkrankung geschaffen worden, die extreme Fortschritte für die Patienten erreicht hat. Es war ein ganz großer Schritt nach vorne. Allerdings hat man feststellen müssen, dass nach einigen Jahren die meisten am Anfang sehr gut reagierenden Patienten die Remission verloren und wieder progredient wurden. Hauptursache dafür sind Punktmutationen im BCR-ABL-Molekül. Man hat inzwischen über hundert derartige Punktmutationen gefunden, die dazu führen, dass die Imatinib-Therapie schwächer oder gar nicht mehr wirksam ist. Im Nachgang sind weitere Tyrosinkinaseinhibitoren auf den Markt gekommen, die unter anderem mit diesen Mutationen sehr viel besser umgehen können, also sehr viel effektiver sind. Aber auch da sind immer noch Lücken im

Wirkspektrum. Es gibt also immer noch Mutationen, die die Erkrankung resistent auch gegen die Zweitgeneration-TKIs machen. An dieser Stelle entsteht die Besonderheit für Ponatinib. Es gibt bis heute keine nachgewiesene Mutation, die ein BCR-ABL-Molekül resistent gegen Iclusig macht. An dieser Stelle wiederum stellen wir, so wie wir denken, einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten dar.

Wenn man sich anschaut, wie in der Zulassungsstudie die Patienten reagiert haben, dann konnte man sehen, dass innerhalb eines halben Jahres, also innerhalb von 5,5 Monaten, 34 Prozent dieser Patienten, die in der dritten, vierten, zum Teil fünften Linie waren, eine gute molekulare Remission erreicht hatten. Die gleiche Patientengruppe, die in die Studie einrekrutiert wurde, hatte im Vorfeld, in ihrer Vortherapie, als bestes Ergebnis 3 Prozent gute molekulare Remission. Innerhalb der halben Zeit, also 2,8 Monaten, hatten 56 Prozent dieser Patienten bereits eine gute zytogenetische Remission erreicht. Auch hier der Blick in die Vortherapie: Da waren es 26 Prozent. Auch in einer späten Linie, also in sehr kritischen Fällen, die bearbeitet wurden, war eine sehr gute Response da. Das war auch dauerhaft. Wir haben nach einem Jahr geschaut: Wie sieht es aus? Nach einem Jahr lagen immer noch 81 Prozent gute molekulare Remissionen und 91 Prozent gute zytogenetische Remissionen vor.

An dieser Stelle macht es, glaube ich, Sinn, auf die Sicherheitsdaten einzugehen, die in letzter Zeit zu einer verstärkten Diskussion geführt haben. Wir hatten im Einjahres-Follow-up der Sicherheitsdaten bei 7,6 Prozent der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im arteriellen System. Es gab in Bezug auf das Gehirn, das Herz und die Peripherie schwere unerwünschte Ereignisse. Innerhalb eines Jahres, also bis zum 24-Monats-Follow-up, stieg die Quote von 7,6 Prozent auf 11,8 Prozent an. Ich möchte dabei allerdings betonen, dass die Inzidenz dabei gleich geblieben ist: Im 24-Monats-Update hat man 9,6 Fälle pro 100 Patientenjahre gesehen, genauso wie auch nach einem Jahr, da waren es 10 SUEs pro 100 Patientenjahre.

Die FDA hat diese Zahlen allerdings komplett anders gerechnet, hat sehr viel höhere Inzidenzen herausbekommen. Wir, die wir nicht wissen, welche Analytik die FDA genau benutzt hat, haben versucht, die Zahlen der FDA zu reproduzieren. Es war uns möglich, sie zu reproduzieren, indem wir schwerwiegende und nicht schwerwiegende Ereignisse zusammengezählt haben, therapieausgelöste und therapiebegleitende Ereignisse zusammengezählt haben, arterielle und venöse Ereignisse zusammengezählt haben und zusätzlich weitere Symptome in den Bereich der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse hineingenommen haben wie ein Raynaud-Syndrom, kalte Hände, Brustschmerzen, Dinge, die normalerweise als Einzeldiagnose nicht direkt zu einem schweren unerwünschten Ereignis führen. Wenn man das macht, kommt man auf die Zahlen, mit denen die FDA gearbeitet hat und mit denen die FDA auf ARIAD in den USA zugegangen ist und gesagt hat: Stoppt den Verkauf von Iclusig hier in den USA! Das hat ARIAD natürlich getan. ARIAD arbeitet nun mit der FDA zusammen daran, dass jeder Patient, der Iclusig braucht, Iclusig nach einer Einzelfallentscheidung durch ARIAD und vor allem die FDA auch bekommt, kostenlos. Im Moment sind es in den USA 260 Patienten, die kostenlos im Rahmen dieses Named Patient Program Iclusig bekommen können.

Die EMA hier in Europa hat anders reagiert. In Europa besteht eine andere Zulassung, eine sehr viel engere Zulassung, als die FDA sie ursprünglich in den USA erlassen hatte. Insofern hatte die EMA auch die Möglichkeit, hier ganz anders zu reagieren. Es wird also so sein, dass hier in Europa die Zulassung erhalten bleibt, die Indikation wird weiter erhalten bleiben, es wird keine neuen Kontraindikationen geben, es wird keine neue Dosierung geben, aber es wird Warnhinweise geben, die dazu führen, dass Ärzte vor und während einer Iclusig-Therapie den kardiovaskulären Status des Patienten monitorieren und möglicherweise kardiovaskuläre Probleme des Patienten medikamentös therapieren. Die EMA empfiehlt im Falle der Nichttherapierbarkeit der kardiovaskulären Problematik des Pati-

enten, keine Iclusig-Therapie anzusetzen, es sei denn, das Nutzen-Risiko-Profil bei diesem speziellen Patienten ist im Falle einer Iclusig-Therapie immer noch positiv.

Wir haben diese Information am 29. November per Rote-Hand-Brief an die Ärzte, Apotheker und auch an die Patientengruppen verteilt. Insofern gehen wir nun weiterhin davon aus, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Iclusig in der von der EMA genau definierten Patientengruppe nach wie vor sehr positiv ist. Insofern hoffen wir auch, dass wir den heutigen Tag nutzen können, Ihnen näherzubringen, dass Iclusig einen erheblichen Zusatznutzen anbieten kann. – Ich danke Ihnen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Hoeller. – Gibt es zu diesem Vortrag von Herrn Hoeller Fragen? – Ich habe eine Verständnisfrage. Die Zahlen, die Sie hinsichtlich der Verbesserungen der Patienten dargestellt haben, bezogen sich ausschließlich auf Patienten mit der BCR-ABL-Mutation, also nicht auf sonstige? War das richtig?

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Ja, das ist korrekt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das war korrekt. – Bezogen auf die Sicherheitsbedenken, One-Patient-Program der FDA und bei der EMA – damit wir es im Protokoll haben – lediglich Warnhinweis, der dazu führt, dass im Einzelfall besondere Sorgfalt in Gestalt einer Voruntersuchung, Voranamnese zu erfolgen hat, dass versucht werden soll, die kardiovaskulären Risiken zu minimieren, und wenn das gelingt, dann aber auch Verordnungsmöglichkeit, war das so?

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Korrekt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Jetzt haben wir als Ersten Herrn Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Guten Tag! Ich hätte zwei Fragen. Die erste Frage ist, ob es von Ihrer Seite irgendeinen in der Entwicklung bekannten Wirkmechanismus der Substanz gibt, der diese vornehmlich arteriell gelagerten Nebenwirkungen, auch die Hypertonie, erklären könnte, gerade im Hinblick darauf, dass ja für die PACE-Studie eigentlich nicht sehr enge Einschlusskriterien, was die kardiovaskulären Vorerkrankungen betrifft, getroffen wurden. Ein Myokardinfarkt mehr als drei Monate vorher war für den Einschluss zulässig. Haben Sie da eventuell auch stratifizierte Daten, ob zum Beispiel Aspirin-Begleitmedikation bei Patienten, die eine KHK haben, einen Unterschied im Risikoprofil der Entwicklung von solchen Nebenwirkungen macht? Dies ist meine Frage zum Wirkmechanismus.

Eine zweite Frage. Sie haben betont, dass zwischen FDA-Zulassung und EMA-Zulassung ein deutlicher Unterschied besteht, dass die EMA-Zulassung eingeeengt ist. Ich lese die FDA-Zulassung so, dass es definitiv in der Zweitlinie gegeben werden kann, lese aber auch in der EMA-Zulassung, dass grundsätzlich eine Zweitlinientherapie möglich ist, so nach dem Wortlaut des Zulassungstextes, weil sowohl Dasa- als auch Nilotinib in der Erstlinie zugelassen sind und Sie im ersten Teil Ihrer Zulassung eigentlich nur eine Resistenz gegen Dasa- oder Nilotinib aussprechen. Damit könnte es auch in der Zweitlinie eingesetzt werden, obwohl Sie die Studie natürlich dritt- und viertlinig gemacht haben. Aber die Zulassung würde grundsätzlich die Zweitlinie erlauben. Meine Frage also: Sehen Sie es auch so, dass der Zulassungstext die Zweitlinie eigentlich erlaubt, oder nicht?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten?

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Um vielleicht zunächst auf den ersten Punkt einzugehen. Sehr theoretisch wäre sogar eine erste Linie im Falle einer T315I-Mutation möglich, praktisch nicht, weil sie vor den ersten Therapien nicht auftaucht. Wir sehen den Einsatz und auch den Zulassungstext von Iclusig in

der dritten Linie. Es wird mit Und- und Oder-Verknüpfungen jongliert. Wir haben hier aber im Prinzip eine klare Weisung: nach dem Versagen der Zweitgeneration-TKIs. Insofern sehen wir hier auch die dritte Linie kommen.

Sie haben recht: Es ändert sich das Verhalten. Die Zweitgeneration-TKIs werden zurzeit durchaus schon in erster Linie eingesetzt. Nichtsdestotrotz ist die Zulassung und die Empfehlung, die daraus entsteht, die Zweitgeneration-TKIs gegeneinander auszutauschen – so wird auch die Leitlinie interpretiert – und erst im Falle der Intoleranz oder der fehlenden Wirksamkeit auf Ponatinib zu wechseln.

Bezüglich Ihrer ersten Frage würde ich das Wort gern an Herrn Dr. Trede weitergeben, der da sicherlich einen viel tieferen Einblick hat als ich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Trede.

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Hinsichtlich der Hypertonie nehmen wir an, dass es sich wahrscheinlich um eine Aktivität gegen den vaskulären Wachstumsfaktorrezeptor handelt, und das ist eine ziemlich einzigartige Aktivität von Ponatinib gegenüber den anderen TKIs, die gegen die CML eingesetzt werden. Das hängt mit der molekularen Struktur von Imatinib zusammen, die in diesen Wachstumsfaktorrezeptor hineinpasst. Insgesamt nehmen wir an, dass die Aktivität von Ponatinib, die wir hinsichtlich der arteriellen Nebeneffekte sehen, nicht nur auf dem Wachstumsfaktorrezeptor basiert, sondern wahrscheinlich eine Kombination von verschiedenen Inhibitionen von TKIs einschließt, zum Beispiel ABL selbst. Es gibt neue Publikationen, die zeigen, dass der ABL-Rezeptor, die Tyrosinkinase selbst, im Endothelium sehr wichtig ist. Wahrscheinlich gibt es noch einige andere Tyrosinasen, die durch ihre Inhibition zu diesem Krankheitsbild, zu den Nebenwirkungen führen, die wir bei anderen Tyrosinkinaseinhibitoren nicht sehen. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann, dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte gerne etwas zu den Nebenwirkungen sagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz genau.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, medizinisch müssen wir zum einen darauf hinweisen, es geht nicht um einen Ponatinib-Soleffekt, sondern wahrscheinlich um einen Substanzklasseneffekt. Bei Imatinib finden solche Nebenwirkungen mit 1,5 Prozent statt, bei Nilotinib in der niedrigen Dosierung mit 6,4 oder 6,5 Prozent, in der hohen Dosierung mit 8,7 Prozent. Jetzt kommen wir bei Ponatinib auf 11 Prozent. Offensichtlich machen diese „Inibe“ diese Nebenwirkungen. Bei Nilotinib gibt es einen Charité-Vorteil. Die Charité ist die Erste gewesen, die diese Nebenwirkung entdeckt hat. Professor Le Coutre hat von der Pharmaindustrie dafür fürchterliche Schläge bekommen, aber das ist akzeptiert. Ein ganz kritischer Punkt daran ist: Es scheint die Fettstoffwechselstörung zu sein, die potenziell mit Statinen korrigierbar ist, die da einen großen Einfluss hat. Wir würden heute größten Wert darauf legen, dass bei diesen „Iniben“ das Monitoring hineingehört, dass die Beobachtung von Cholesterin und Triglyceriden sowie die Auftrennung obligat sind. Wir würden sogar sagen, dass es ein Fehler ist, einen Patienten mit einer ausgedehnten Fettstoffwechselstörung primär auf Ponatinib zu setzen, selbst bei einer T315I-Mutation. Also: Substanzklasseneffekt, und es ist wahrscheinlich monitorbar.

Bei dem Aspisol, nach dem Sie fragen, bekommt man als Hämatologe ein bisschen Bauchschmerzen, weil eine der Nebenwirkungen Thrombozytopenie ist. Da ist man mit Aspisol schlecht beraten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Beantwortet das Ihre Frage, Herr Mayer?

**Herr Dr. Mayer:** Die erste Frage nur zum Teil. Aber Sie sehen sich potenziell theoretisch nach dem Zulassungstext auch in der Zweitlinie anwendbar? Es steht ja nicht drin, dass praktisch Nilotinib und Dasatinib, alle Zweitgeneration-TKIs, vorher gegeben werden mussten. Es ist nicht die obligate Voraussetzung. Möglich ist tatsächlich ein Zweitlinieneinsatz.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Ja. Also theoretisch, ja. Aber es ist sehr theoretisch.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ein bisschen angesprochen worden ist es eben gerade. Aber hat man einmal versucht, Heparin zu geben? Denn wir haben auch im venösen Schenkel eine Problematik, was sich über das Cholesterin usw. nicht unbedingt erklärt. Gerade die FDA hat die venösen Probleme mit hineingenommen. Da würde ich als kleiner Internist jetzt sagen: Probiere es doch einfach mal mit Heparin.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Trede.

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Würden Sie vorschlagen, dass alle Patienten dann Heparin bekommen sollten, wenn sie Ponatinib einnehmen?

**Herr Dr. Rodewyk:** Warum?

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Ich glaube, das könnte möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. Die venösen Nebenwirkungen sind nicht so ausgeprägt wie die arteriellen. Da hatten wir ungefähr 2,9 Prozent. Das sind auch ältere Patienten. Es ist manchmal schwer, zu wissen, was da wirklich von dem Medikament selbst ausgelöst ist. Ich bin sehr damit einverstanden, dass Stoffwechselstörungen sicher eine Rolle spielen, und wir sind jetzt auch dabei, das in klinischen Studien zu erforschen. Das sind die Studien, die jetzt anlaufen. Darin schauen wir von Anfang an sehr genau auf diese Cholesterinwerte. Wir überlegen auch, ob wir die Patienten von Anfang an mit Statinen behandeln sollten. Auch Aspirin ist in der Diskussion, außer wenn es Kontraindikationen gibt, wie zum Beispiel niedrige Thrombozytenzahlen oder Bluterkrankungen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Passon.

**Frau Passon:** Ich habe zwei Fragen. Die erste zielt auf die unterschiedliche Bewertung der Nebenwirkungen zwischen FDA und EMA. Es gibt bei der FDA die Angabe – das haben Sie eben vorgetragen –, 24 Prozent Serious Adverse Vascular Events, und bei der EMA 14 Prozent Serious Occlusive Vascular Events. Haben Sie da Einblicke, worin sich diese Definitionen unterscheiden und warum es hier doch zu einem beträchtlichen Unterschied bei der Bewertung der Nebenwirkungen kommt?

Die zweite Frage ist: In der Publikation der PACE-Studie im *New England Journal* vom Oktober dieses Jahres wird angedeutet, dass vor allem Patienten mit Vorerkrankungen gefährdet sind, Thromboseereignisse zu bekommen. Haben Sie da bereits tiefere Einblicke, bei welchen Patienten das der Fall ist, also welche Patienten besonders gefährdet sind, und wie groß diese Patientenpopulation ist, gemessen an der per Zulassung für Ponatinib definierten Gesamtpatientenpopulation?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Hoeller.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Erst einmal vielen Dank für die Frage. Bezüglich Ihrer ersten Teilfrage hatte ich versucht, das im einführenden Statement schon kurz zu erwähnen. Ich würde dann gleich Herrn Dr. Trede bitten, noch einmal auszuführen bezüglich der Analyse der Patientensubpopulation und der Möglichkeit, herauszufinden, ob wir besser definieren können, welcher Patient ein höheres und welcher ein geringeres Risiko hat. Das ist natürlich etwas, was jetzt im Moment verstärkt anläuft. Auch da würde ich Herrn Trede bitten, zu referieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Trede, bitte.

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Es ist eine sehr gute Frage. ARIAD geht davon aus, dass die FDA uns erlaubt, Ponatinib in der zweiten Linie zu benutzen, während die EMA das nicht tut. Davon sind wir ausgegangen und haben mit der EMA da sogar verhandelt, aber die sind damals sehr klar geblieben, dass es nach Dasatinib oder Nilotinib indiziert ist, wenn Imatinib nicht möglich ist. Das ist, glaube ich, schon ein großer Unterschied zwischen der Zulassung in den Vereinigten Staaten und in Europa; wir gehen jedenfalls davon aus, dass in den Vereinigten Staaten die zweite Linie indiziert ist. Wegen der neuen unerwünschten Ereignisse, die jetzt gehäuft aufgetreten sind, hat sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis natürlich verschoben. Das hat dann zu Verhandlungen zwischen ARIAD und der FDA für eine neue Zulassung geführt. In der Zwischenzeit kann Ponatinib nicht mehr verkauft werden. Ich glaube, das war der Stand der Dinge.

In der Zwischenzeit kann, wie Herr Dr. Hoeller schon ausgeführt hat, Ponatinib in Zusammenarbeit mit der FDA und ARIAD aber gratis an Patienten verabreicht werden. – Beantwortet das Ihre erste Frage?

**Frau Passon:** Nicht wirklich. Ich interessiere mich für den Unterschied zwischen der Höhe, dem Anteil der Thromboseereignisse, die bei der FDA und bei der EMA angegeben werden. Ich frage mich, welche unterschiedlichen Nebenwirkungen dort eingegangen sind.

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Herr Dr. Hoeller hat es schon kurz angesprochen. Es gibt da einige Gründe, warum die Zahlen unterschiedlich aussehen, und zwar hat sich die Terminologie zwischen dem Datenschnitt vom Juli 2012, auf den sich die Zulassung in den USA beläuft, geändert. Die FDA hat jetzt beim Datenschnitt vom September 2013 eine neue Terminologie mit hineingezogen, wie zum Beispiel, wie Herr Dr. Hoeller erwähnt hat, periphere Kälte. Auch das Raynaud-Syndrom gilt als vaskulärer Verschluss genauso wie eine Arterienokklusion. Dies gilt dann als Gefäßverschluss auch im zerebralen System, genauso wie ein Schlaganfall. Es sind da neue Terminologien mit hineingenommen worden. Zusätzlich sind nicht schwerwiegende und schwerwiegende Nebenwirkungen zusammengezogen worden und arterielle und venöse Nebenwirkungen. Wenn man sich das ansieht und es bewertet, wie ARIAD und auch die EMA das getan haben – wir sind uns da eigentlich einig –, kommt man auf Zahlen von 7,6 Prozent im Juli 2012 und auf 11,8 Prozent im September 2013. Wenn man sich ansieht, wie es die FDA getan hat, und jetzt die gleiche Terminologie benutzt, die 2013 angewendet wurde, dann war die Nebenwirkungsrate im Juli 2012 schon 18 Prozent und ist jetzt auf 24 Prozent angestiegen. Macht das das Problem etwas deutlicher?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding dazu.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe nur eine kleine Nachfrage dazu. Die FDA spricht von Serious Vascular Adverse Events. Sagen Sie jetzt, dass Seriousness-Kriterien für diese Auswertung aufgeweitet worden sind und die andere Sache einbezogen haben, das heißt, die FDA hat verschiedene Seriousness-Definitionen, die in Anwendung sind?

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Ja, genau. Die FDA geht einfach davon aus, dass es keine vaskulären Effekte gibt, die nicht schwerwiegend sind, wie zum Beispiel eine superfizielle Thrombophlebitis. Ein Brustschmerz, der vom Arzt als nicht kardial beurteilt wurde, gilt genauso wie ein Herzinfarkt. Das war ein großer Unterschied, ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Eigentlich habe ich eine wichtige Frage, die ich gerne stellen würde, aber vorab eine ganz kleine Frage zu dem, was eben mit den Seriousness-Kriterien der FDA zitiert wurde und was Sie, Herr Trede, angesprochen hatten. Ich kann das insofern nicht so ganz nachvollziehen, als die Frage, was ein schwerwiegendes Ereignis ist, eigentlich klar definiert ist, und das gilt auch für die USA, sie gehört auch zur ICH-Region. Vielleicht können Sie noch ein Wort dazu sagen, inwiefern da Ereignisse, die diesen Kriterien, wie ich es angedeutet habe, nicht entsprechen und trotzdem als serious kategorisiert wurden.

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Ich kann Ihnen nicht ganz genau Auskunft geben, warum die FDA das getan hat. Es ist aber klar, dass sie Begriffe mit hineingezogen hat, wie ich es erwähnt habe, wie Ungeschicklichkeit, Schwäche, die also einen zerebralen Gefäßverschluss darstellen könnten, es aber nicht tun. Das wurde genauso in die Zahl von 24 Prozent einbezogen wie zum Beispiel ein Schlaganfall. Uns ist auch nicht ganz klar, warum die FDA das gemacht hat, aber das ist genau das, was passiert ist.

**Frau Dr. Müller:** Das hört sich ein bisschen so an, als wenn sie nach Signalen gesucht haben und es einfach eine andere Definition ist. Aber es wäre schön, wenn das noch aufgeklärt werden könnte.

Meine Hauptfrage ist aber eigentlich folgende, und zwar, wie Sie jetzt im Lichtblick dieser neuen Erkenntnisse und insbesondere zur Arzneimittelsicherheit zu den thrombotischen vaskulären Ereignissen das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewerten würden. Das ist mir nicht so ganz klar gewesen. Sie haben ja im Dossier auf einen erheblichen Zusatznutzen plädiert, und Sie, Herr Dr. Hoeller, haben in der Einführung noch einmal gesagt, dass Sie nach wie vor einen erheblichen Zusatznutzen sehen, soweit ich verstanden habe, auch für beide Behandlungsgebiete, also sowohl die erworbene TKI-Resistenz als auch die mutationsbedingte TKI-Resistenz. Sie, Herr Trede, haben eben, eher in einem Nebensatz, kurz angedeutet, das Nutzen-Risiko-Verhältnis habe sich jetzt verschoben. Ich würde gerne wissen, wie würden Sie das im Lichte dieser Erkenntnisse einschätzen? Wir haben ja wirklich auch mehr Ereignisse als bei vergleichbaren TKIs. Und wenn Sie das bitte für beide Anwendungsgebiete begründen könnten.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Ich danke Ihnen erst einmal für die Frage. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird vor allen Dingen durch die Linie verschoben, in der ein Medikament in diesen extrem schwerwiegenden Erkrankungen eingesetzt wird. Wir sehen durchaus auch den sehr frühen Einsatz in der zweiten Linie in den USA als eine Szene, die ein völlig anderes Nutzen-Risiko-Profil herstellt als in der dritten oder vierten Linie hier in Europa. Der zweite Punkt bezüglich unserer Wahrnehmung der Nutzen-Risiko-Ratio hier in Europa ist zurzeit der, dass wir nach sehr intensiven Beratungen mit der EMA davon ausgehen, dass sich zurzeit mit den neuen Warnhinweisen die Situation wiederum so darstellt, dass ein sehr positives Nutzen-Risiko-Verhältnis herauskommt, unter der Maßgabe, dass der Patient im Vorfeld wie auch unter der Therapie auf die Problematik kardiovaskulärer Events hin untersucht, monitoriert und auch eingestellt wird. Da wird durchaus etwas verändert. Sollten weitere Ergebnisse durch die Forschung, die jetzt anläuft, durch die Forschung, die jetzt die schweren unerwünschten Ereignisse von Ponatinib aufklärt, möglicherweise auch der gesamten Klasse, wie Herr Professor

Wörmann es erwähnte, hier zu neuen Erkenntnissen führen, ist das möglicherweise eine Chance, ein noch positiveres Nutzen-Risiko-Verhältnis darzustellen, indem man gezielter und genauer definieren kann, welcher Patient welches Risiko hat. Aber zurzeit sind wir eigentlich in diesem regulatorischen Prozess mit der EMA. Wir gehen davon aus, dass wir nach wie vor ein sehr positives Risk Benefit Ratio mit Ponatinib darstellen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Müller noch direkt dazu.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte nur ganz kurz darauf antworten. Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Sie haben jetzt auf die neuen Einschränkungen für die Indikation bezüglich Vorerkrankungen usw. abgehoben, also das, was man jetzt als Vorsichtsmaßnahme implementiert hat, aber wo wir noch keine Ergebnisse haben, ob sich das wirklich so auswirkt. Habe ich Sie richtig verstanden, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis etwas verschoben hat, auch wie in der EU zugelassen, aber Sie davon ausgehen, dass in Zukunft – aber das ist spekulativ –, wenn diese Maßnahmen greifen und man die Gruppen präziser bestimmen kann, die profitieren, wieder ein erheblicher Zusatznutzen resultieren könnte? Habe ich das richtig wiedergegeben?

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Nicht ganz, denn ich gehe nicht davon aus, dass für Ponatinib der erhebliche Zusatznutzen durch die Steigerung der schweren unerwünschten Ereignisse von 7,6 Prozent auf 11,8 Prozent und – ich möchte es wiederholen – bei gleicher Inzidenz, 10 Fälle in 100 Patientenjahren, verloren geht. Es ist richtig, es ist ein höchst ernstzunehmender Vorgang, es ist ein höchst ernstzunehmendes Kriterium, mit dem die Ärzte nun arbeiten müssen. Zum einen durch den neuen Text in der Zulassung, zum anderen auch durch einen veränderten Risk-Management-Plan, der uns von der EMA aufgetragen wurde, indem wir in Broschüren sowohl die Ärzte als auch die Patienten noch einmal speziell auf diese Problematik hinweisen, gehen wir davon aus, dass wir mit einem unveränderten Nutzen-Risiko-Profil herausgehen. Möglicherweise gibt es Patienten, die Ponatinib jetzt nicht mehr bekommen, die vielleicht vorher Ponatinib bekommen hätten. Das ist eine mögliche Konsequenz. Aber wir gehen davon aus, die EMA geht sehr seriös an ein solches schwerwiegendes problematisches Thema heran. Die Entscheidungen, die dort auch im Zusammenspiel mit unseren regulatorischen Kollegen getroffen werden, sind so ernst zu nehmen, dass man davon ausgehen kann, mit diesen Maßnahmen erhalten wir ein sehr positives Nutzen-Risiko-Profil. Mit der Wirksamkeit und dem zusätzlichen Nutzen, die wir anbieten, über die Möglichkeit, Patienten zu therapieren, die bisher noch überhaupt nicht über TKIs therapierbar waren, stellt Ponatinib sehr wohl einen hohen Zusatznutzen dar. Man muss, glaube ich, an dieser Stelle auch noch einmal erwähnen, die Patientengruppe, die durch den Zulassungstext definiert wird, ist eine Gruppe, die möglicherweise durch unspezifische Therapien therapierbar wäre, durch Best Supportive Care gehalten werden könnte oder sich für eine allogene Stammzelltransplantation eignen würde. Es ist natürlich eine höchst kritische Patientengruppe, die hier eine ganz neue Option bekommt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Gomolzig.

**Herr Gomolzig:** Ich bin von der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe, nebenbei CML-Patient, stammzelltransplantiert. Ich möchte die interessante Diskussion über Nebenwirkungen nicht auf ein Nebengleis führen. Aber Sie haben vielleicht auch eine Chance vertan. Sie hätten das, was Sie jetzt gerade versucht haben, nämlich die Zahlen der FDA zu relativieren, indem dort angeblich auch Befindlichkeitsstörungen berücksichtigt worden sind, eventuell auch leichter erfassen können, wenn Sie sich in Ihrer Studie dem Thema Lebensqualität intensiver gewidmet hätten. Darauf zielt meine Frage ab. Können Sie bitte noch einmal erläutern, warum dieses Thema ausgeblendet wurde? Sie schrei-

ben zwar, dass es nicht üblich sei, aber es war durchaus weit verbreitet, Daten zu Lebensqualitätsstudien begleitend zu erheben. Insbesondere, wenn ich Ihre Interpretation in der Stellungnahme richtig verstanden habe, führen Sie die Aussage, dass der Vergleich zu Dasatinib und Nilotinib in der Lebensqualität gegeben ist, allein darauf zurück, dass Sie vergleichbare Studien- und Therapieabbrucherquoten haben. Das finde ich entweder erklärungsbedürftig oder fragwürdig.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Herr Gomolzig, erst einmal vielen Dank für die Frage. Ein ganz klares Statement: Ich stimme und wir alle stimmen Ihnen zu, da ist etwas unterlassen worden, was wichtig gewesen wäre. Für weitere Ausführungen, warum das möglicherweise so war und wie wir uns im Moment und zukünftig verhalten werden, würde ich noch einmal Herrn Dr. Trede bitten, Stellung zu nehmen.

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Ich war der Medical Monitor für die Phase-III-Studie, in der wir Ponatinib mit Imatinib verglichen haben, und da war die Lebensqualität sehr wichtig. Wir haben die EQ-5D-5L- und FACT-Leu-Fragebögen dafür benutzt. Wir haben eingesehen, dass das etwas war, was in der PACE-Studie unterlassen wurde. Wir sehen es als sehr wichtig an und werden es auch in zukünftigen Studien immer weiter verfolgen. Die EPIC-Studie wurde, wie Sie wissen, im Oktober abgebrochen. Wir haben darüber nur vorläufige Daten, und die werden jetzt ausgewertet.

**Herr Gomolzig:** Wenn ich nachfragen darf: Das heißt, Sie haben aus diesen vorläufigen Daten noch keinerlei Erkenntnisse oder Schlussfolgerungen ziehen können?

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Nein, noch nicht. Die Nachfolge war natürlich auch relativ kurz. Die war median drei Monate. Aber wir werden die Ergebnisse publizieren, sowohl die Sicherheit als auch die Effizienz des Medikaments in der ersten Linie und auch die Lebensqualität. Das ist dabei ein großer Teil.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich habe jetzt noch Herrn Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Frage zur Definition der UEs. Wenn ich das richtig verstanden habe – vielleicht habe ich es übersehen –, berichten Sie im Dossier nur zeitlich zusammenhängende UEs bis 30 Tage nach der Beendigung der Therapie und eben assoziierte UEs. Üblicherweise berichtet man eigentlich alle unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Zeit. Heißt das, dass bestimmte UEs, die 30 Tage nach Abbruch der Behandlung auftreten, nicht mehr berichtet worden sind? Das ist insbesondere jetzt relevant, wo neue UEs später im Verlauf der Studie aufgetreten sind. – Dies ist eine Frage zur generellen Definition.

Die zweite Frage, die ich habe, ist: Wie viele von den Patienten, die diese Serious Adverse Vascular Events hatten, sind an der Therapie tatsächlich gestorben? Das wissen wir ja auch gar nicht, das geht aus den FDA-Daten nicht hervor. Aber es ist durchaus benannt worden, dass es „fatal and life-threatening“-Fälle gegeben hat. Wie ist das Verhältnis von den Serious Events zu den tatsächlichen Todesfällen?

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Die zweite Frage kann ich beantworten, denn ich habe mir die Fälle alle genau angesehen. Die FDA kam mit 109 Fällen vaskulärer Ereignisse in der PACE-Studie. Die habe ich mir alle angesehen, und wir sind sie mit meinen Kollegen alle genau durchgegangen. Wir haben fünf Fälle identifiziert, bei denen ein klarer Zusammenhang bestand zwischen dem vaskulären Ereignis, wie Herzinfarkt und darauf folgendem Tod, und fünf Fälle, bei denen es ebenfalls einen Zusammen-

hang gab, der ziemlich klar erkennbar war. Es sind also im Ganzen zehn Fälle, bei denen wir davon ausgehen, dass das vaskuläre Ereignis mit dem Tod des Patienten zusammenhing.

Ihre erste Frage habe ich jetzt vergessen.

**Herr Dr. Eyding:** Da ging es noch einmal um die Definition. Im Dossier wird meiner Erinnerung nach nur über UEs im zeitlichen Zusammenhang berichtet, und dieser zeitliche Zusammenhang heißt 30 Tage nach Behandlungsbeendigung, und assoziierte UEs, die ich jetzt als possibly causally related einstufen würde. Das ist wahrscheinlich das, was dahintersteckt, wie die Prüfer das selbst eingeschätzt haben. Das ist eine unübliche, ungewöhnliche Definition von UEs. Es wird natürlich im Zuge der Diskussion, bei der wir jetzt die Studie länger nachverfolgen, relevant, zu wissen: Gibt es noch mehr UEs, die in den Zahlen nicht drinstecken? Oder habe ich einfach etwas übersehen?

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Im Protokoll ist es so geschrieben. Ich glaube, es ist ziemlich gängig, dass man die Nebenwirkungen bis 30 Tage nach der letzten Dosis verfolgt. Aber Sie haben völlig recht. Jetzt, wo wir wissen, dass solche unerwünschten Nebenwirkungen auch später auftreten können, wird sicher überlegt, dass wir auch eine längere Nachfolge in Betracht ziehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich hätte noch ganz kurz eine Frage bezüglich des Sinneswandels der FDA, die Seriousness anders zu beurteilen als zum Zeitpunkt der Zulassung. Es stellt sich mir die Frage: Im Zulassungstext oder in der SPC der FDA ist bereits zu diesem frühen Zeitpunkt vor Sinneswandel die Häufigkeit der arteriellen Thrombose erwähnt und als Warning-Box-Hinweis aufgenommen worden. Warum ist das bei der EMA nicht erfolgt, oder warum haben Sie jetzt auch nicht nachträglich die SPC in Europa angepasst, obwohl es bekannt war? Es taucht in der deutschen SPC nicht ein Wort über arterielle Thrombosen auf.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie können es beantworten, soweit Sie es können, ansonsten versuchen wir noch die EMA zu holen, damit die es erklären kann. Bitte schön.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Dann würde ich Herrn Dr. Hosius bitten.

**Herr Dr. Hosius (ARIAD):** Wir haben jetzt verschiedene Schritte. Wir haben zunächst einmal den Rote-Hand-Brief herausgesandt, und dann sind wir dabei, die Fachinformation zu verändern. Da ist dann natürlich ein stärkerer Fokus auf den Gefäßerkrankungen mit Dosismodifikationen und besonderen Warnhinweisen. Darüber hinaus haben wir eine Reihe von Aufgaben, die wir erfüllen und bei denen wir mit der EMA zusammenarbeiten, sprich, dass wir noch einmal genauere Zusammenhänge liefern zu den verschiedenen Nebenwirkungen auch hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, auch bezüglich der Dosis und der Efficacy bzw. Safety, um dann am Ende auch noch einmal das Nutzenrisiko abzuwägen. Zusätzlich wird der Mechanismus noch einmal beleuchtet. Das heißt, es ist eine ganze Menge, was im Moment auf unserem Tisch liegt, das wir bearbeiten, wo wir noch tiefer in die Daten hineingehen. Aber vorweg: Die Fachinformation wird dahin gehend geändert – das war, glaube ich, Ihre Frage –, dass diese Warnhinweise hineinkommen. – War das damit beantwortet?

**Herr Dr. Mayer:** Nicht direkt. Meine Frage war eigentlich die: Jetzt ist ein Jahr später, und die FDA-Zulassungsanpassung war schon 2012. Seitdem steht es in der SPC der FDA. Ich wundere mich, dass wir das erst ein Jahr später in Europa vermeintlich wissen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Aber für uns ist zunächst einmal die EMA bindend, da sind wir uns, glaube ich, einig.

**Herr Dr. Mayer:** Aber Patienten sind überall gleich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist mir klar. Deshalb hatte ich eben den Einwurf gemacht. Ich halte es für relativ wenig zielführend, im Rahmen dieser Anhörung die Frage klären zu wollen, wieso es ein Jahr gedauert hat, bis bestimmte Erkenntnisse der FDA zur EMA durchgedrungen sind, wieso die EMA darauf möglicherweise anders reagiert und wieso die FDA möglicherweise so gezählt hat und die andere so. Das ist natürlich von Relevanz. Aber das sind eben Fragestellungen, die, glaube ich, weniger vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet werden können, sondern vielleicht als Fragestellungen an die EMA gerichtet werden müssen: Warum braucht ihr so lange, wenn es solche Sicherheitsbedenken gibt, um die eben in die Fläche zu bringen? Aber gut. – Frau Zentner, bitte.

**Frau Dr. Zentner:** Ich würde jetzt das Thema Sicherheit gerne verlassen und zum Ausgangspunkt zurückkehren. Herr Hoeller, Sie hatten erwähnt, dass Sie im Vergleich zur Vortherapie bessere Responseraten sowohl zytogenetisch als auch molekular erzielen. Da würde uns einfach interessieren, worin der Unterschied liegt und wie es sich erklärt, dass Ponatinib im Vergleich zu anderen TKIs eine bessere Response erreicht. Also einfach zurück zur Wirksamkeitsseite.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Vielen Dank für diese Frage. Ich würde Herrn Dr. Nussbaum, Medical Science Liaison, bitten, darauf zu antworten, weil es eine sehr wissenschaftliche Frage ist.

**Herr Dr. Nussbaum (ARIAD):** Grundsätzlich ist die Wirksamkeit sicherlich in der molekularen Struktur begründet, weil das Molekül einfach besser als andere TKIs in der Tasche an ABL bindet. Das hat dann wahrscheinlich auch etwas mit dem Nebenwirkungsprofil zu tun. Es ist einfach ein sehr starker Inhibitor. Das ist darin begründet. Es ist ja molekular designt worden, um genau das zu erfüllen, die Mutation zu umgehen, dort zu binden. Es hat sich gezeigt, dass das Molekül auch an natives, also unmutiertes ABL sehr gut bindet, mit einer niedrigeren Konzentration das Molekül inhibiert als die anderen TKIs. Das ist die eine Geschichte.

Zur Wirksamkeit. Die hängt natürlich sofort damit zusammen. Es ist richtig – wir haben heute viel zu wenig darüber geredet –, die Wirksamkeit ist sehr beeindruckend. Die DGHO hat das auch erwähnt. Wir haben im historischen Vergleich, den wir im Dossier kurz beleuchtet haben, Verdoppelungen von Ansprechraten, die im historischen Vergleich mit anderen TKIs in der Zweitlinie und Drittlinie erreicht wurden. Diese Vergleiche hinken aus verschiedenen Gründen natürlich. Wie Herr Dr. Hoeller schon erwähnt hat, im Vergleich zu den Ansprechraten derselben Patienten unter der letzten Vortherapie, die dann in unsere Studie gingen, gab es Verdoppelungen von zytogenetischen Ansprechraten, Verzehnfachungen von molekularen Ansprechraten. Das sind Endpunkte, von denen man weiß, dass sie mit dem Gesamtüberleben zusammenhängen. Das ist sicherlich in der molekularen Struktur des Ponatinib begründet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Da gehe ich aber einmal dazwischen und frage Herrn Wörmann direkt. Sie wurden gerade als Kronzeuge für den erheblichen Zusatznutzen zitiert. Wenn ich Ihre Stellungnahme richtig sehe, hat sich die DGHO ja durchaus differenziert zu den Patientengruppen eingelassen. Zum einen haben Sie eine Quantifizierung des Zusatznutzens als nicht möglich bei den Patientengruppen angesehen, die eben nicht mit dieser Mutation ausgestattet sind, haben gesagt, bei den Patienten mit BCR-ABL-Mutation, T315I, sehen Sie einen klinischen erheblichen Zusatznutzen. Meine Frage jetzt: Könnten Sie uns dazu noch zwei, drei Takte sagen und vielleicht

auch eine Einschätzung abgeben, die sich durch Ihre Stellungnahme eigentlich selbst beantwortet, aber sich mir stellt: Ist die Aussage hinsichtlich der – so nenne ich sie einmal – Mutationsgruppe aufgrund der relativ wenigen Patienten, die hier eingeschlossen sind, belastbar, valide, kann man damit arbeiten, oder ist das mit gewissen Unwägbarkeiten verbunden? Damit sind wir auch bei der Fragestellung Verzerrung etc. pp. Differenzieren Sie also zwischen beiden, was der pU nicht tut, der sagt, es ist für alle gut? Wie begründen Sie Ihre Differenzierung, und wie belastbar sind die Zahlen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beneide Sie gar nicht um diese Situation, denn es ist im Moment eine ganz schwierige Situation, wo wir das Gefühl haben, dass wir alle paar Monate neue Daten bekommen, dass wir jetzt die Nutzenbewertung dazwischensetzen müssen. Das ist, glaube ich, einfach unglücklich, aber sie muss nun einmal durchgeführt werden. Ich hoffe, dass wir keine Festlegung von uns getroffen haben, was eine Kategorisierung angeht. Das würden wir traditionell Ihnen überlassen.

Die CML ist deswegen so spannend, weil wir davon ausgehen, dass Sie das, was wir hier bei dieser Modellkrankheit sehen, in den nächsten fünf bis zehn Jahren bei ganz vielen Erkrankungen, bei denen wir gezielt behandeln, beschäftigen wird. Wir haben eine Erstgenerationssituation mit Imatinib, und da denken wir, es gibt inzwischen drei gleichwertige. Es gibt schon eine Zweitgeneration, da sind Dasatinib, Nilotinib und das von Ihnen schon behandelte Bosutinib drin. Jetzt haben wir die Drittgeneration, und das ist Ponatinib. Wir würden zurzeit sagen, dass Ponatinib bei den Patienten mit T315I-Mutation unersetzlich ist. Es wurde schon gesagt, wir kennen über hundert Mutationen. Es ist ganz spannend, es scheint bei den Tumorzellen wie bei den Bakterien zu laufen. Wenn wir gezielt behandeln – bei der CML über zehn bis zwölf Jahre –, dann lernt die Zelle, sich so zu mutieren, selbst noch innerhalb eines malignen Klons, dass sie gegen das resistent wird, was wir bisher als Medikament gegeben haben. Es ist phantastisch, dass Molecular Modeling uns heute Substanzen gibt, die genau diese Mutationen noch treffen. Das ist toll. Wir gehen davon aus, dass etwa 20 bis 25 Prozent der Patienten in dieses Stadium kommen, wo sie anders nicht mehr behandelbar sind. Da gibt es nach unserer Einschätzung keinen Ersatz für Ponatinib.

Ich sage hier ganz deutlich: Das ist anders, als wir die Bosutinib-Situation eingeschätzt haben. Da haben wir uns ein bisschen weich und vorsichtig ausgedrückt. Da gab es in der Zweitgeneration mindestens zwei gleichwertige, Dasatinib und Nilotinib. Dann kam noch der Dritte auf den Markt. Das ist bei diesem Medikament hier ein Alleinstellungsmerkmal. Hier wurde eben diskutiert: Die könnten doch allogent transplantiert werden. Wir würden heute einen Patienten mit dieser Mutation nicht transplantieren. Wir haben es in der Stellungnahme aufgeführt, auch die Daten dazu aufgeführt. Die Transplant-Daten bei diesen Patienten dazu sind schlecht. Man muss erst einmal eine Remission, eine chronische Phase haben, dann kann man hoffen, dass der Immuneffekt der Transplantation die Leute heilt. Aber das Bridging, also eine Brücke zu machen, dass die überhaupt behandelbar sind, muss gemacht werden. Dafür haben wir keine andere Substanz als Ponatinib. Wir würden heute auch unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen relativ kritisch sein und nicht einfach Zweitlinie machen, sondern in der Zweitlinie erst einmal das andere nehmen. Wir würden eher Bosutinib aus Österreich importieren, als jetzt ein Risiko für eine vaskuläre Komplikation einzugehen. Aber bei denen mit der Mutation, die nicht anders behandelbar sind, sehen wir Ponatinib als unersetzbar an. Wenn jemand keine anderen Risikofaktoren hat und es auf dem Markt ist, kann man es auch für andere Zweit- oder Drittliniensituationen einsetzen. Wir würden es nicht grundsätzlich tun. So ist auch der Ratschlag.

Ich komme jetzt gerade – deswegen bin ich zu spät gekommen – vom amerikanischen Hämatologenkongress, auf dem das die große Diskussion war, auch die Diskussion, warum EMA und FDA unterschiedliche Zahlen haben. Dann haben sich die Akademiker hingesetzt, auch die US-Kollegen kom-

men auf die EMA-Daten. Es wirkt so, als wenn die EMA in diesem Falle sorgfältiger gearbeitet hätte und die vaskulären Ereignisse sauber klassifiziert hat. Muskelschmerzen hat die FDA unter anderem möglicherweise vaskulär bedingt eingestuft. Das kann man so sagen, aber Imatinib macht das auch. Im Moment würden wir eher die EMA-Daten nehmen, abgesehen davon, dass die EMA für uns zuständig ist.

Also wir würden sagen: Nutzen für diese Gruppe? Ja, die Quantifizierung ist schwierig, es ist eine Gruppe, die relevant ist und die steigen wird. Risiko? Ich glaube, dass man das sauber monitorieren kann. Die internistische Antwort noch mit dem Heparin dazu ist: nicht außerhalb von Studien. Wir diskutieren genauso, ob wir jetzt nicht anfangen sollten, Risikopatienten zuerst zu behandeln, aber dann randomisieren plus/minus Heparin, plus/minus orale Antikoagulantien, aber nicht einfach drauf los, dann haben wir wieder keine Antworten. Es ist genau, was Sie sagen: Das ist nicht eine vom Himmel gefallene Nebenwirkung, die wir in der Inneren Medizin nicht kennen würden. Wir kennen die, wir können damit umgehen, aber wir müssen lernen, es sauber einzuordnen. – Ist damit die Frage beantwortet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Gomolzig, bitte.

**Herr Gomolzig:** Ich bin immer davon getrieben, die Logik und die Stringenz und damit auch die Aussagekraft der Daten zu verstehen. Da gibt es zwei Aspekte, die mir ein klein wenig defizitär erscheinen, und da würde ich Sie bitten, noch einmal kurz Stellung zu nehmen. Zum einen ist es die fehlende systematische Literaturrecherche, die nach meiner Einschätzung mit vertretbarem Aufwand zu bewerkstelligen gewesen wäre und vielleicht auch die Antwort auf die eine oder andere Frage gebracht hätte, die wir jetzt diskutieren. Zum Zweiten ist doch eine in meinen Augen relativ erschreckend hohe Zahl von Protokollverletzern in der Studie inbegriffen. Ich wäre dankbar, wenn Sie auch dazu noch etwas sagen könnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Nussbaum (ARIAD):** Zur Literaturrecherche würde ich gerne etwas sagen. Es ist richtig, wir haben im Dossier die Literaturrecherche nicht systematisch dargelegt. Grund dafür ist mehr oder weniger, dass die Datenlage für die Patienten, die in unserer Studie sind, ganz dürftig ist. Es gibt in der Historie sehr viele Daten für Erstlinienpatienten mit Imatinib, dann gibt es Daten in der Zweitlinie mit den entsprechenden Präparaten. In der dritten Linie wird es schon sehr dürftig. Unsere Patienten waren zu 50 bis 60 Prozent in der vierten Therapielinie. Da gibt es keine anderen Studien, da gibt es keinen historischen Vergleich. Ein Viertel unserer Patienten hatte die T315I-Mutation, zumindest in der chronischen Phase. Auch da gibt es keine Daten mit anderen Präparaten, die dort gewirkt hätten. Insofern hinkt dieser Vergleich sowieso. Wir haben den Vergleich trotzdem angestellt; nicht systematisch hergeleitet, das ist richtig. Die Zahlen habe ich eben genannt. In der Zweitlinie haben wir unter 20 Patienten in der Studie und erreichen 80-prozentige zytogenetische Ansprechraten, 40 Prozent im historischen Vergleich, also deutet sich eine Verdoppelung an, das Gleiche in der Drittlinie. Für Viertlinienpatienten, die Mehrzahl unserer Patienten, gibt es meiner Erkenntnis nach keine Daten. Deswegen haben wir einen zusätzlichen Vergleich hineingenommen, nämlich den mit den Ansprechraten der Vortherapie; auch den habe ich schon erwähnt.

Wir denken, dass diese beiden Vergleiche mit all ihren Limitationen in die gleiche Richtung deuten, nämlich dass das Präparat eine sehr gute Wirksamkeit hat. Ich kann Ihnen noch sagen, gerade dieser Tage hat die Firma beim amerikanischen Kongress ein Abstract mit einer Recherche veröffentlicht, bei der man es für die Drittlinientherapie systematisch darzustellen versucht hat. Das gibt es also, das

kann man nachreichen. Aber, wie gesagt, es deckt nicht über 50 Prozent unserer Patienten ab, die in der vierten Therapielinie waren. Deswegen ist das so oder so ein etwas hinkender Vergleich. – Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

**Herr Gomolzig:** Nur teilweise. Ich bin ein bisschen irritiert, wenn Sie – vielleicht habe ich Sie auch missverstanden – im ersten Teil Ihrer Antwort gesagt haben, es gibt nicht genügend Daten, und jetzt haben Sie dem US-Kongress doch etwas vorgelegt. Das irritiert mich ein wenig.

**Herr Dr. Nussbaum (ARIAD):** Das ist vielleicht missverständlich. Wie gesagt, über 50 Prozent unserer Patienten waren in der vierten Therapielinie. Dafür gibt es keine historischen Vergleichsdaten. Man kann also einen Vergleich machen, aber nicht einen, der über die Hälfte unserer Patienten nicht abdeckt. Das ist die Limitation. Deswegen haben wir es gemacht. Man kann es nicht systematisch nennen, weil es da sehr wenig Literatur gibt. Wir haben den Vergleich zu den Vortherapien dazugenommen, beides deutet in die gleiche Richtung. Wir denken, dass das ein guter Beleg für den Nutzen, für die Wirksamkeit der Therapie ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe nur eine Richtigstellung. Es geht nicht um den US-Kongress, sondern um den Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann müssen wir das so richtig im Protokoll vermerken.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Zu den Protokollverletzern würde ich Herrn Dr. Hosius bitten, Stellung zu nehmen.

**Herr Dr. Hosius (ARIAD):** Ich nehme an, Sie meinen die Patienten, die in der akzelerierten Phase mit einer hämatologischen Response eingeschlossen wurden. Wir haben insgesamt 15 Patienten, bei denen das der Fall ist. Davon hatte ein Patient kein hämatologisches Ansprechen vor der Studie, es war im Grunde genommen ein falscher Messwert. Bei zehn Patienten war es so, dass sie eigentlich in die Kohorte der chronischen Phase eingeschlossen wurden. Da ist dann aber im Nachgang festgestellt worden, dass eine klonale Evolution vorgelegen hat, das heißt, sie haben nicht mehr in diese Kohorte hineingepasst und wurden dann in die Gruppe der akzelerierten Phase überführt. In der chronischen Phase wäre es kein Problem gewesen, wenn die Patienten vorab, vor Studienbeginn, ein hämatologisches Ansprechen gezeigt hätten. Bei vier Patienten – da gebe ich Ihnen recht – gab es tatsächlich einen Fehleinschluss in der akzelerierten Phase. – Ist das damit beantwortet?

(Herr Gomolzig: Ja!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Holtkamp:** Ich habe eine Nachfrage im Hinblick auf die Bedeutung, die Herr Professor Wörmann gerade herausgestellt hat, die also auf eine allogene Stammzelltransplantation hinführen kann. Haben Sie aus Ihren Studien Erkenntnisse dazu, was aus den Patienten geworden ist, gerade im Hinblick auf die allogene Stammzelltransplantation?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Hosius (ARIAD):** Sie meinen, ob wir nachverfolgt haben, ob Patienten nach Studienabbruch eine andere Therapie gemacht haben?

**Frau Holtkamp:** Nein, durchaus auch auf die mit einem sehr guten Ansprechen bezogen, weil die ja dann in eine Phase kommen würden, wo sie dann transplantabel wären.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Die Brückenfunktion, die eben angesprochen wurde.

**Herr Dr. Hosius (ARIAD):** Meines Wissens – aber da müsste ich gleich noch einmal nachfragen – erlaubt uns unser Protokoll nur, Daten über einen bestimmten Zeitraum zu erheben, und danach erlischt die Einwilligung. Was das Follow-up angeht, dürfen wir etwas erfassen, aber wir dürfen keine detaillierten Patientendaten aufnehmen. Außerdem sind die Patienten dann auf den anderen Zentren. Ich kann Ihnen die Frage leider nicht wirklich befriedigend beantworten, weil uns da der Zugriff auf die Daten irgendwie verweigert wird, was ja vernünftig ist. Vielleicht kann mein Kollege dazu noch etwas sagen.

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Wir haben das Medikament da für viele Patienten zur Verfügung gestellt, die keinen Zugang hatten, im Compassionate-Use-Program. In diesem Zusammenhang war es oft der Fall, dass die Patienten nur zu einer Transplantation übergeführt werden sollten. Ich habe nicht die genauen Daten. Leider haben wir keine gute Nachverfolgung. Wir geben zwar das Medikament aus, aber wir bekommen dann nicht sehr oft die Rückmeldung. Ich weiß nur, dass es sehr oft passiert ist, dass die Patienten in eine Remission kamen und dann der Stammzelltransplantation übergeführt wurden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Urban, bitte.

**Frau Dr. Urban:** Ich habe zwei Fragen. Noch einmal zu den Protokollverletzern. Sie haben gesagt, es sind insgesamt 18 Patienten gewesen, davon waren, die ursprünglich in der chronischen Phase waren, ein Patient, der kein hämatologisches Ansprechen hatte, und vier, die fälschlicherweise eingeschlossen wurden. Dann fehlen noch drei.

**Herr Dr. Hosius (ARIAD):** Ich habe von 15 Patienten gesprochen, die in der akzelerierten Phase eingeschlossen wurden, also 15 minus 10 minus 1, und 4 waren Fehleinschlüsse.

**Frau Dr. Urban:** Danke schön. – Dann habe ich noch eine zweite Frage. Sie haben geschrieben, dass Sie beim Auftreten bestimmter Nebenwirkungen die Dosis reduziert haben. Wie hoch war die Reduktion, und war es eine dauerhafte oder nur eine vorübergehende Reduktion?

**Herr Dr. Hosius (ARIAD):** Das war ganz unterschiedlich. Es gab Patienten, die auf 30 mg reduziert wurden, Patienten, die auf 15 mg reduziert wurden. Es wurde erlaubt, nach Abklingen der Nebenwirkungen die Dosis wieder zu steigern. Das war bei den allermeisten Patienten der Fall. Einige Patienten sind ganz aus der Studie herausgefallen. Ganz detaillierte Zahlen, wie hoch der Prozentsatz war, kann ich Ihnen nicht geben. Aber es gibt viele Patienten, die dann wieder hochdosiert wurden, oder auch viele Patienten, die mit der reduzierten Dosis durchgelaufen sind. Aber vielleicht kann mein Kollege Herr Trede etwas dazu sagen.

**Herr Dr. Trede (ARIAD):** Ich glaube, er hat es richtig wiedergegeben. Es ist im Protokoll sehr klar festgehalten, bei welchen Nebenwirkungen und bei welcher Dauer und Schwere der Nebenwirkungen man auf welche Dosis reduzieren soll. Bei Abklingen der Nebenwirkungen kann man dann entweder auf dem gleichen Level bleiben oder wieder erhöhen. Das stimmt völlig. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Ich würde gern kurz dazu noch Stellung nehmen, denn ich glaube, es hat ein kleines Missverständnis gegeben. Es geht, glaube ich, in Ihrer Frage weniger darum, was in den aktuellen Studien gemacht wird, sondern darum, was in der Zulassung steht und was tatsächlich beim Patienten draußen passiert. Da ist es so, Iclusig wird in zwei Stärken angeboten, und es ist möglich, im Falle einer Unverträglichkeit die Dosierung von 45 mg auf 30 mg zu reduzieren. Eine weitere Empfehlung gibt es zum Beispiel bei der Pankreatitis. Das war ursprünglich das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis. Da ist die Empfehlung, die Therapie auszusetzen und dann in geringerer Dosierung wieder anzufangen und einzuschleichen. Das wird tatsächlich gemacht. Was wir zurzeit sehen, ist, dass im echten Leben größenordnungsmäßig die 30-mg-Dosierung ähnlich häufig wie die 45-mg-Dosierung stattfindet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Wörmann noch dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wie bei Imatinib – da haben wir mit 400 mg angefangen – lernen wir, dass es eine ganz interindividuell unterschiedliche Empfindlichkeit der Patienten gibt, obwohl diese Medikamente so gezielt sind. Wir haben bei Imatinib gelernt, dass es Patienten gibt, die mit 200 mg oder 300 mg über lange Zeit zurechtkommen. Sie wissen von der Leukämieselbsthilfe sehr gut, dass es so ist. Es gibt Patienten, die mit weniger auskommen, aber auch welche, die auf 800 mg hochdosiert werden müssen. Genau diese Erfahrung machen wir mit Ponatinib auch. Die Patienten reagieren unterschiedlich. Da man das heute molekular so leicht monitoren kann, kann man die Patienten auch auf die niedrigstmögliche Dosis einstellen. Das machen viele Kollegen. Wenn die molekulare Remission da ist, dann halten sie diese auf der niedrigstmöglichen Dosierung, gerade auch weil wir um die Nebenwirkungen wissen, in der Hoffnung, dass sie weniger auftreten, wenn wir weniger dosieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Da gibt es – damit auch ich es verstehe – kein festes Raster, sondern da wird patientenindividuell mit Blick auf das Ansprechen oder die Intensität diverser Nebenwirkungen dosiert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es gibt die Zulassungsempfehlung, aber es wird adaptiert. Nachdem wir lernen, es geht auch mit weniger, machen wir einfach weniger.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. – Frau Urban.

**Frau Dr. Urban:** Ich wollte noch einmal nachfragen, ob ich es richtig verstanden habe. Es kann also auch sein, dass die Dosis von Ponatinib erhöht wird?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Über 45 mg würden wir heute noch nicht hinausgehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Es gibt die Möglichkeit für die Bank der Stellungnehmer, abschließend zwei, drei Sätze zu sagen. Wer möchte? Es wird niemand gezwungen. – Dann haben wir Herrn Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Eine kurze Ergänzung zu der universellen Forderung nach Daten zur Lebensqualität. Wir wollen nur darauf hinweisen, dass es sich hier um eine einarmige unverblindete Studie handelt. Eine universelle Forderung nach Patient Reported Outcomes ist hier in diesem Sinne bedenklich, weil diese Daten höchstwahrscheinlich relativ verzerrungsanfällig wären. Insofern wäre das dann auch im Rahmen der Nutzenbewertung entsprechend bewertet worden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Das ist natürlich richtig, aber das gilt für die gesamten Daten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** So, wer möchte noch einmal? – Ich glaube, es ist alles hinlänglich von vorne nach hinten und oben nach unten diskutiert worden. Herr Hoeller, vielleicht noch drei, vier Sätze. Aber Sie brauchen nicht alles zu wiederholen.

**Herr Dr. Hoeller (ARIAD):** Ich werde versuchen, es zu vermeiden. – Für uns ist an dieser Stelle einfach wichtig, uns bei Ihnen allen für die Zeit zu bedanken, die Sie aufgewandt haben, die Chancen, aber auch die Risiken, die Iclusig in sich trägt, wirklich intensiv zu diskutieren. Was wir an dieser Stelle betonen möchten, ist, dass wir einem sehr kleinen Bereich derjenigen Patienten, die in der momentanen Therapiesituation eher verzweifelt dastehen, Iclusig anbieten möchten. Wir glauben also an dieser Stelle tatsächlich an das Orphan Drug, also die Idee, eine Medizin, eine Therapie für eine Patientengruppe, die sehr klein ist und sehr genau ausgewählt ist, herzustellen und jedem anzubieten, weil es an dieser Stelle verzweifelte Situationen gibt. Die sind durchaus in der CML und erst recht in der ALL darstellbar.

In dieser Definition, die meines Erachtens von der EMA sehr gut und intensiv durchdekliniert wurde, stellt Iclusig aus unserer Sicht einen ganz erheblichen Zusatznutzen für diese Patientengruppe dar. Selbstverständlich würden wir uns sehr freuen, wenn Sie das akzeptieren können und entsprechend Iclusig einen Zusatznutzen in quantifizierbarer, gerne großer Form attestieren.

(Heiterkeit)

Ich danke Ihnen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Es ist zwar Vorweihnachtszeit,

(Heiterkeit)

aber ich kann jetzt nicht zusagen, dass wir alle Wünsche erfüllen, die hier geäußert werden. Aber ich sage auch Ihnen im Namen des Auditoriums hier Danke für die spannende Diskussion, in der sehr viele Fragen etwas intensiver erörtert werden konnten. Wir werden jetzt, sicherlich geprägt durch die Vorweihnachtszeit, aber immer auf der Basis empirischer Fakten und der Fakten, die wir in den Dossiers gefunden haben, zu entscheiden haben. Danke, dass sie da waren. Ich sage einmal: Bis zum nächsten Mal. Man sieht sich hier im Leben häufiger. Danke schön. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11.24 Uhr