

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Cabozantinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Dezember 2014  
von 10.04 Uhr bis 11.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Dr. Schwenke  
Herr Dr. Potthoff  
Herr Dr. Trilling  
Frau Dr. Aidelsburger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Herr Prof. Dr. Pichlmeier

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

Frau Orben  
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Frau Lietz  
Herr Manzelmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. / Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGN – DGE):**

Herr Prof. Dr. Raue

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

Herr Prof. Dr. Fassnacht (abgesagt)  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Beginn der Anhörung: 10.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum mündlichen Anhörungsverfahren im Rahmen einer Frühen Nutzenbewertung von Cometriq®. Wir haben es mit einem Orphan zu tun. Deshalb liegt der heutigen mündlichen Anhörung eine Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Fachberatung Medizin, vom 3. November 2014 zugrunde.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Swedish Orphan Biovitrum GmbH, dann der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, dann die DGHO, dann die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Schilddrüse, und die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, dann medac und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Es sind zur heutigen Anhörung hier anwesend – ich begrüße Sie ganz herzlich namentlich –: Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Potthoff, Herr Dr. Trilling und Frau Dr. Aidelsburger von Swedish Orphan Biovitrum GmbH, dann Herr Dr. Erdmann und Herr Professor Dr. Pichlmeier von medac, dann Frau Orben und Herr Dr. Rasch vom vfa, dann Frau Lietz und Herr Manzelmann vom BPI, dann Herr Professor Dr. Raue von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. und der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und dann Herr Professor Dr. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Herr Professor Fassnacht hat abgesagt. Herzlich willkommen!

Wie üblich der Verfahrenshinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen und entscheidende Unternehmen oder Organisationen, die Sie vertreten, nennen.

Wir werden uns heute in der mündlichen Anhörung mit den sich aus Ihren schriftlichen Stellungnahmen ergebenden Fragestellungen befassen. Also bitte nicht jeweils die ganze schriftliche Stellungnahme hier wiederholen, sondern die wesentlichen Punkte.

Aus meiner Sicht müssen wir heute über zwei Punkte sprechen, die mir bei der Lektüre und Vorbereitung aufgefallen sind. Zum einen das Thema Subgruppen. Hier ist für mich besonders auffallend, dass es bei den Subgruppen nach RET-M918T-Mutationsstatus in der Subgruppe RET-M918T positiv einen signifikanten Vorteil beim OS gibt, so um die 25 Monate, sich dieser Vorteil aber nicht in der Gesamtpopulation findet. Da stellen sich für mich einige Fragen mit Blick auf die Durchführung der Studie: Ist das technisch einwandfrei durchgeführt worden? Sind die Ergebnisse ausreichend interpretierbar? Hierzu haben wir ja auch Ausführungen im EPAR auf S. 67 und auf S. 68, auf die wir vielleicht eingehen können. Es stellt sich die Frage nach der Versorgungsrelevanz der Tests.

Dann ist ganz wichtig, auch mit Blick auf Nebenwirkungsprofile etc. pp., wie sich die Zeitschiene im Hinblick auf die weiteren Daten im Rahmen des Conditional Approvals darstellt. Nach den EMA-Auflagen sind ja weitere Studien zu liefern. Für mich ist es ganz wichtig, wie hier die Zeitschiene ist, weil wir, falls es zu einer Befristung des Beschlusses kommt, versuchen müssen, auch hier eine gewisse Konvergenz herzustellen, damit es zum Beispiel nicht dazu kommt, dass wir irgendwelche Dinge verlangen, die die EMA auch verlangt, nur dass wir sie früher haben wollen als die EMA.

Das sind zwei Schlaglichter. Vielleicht könnten Sie auf diese Punkte eingehen; denn darauf sollten wir in der Anhörung auf alle Fälle neben dem, was in den Stellungnahmen hier zu Protokoll gegeben worden ist, Bezug nehmen.

Ich gebe nun dem pharmazeutischen Unternehmer als Erstes das Wort zur einleitenden Bewertung. Wer möchte? – Herr Trilling, Sie sind schon sprechfertig. Dann haben Sie auch das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Vielen herzlichen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einleitung zu dieser Anhörung und für die Einführung, in der Sie einige Punkte angesprochen haben, die wir gerne diskutieren möchten. Vielen Dank für die Möglichkeit, mit Ihnen überhaupt in Kontakt treten zu können und hier die offenen Fragen zu diskutieren.

Meine Damen! Meine Herren! Wir freuen uns sehr, dass wir heute hier sind; denn für uns von Swedish Orphan Biovitrum ist es das erste Mal, dass wir als Unternehmen an einer Anhörung des G-BA teilnehmen. Insofern möchte ich die Möglichkeit nutzen, Ihnen in zwei, drei Worten das Unternehmen ein bisschen näherzubringen. Swedish Orphan Biovitrum ist, wie Sie dem Namen entnehmen können, ein schwedisches mittelständisches pharmazeutisches Unternehmen mit Sitz in Stockholm. Die deutsche Niederlassung befindet sich in Langen bei Frankfurt. Das Unternehmen hat sich auf die Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für sehr seltene Erkrankungen spezialisiert. Wir möchten den Patienten, die an diesen Erkrankungen leiden, und deren Familien mit innovativen Präparaten eine Verbesserung ihres Lebens ermöglichen. Im Portfolio von Swedish Orphan sind einige Präparate, die diesem Anspruch sehr wohl genügen.

Lassen Sie mich ganz kurz unsere Teilnehmer, sozusagen meine Mitstreiter, vorstellen – Sie hatten die Namen schon genannt –: Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Pamela Aidelsburger, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat. Sie wird hier die medizinischen Fragen mit beantworten. Ganz rechts sitzt Herr Dr. Carsten Schwenke, der uns ebenfalls bei der Entwicklung des Dossiers unterstützt hat und als Statistiker tätig war. Er wird hier die statistischen und methodischen Fragen beantworten. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Potthoff, der vonseiten Swedish Orphan Biovitrum die Erstellung des Dossiers von medizinischer Seite geleitet hat. Mein Name ist Dr. Thomas Trilling. Ich freue mich, als Geschäftsführer des Unternehmens Swedish Orphan Biovitrum das Unternehmen hier zu repräsentieren. Ich werde dann die Fragen aus dem Auditorium gerne an die Kollegen entsprechend den thematischen Bezügen weiterleiten.

Damit würde ich gerne gleich zum inhaltlichen Teil übergehen und Ihnen ganz kurz das Indikationsgebiet von Cometriq<sup>®</sup> vorstellen. Cometriq<sup>®</sup> ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor – das werde ich als TKI abkürzen; das macht es ein bisschen leichter –, der zur Behandlung von erwachsenen Personen indiziert ist, die an einem fortgeschrittenen, nicht-operablen progredienten oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt sind. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom, abgekürzt MTC, ist eine seltene Erkrankung. Aufgrund dessen wurde von der EMA der Orphan-Drug-Status zuerkannt. Die Patienten, die an einem MTC erkrankt sind, haben häufig über Jahre hinweg ein sehr langsames Tumorwachstum und benötigen viele Jahre lang nur lokale Maßnahmen, um diese Erkrankung zu kontrollieren; d. h. chirurgische Therapie oder Bestrahlung. Erst dann, wenn der Tumor nicht mehr zu kontrollieren ist und es zu einem massiven, sehr schnellen Tumorwachstum kommt, sind diese Therapieoptionen ausgeschöpft, und die Ärzte werden die Indikation für den Einsatz des Tyrosinkinase-Inhibitors stellen.

Kommen wir zum Produkt, zu Cometriq<sup>®</sup>. Wir haben im Dossier über die Evidenz einer randomisierten zweiarmigen doppelblinden placebokontrollierten Studie, der pivotalen Zulassungsstudie EXAM, berichtet. Diese Studie genügt allen Ansprüchen, die man an eine moderne klinische Studie stellen würde. Wir haben uns entschieden, Ihnen eine möglichst hohe Transparenz zu ermöglichen, und uns daher entschlossen, nicht nur, wie für Orphan Drugs gefordert, das Modul 4.2.2 auszufüllen, sondern haben das gesamte Modul 4 ausgefüllt, wo wir sämtliche zur Verfügung stehenden Daten dargestellt haben.

Der primäre Endpunkt in der EXAM-Studie war das progressionsfreie Überleben. Hier zeigte sich in der Gesamtpopulation eine signifikante Verlängerung von vier auf elf Monate zugunsten von Cabo-

zantinib. Da im G-BA, wie wir wissen, das PFS durchaus kontrovers diskutiert wird, denken wir, dass die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Unerwünschte Ereignisse“ für Sie von größerem Interesse sind. Deshalb werde ich mich vor allen Dingen darauf beziehen. Mit Cometriq® steht erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, bei der Gesamtüberlebensdaten vorliegen. Die ersten Analysen – das sind die finalen Überlebensdaten – haben wir im Rahmen der Stellungnahme eingereicht. Jetzt liegen auch sämtliche Analysen für die Subgruppen vor. Diese Subgruppenanalysen können wir Ihnen, wenn gewünscht, noch nachreichen – morgen, wenn Sie mögen.

Für die Gesamtpopulation ergibt sich für die Cabozantinib-Therapie im Vergleich zu Placebo ein Trend für eine Verlängerung des medianen Überlebens von etwa sechs Monaten. Dieser Trend ist sehr ausgeprägt. Wir sollten im Hinterkopf behalten, dass die Studie eben nicht für das Gesamtüberleben gepowert war. Wir haben eine Patientengruppe, die den größten Teil ausmacht, nämlich die Patienten mit RET-M918T-Status; das wurde von Ihnen, Herr Hecken, schon angesprochen. Bei diesen Patienten war bei Diagnosestellung dieser Mutationsstatus bekannt, und sie haben eine ganz besonders schlechte Prognose. In der Studie konnten genau diese Patienten ganz besonders von der Therapie profitieren. Hier zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zugunsten von Cabozantinib von über zwei Jahren.

Kommen wir zu den unerwünschten Ereignissen, dem zweiten wichtigen Endpunkt, der neben den Wirksamkeitsdaten von großem Interesse ist. Bei Cabozantinib treten wie bei vielen onkologischen Therapien unerwünschte Ereignisse auf. Diese führten auch in der Studie zu Therapieunterbrechungen oder zur Dosisreduktion. Allerdings muss man sagen, dass das inhärent im Therapieschema von Cabozantinib angelegt ist; denn man möchte mit einer möglichst hohen Dosis starten – das sind 140 mg –, um eine möglichst hohe Erhaltungsdosis zu erreichen und damit den Patienten den größtmöglichen Vorteil zu ermöglichen. Die Patienten werden in den ersten Wochen sehr engmaschig kontrolliert; es treten nämlich diese unerwünschten Ereignisse vorwiegend in den ersten acht Wochen auf. Die Dosierung bei den Patienten wird dann entsprechend der Tolerierbarkeit heruntertitriert, um dann weiterhin eine individuell auf den Patienten zugeschnittene, möglichst hohe Erhaltungsdosis zu gewährleisten. Daher treten eben Nebenwirkungen in Form dieser unerwünschten Ereignisse in den ersten Wochen häufiger auf. Hinterher, nach der Dosisreduktion, sind sie sehr gut zu managen. Die unerwünschten Ereignisse sind den Ärzten durch den Einsatz anderer TKIs bekannt und sehr gut zu beherrschen.

In der Zusammenschau ergeben sich aus unserer Sicht folgende wichtige Ergebnisse. Erstens. Aufgrund des sehr ausgeprägten Trends zugunsten von Cabozantinib beim patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation von sechs Monaten gegenüber Placebo sehen wir einen ganz klaren Beleg für einen zumindest geringen Zusatznutzen.

Die unerwünschten Ereignisse traten in einem für TKIs zu erwartenden Rahmen auf, waren durch Dosisreduktion gut zu managen und schränken den Zusatznutzen aus unserer Sicht in keiner Weise ein.

In den Subgruppen, die Sie, Herr Hecken, schon angesprochen haben, der ECOG PS  $\geq$  1- und RET-M918T-positiven Patienten ergab sich im Vergleich zu Placebo ein ausgeprägter Vorteil im Gesamtüberleben von über zwei Jahren, was aus unserer Sicht einen ganz klaren Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt.

Es dürfte die Frage auftreten, warum Cabozantinib im Versorgungskontext wichtig ist. Zum einen steht erstmals eine zweite zugelassene TKI-Therapie für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms zur Verfügung. Es ist so, dass bei vielen Patienten das erste TKI nach einer gewissen Zeit nicht mehr wirkt. Diese Patienten können jetzt mit einem zweiten TKI effektiv behandelt werden.

Damit kann das Überleben dieser Patienten nochmals verlängert werden. Zum zweiten vertragen viele Patienten aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bestimmte TKIs einfach nicht. Hier steht mit Cabozantinib eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die eine effektive Therapie der Patienten ermöglicht.

Wir hoffen, dass wir mit unserer Stellungnahme bereits viele offene Fragen klären konnten und freuen uns, im Rahmen der Anhörung für die Beantwortung Ihrer noch verbliebenen offenen Fragen zur Verfügung stehen zu dürfen. Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Trilling. – Ich frage an dieser Stelle in die Runde: Gibt es vonseiten der Bänke Nachfragen zu diesem einleitenden Statement? – Fangen wir mit Frau Haas an, dann kommen Herr van Poppel und Frau Malack.

**Frau Dr. Haas:** Ich habe zwei Fragen. Erstens. Sie sprachen von der individuell festgelegten Erhaltungstherapiedosis. Das Anliegen, dass man die Nebenwirkungen unter Kontrolle behalten möchte, ist ja verständlich, aber ab wann beginnt denn eine mangelnde Wirkung bzw. eine Wirkungslosigkeit, wenn man nach unten titriert? Welche Erfahrung, welche Empfehlungen haben Sie da? Welche Daten gibt es?

Die zweite Frage. Sie erwähnten ganz zum Schluss, dass Patienten bestimmte TKIs nicht vertragen. Eigentlich kann es sich beim dem TKI, von dem Sie gesprochen haben, nur um Vandetanib handeln. Weitere kommen aus der inzwischen sehr großen Gruppe der TKIs doch nicht in Frage. Da will ich mich nur vergewissern.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Die zweite Frage würde ich selber kurz beantworten. In der Versorgungsrealität ist Vandetanib tatsächlich die einzig zugelassene Therapie beim MTC. Allerdings sehen wir aus den Verordnungsdaten, dass eben auch andere TKIs in der Indikation eingesetzt werden, zum Teil noch aus der Historie heraus, als man keine anderen Therapieoptionen hatte. Aber natürlich liegt für diese anderen TKIs in dieser Indikation keine Zulassung vor, und damit ist es Off-Label-Use. – Die zweite Frage würde ich an Herrn Potthoff weitergeben.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Man weiß aus den verschiedenen Dosierungsstufen, dass Cabozantinib bei 60 mg noch wirksam ist. Das sieht man auch daran, dass die Patienten, die zum Schluss mit 60 mg behandelt wurden, auch die Patienten waren, die am längsten die Therapie erhalten haben. Bei Dosierungen darunter ist es beim medullären Schilddrüsenkarzinom nicht gesichert. – Habe ich Ihre Frage damit beantworten können?

**Frau Dr. Haas:** Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr van Poppel.

**Herr van Poppel:** Ich habe eine Frage bezüglich des Vergleichs mit Vandetanib. Was ist Ihrer Ansicht nach der wichtigste oder gravierendste Unterschied zu Vandetanib, wenn man das Anwendungsgebiet der beiden Arzneimittel betrachtet?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Die Studien waren sehr unterschiedlich designt, sodass man die Ergebnisse nicht einfach miteinander vergleichen kann. Man kann am besten das Nebenwirkungsprofil dieser beiden Substanzen vergleichen. Da kann man sehen, dass einige Patienten eher Probleme mit Vandetanib haben und andere Patienten halt eher Probleme mit Cabozantinib.

Insofern kann man eine Unterscheidung nur anhand der Nebenwirkungen sehen, daran, dass sie unterschiedliche Nebenwirkungsprofile haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen diese diplomatische Antwort, Herr van Poppel, oder möchten Sie noch einmal nachfragen? – Ja, bitte schön.

**Herr van Poppel:** Ich habe noch eine Nachfrage dazu. Kann ich das dann so interpretieren, dass Sie die Patientenpopulationen, für die die beiden Arzneimittel zugelassen sind, als völlig identisch betrachten, oder nicht?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Ja, die Patientenpopulationen, für die beide Präparate in Deutschland eingesetzt werden, sind identisch. Ist es beantwortet? – Nein, immer noch nicht?

**Herr van Poppel:** Wenn das tatsächlich die gleiche Patientenpopulation ist, wie erklären Sie vor dem Hintergrund der relevanten, maßgeblichen Phase-III-Studien der beiden Arzneimittel, der EXAM-Studie für Cabozantinib und der ZETA-Studie für Vandetanib, dann den gravierenden Unterschied hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens in den beiden Placebo-Armen?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Das hat mit dem Studiendesign zu tun. Bei der EXAM-Studie war es so, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, die einen radiologisch dokumentierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate hatten. Somit war gewährleistet, dass nur progrediente Patienten eingeschlossen wurden. Das sieht man auch sehr schön daran, dass nach einem Jahr nur ungefähr 7 Prozent der Placebo-Patienten keinen Progress hatten. In der ZETA-Studie war das anders. Die haben deutlich breiter eingeschlossen und hatten dann halt dementsprechend sehr viel mehr Patienten, die nicht progredient waren. Vom Studiendesign waren sie, wie gesagt, unterschiedlich. Ich möchte aber auch sagen: Wie die Substanzen letztendlich hier in Deutschland eingesetzt werden, das ist etwas anderes.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Herr Vorsitzender, darf ich eine Ergänzung machen?

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

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Wichtig ist, denke ich, festzuhalten, dass die beiden Studien aufgrund des Designs überhaupt nicht vergleichbar sind. Zum Zweiten – das war die erste Aussage von Herrn Potthoff – ist das Patientenkollektiv mit MTC, das prinzipiell für die Therapie in Deutschland infrage kommt, identisch. Zudem liegen ja keinerlei Vergleichsstudien für diese Substanzen vor. Aus meiner Sicht würde ich vorschlagen, dass wir den direkten Vergleich aus dieser Anhörung herausnehmen, da das nicht Thema der Anhörung an sich ist, weil wir effektiv nicht vergleichen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr van Poppel, bitte.

**Herr van Poppel:** Ich möchte gerne in Bezug auf die Aussage, dass der Anteil der progredienten Patienten innerhalb der ZETA-Studie eine Minderheit oder ein nicht relevanter Anteil der eingeschlossenen Patienten ist, darauf hinweisen, dass den FDA-Dokumenten, die dazu öffentlich verfügbar sind, zu entnehmen ist, dass 70 Prozent der Patienten in der Vandetanib-Studie in dem halben Jahr vor Studienanfang einen Progress hatten. Ich würde sagen: Das ist doch ein erheblicher Anteil. Oder sehen Sie das anders?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Zunächst Herr Potthoff, darauf dann Herr Professor Wörmann.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Wenn man sich die Ergebnisse der Studien anschaut, also wie viele Patienten nach einem Jahr progressionsfrei waren oder nicht, sieht man, dass zwischen der ZETA-Studie und der EXAM-Studie sehr große Unterschiede auftreten. Diese sind, denke ich, maßgeblich, weil die Definition von progredient bei der ZETA-Studie und bei der EXAM-Studie unterschiedlich war.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben dieselbe Diskussion damals bei Vandetanib geführt. Da waren wir der Überzeugung, dass die Studie nicht perfekt angelegt war, weil Patienten eingeschlossen worden waren, die nicht therapiepflichtig gewesen wären. Damals hat es in dem Dossier auch eine Dokumentation gegeben. Da waren 186 von 331 Patienten der Vandetanib-Studie progredient. Wir haben das jetzt auch in unserer Stellungnahme zusammengefasst. Da werden wir auf etwa 60 Prozent kommen. Das entspricht nicht ganz den FDA-Daten, aber das ist das, was damals hier im Ausschuss verhandelt worden ist. Wir waren damals der Überzeugung, dass sich die Nutzenbewertung nur auf diese Patienten beziehen sollte. Daher sehen wir schon einen direkten Vergleich. Wir sehen das Problem, dass Sie keine Head-to-Head-Studie haben. Trotzdem ist in der klinischen Situation heute die Entscheidung: Fange ich mit Caprelsa<sup>®</sup> oder mit Cometriq<sup>®</sup> an? Insofern ist es klinisch schon ein direkter Vergleich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Noch eine Nachfrage, und dann müssen wir die anderen auch einmal zu Wort kommen lassen. Wer will, Herr van Poppel oder Herr Mayer?

**Herr Dr. Mayer:** Ich will da noch einmal ansetzen. Liegt es daran, dass die RECIST-Kriterien tatsächlich sehr verschieden auslegbar sind, dass sozusagen der Progress studienübergreifend tatsächlich nicht immer gleich zu definieren ist?

In dem Zuge wollte ich auch fragen: Sie haben, glaube ich, in bzw. während Ihrer Studie einen modifizierten RECIST angewandt, den mRECIST. Können Sie sagen, was da der Unterschied ist? Vielleicht liegt die Problematik darin, dass die radiologischen Kriterien eines Progresses sehr schwer zu homogenisieren sind.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Ich nehme an, dass die unterschiedlichen Definitionen von Progress dazu geführt haben, dass diese unterschiedlichen Patientenpopulationen zusammenkamen. Das wird nichts mit den Modifikationen bei mRECIST zu tun haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Malack, bitte, dann Frau Müller und dann Herr Kulig.

**Frau Malack:** Sie hatten in Ihrem Eingangsstatement erwähnt, dass es jetzt Daten zum Gesamtüberleben gibt und sich da ein klarer Trend zeigt. Da stellt sich dann natürlich automatisch die Frage: Hat dieser Trend statistisch eine Signifikanz erreicht?

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Der Trend hat keine statistische Signifikanz erreicht, deshalb Trend. Man muss im Hinterkopf behalten, dass die Studie nicht für das Gesamtüberleben gepowert war; das war der sekundäre Endpunkt. Bemerkenswert ist, dass trotz der eingeschränkten Anzahl an Ereignissen dieser ausgeprägte Trend bereits in der Gesamtpopulation sichtbar wird und mit 5,5 bzw. knapp sechs Monaten eine Ausprägung erreicht hat, die in der onkologischen Studienlandschaft recht außergewöhnlich ist.



**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, dann Herr Kulig.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eigentlich zwei Fragen. Da jetzt eben schon die nachgereichten Daten zum Overall Survival thematisiert wurden, fange ich damit an. Ich habe dann aber auch noch eine Frage zu der von der EMA im Rahmen des Conditional Approvals geforderten Studie zur Dosis, also dazu, wie das geplant ist.

Erst einmal zu den nachgereichten Daten zum Overall Survival: Sie haben ja erfreulich früh die notwendige Anzahl der Events erreicht. Dies war erst für 2016 erwartet, wenn ich das richtig sehe.

(Zuruf)

– Erfreulich für die Auswertung. Entschuldigung. – Sie haben diese Daten als Anhang in der Stellungnahme direkt vorgelegt und haben ja in der finalen Auswertung sowohl für ECOG ab 1 als auch für die Subgruppe, die RET-Mutation-positiv ist, einen signifikanten Vorteil beim Overall Survival gezeigt. Dazu habe ich eine Frage. Als ich mir diese Tabelle angesehen habe, ist mir aufgefallen, dass das Baseline-Charakteristikum Allgemeinzustand, also ECOG, zwar im Placebo-Arm gut balanciert war, ungefähr 50 zu 50, aber im Verum-Arm deutlich mehr Patienten mit ECOG 0 waren, also im guten Allgemeinzustand. Es ist natürlich eine randomisierte Studie. Jetzt ist die Frage: Ist das eine zufällige Imbalance? Ich denke, es ist auf jeden Fall eine Imbalance.

Die zweite Frage ist: Könnte das möglicherweise Auswirkungen auf andere Endpunkte haben, wenn, wie auch immer, im Verum-Arm verhältnismäßig mehr Patienten im guten Allgemeinzustand waren? Ich nenne einmal die Zahlen: In der Kontrollgruppe waren es ungefähr 50 in jedem, und in der Verum-Gruppe waren es 123 mit ECOG 0 und 95 mit ECOG 2 oder größer.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** In der Tat gehen wir davon aus, dass es eine zufällige Imbalance innerhalb der Randomisierung ist, weil eben nicht nach ECOG-Status stratifiziert wurde. Denn wenn man stratifiziert, ist immer gewährleistet, dass auf jeden Fall eine Balance da ist. In diesem Fall ist es so, dass andere Stratifizierungsfaktoren in die Studie aufgenommen wurden; und man hat nur eine begrenzte Anzahl an Stratifizierungsfaktoren, die man in die Studie einbringen kann. Denn wenn man zu viele hat, hat man am Ende keine Randomisierung mehr. Daher muss man sich beschränken. Wir haben uns bei der Planung auf andere Stratifizierungsfaktoren beschränkt. Wir müssen davon ausgehen, dass es hier eine zufällige Imbalance ist.

Zur Frage, ob das Ganze auch einen Effekt auf andere Endpunkte hat. Gut, dafür haben wir die Subgruppenanalysen, wo wir gesehen haben: Wenn wir die ECOG  $\geq 1$  Verum und Placebo vergleichen, sehen wir bestimmte Effekte genauso bei ECOG 0. Ob es durch die Imbalance gewisse Verschiebungen gibt, kann man nachträglich natürlich schwer sagen, aber wir gehen davon aus, dass die Verschiebungen, wenn es sie gibt, relativ klein sind, sodass wir die Daten für verlässlich halten.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie wollten zu dem Teil noch ergänzen, und dann zweiter Teil Ihrer Frage, Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir würden das schon ernst nehmen. Wir sehen auch, dass diese Imbalancen da sind. Wir glauben, dass sie potenziell auch Einfluss auf die Subgruppenanalyse haben können. Die Patienten mit der RET-Mutation sind potenziell die mit dem aggressiveren Verlauf und potenziell mit schlechterem ECOG-Status. Diese Patienten bekommen jetzt den Überlebensvorteil. Das ist auch ein Grund, diese Subgruppenanalyse ein bisschen kritisch zu betrachten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung. – Frau Müller, zweiter Teil der Frage.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ja, vielen Dank. Das war genau das, was mich interessiert hat. – Die zweite Frage ist zu der von der EMA geforderten Studie. Es gibt ja gewisse Unsicherheiten, ob das die optimale Anfangsdosis ist. Sie hatten sich ja schon dazu geäußert. Diese Studie ist bereits im Studienregister registriert und, soweit man dem entnehmen kann und ich das richtig sehe, ist Overall Survival nicht als Endpunkt vorgesehen. Daher ist meine eine Frage: Warum nicht? Klar, das sind ja Patienten in einem relativ fortgeschrittenen Stadium. Wie man ja jetzt gesehen hat, ging es schneller als erwartet, dass man die ausreichende Anzahl an Events für eine Overall-Survival-Analyse hätte. Man kann sozusagen etwas über die Safety sagen, vielleicht über PFS, aber man weiß nicht, ob es gleich gut wirksam wäre. Warum berücksichtigen Sie diesen Endpunkt nicht, und wann sind aus Ihrer Sicht Ergebnisse zu erwarten?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Die Ergebnisse zu dieser Studie sind für März 2019 geplant. Es ist also ein sehr, sehr langer Zeitraum. Das hat auch damit zu tun, dass das MTC eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung ist, die, wie man sieht, relativ gut auf die medikamentöse Therapie anspricht. Das ist auch mit ein Grund, warum von der EMA keine OS-Daten gefordert werden. Es ist eine Nichtunterlegenheitsstudie, bei der man das PFS zwischen den Patienten, die mit 140 mg starten, und den Patienten, die mit 60 mg starten, vergleicht. Es ist geplant, 188 Patienten einzuschließen. Diese Studie dauert halt so lange. Um den Unterschied, der jetzt festgestellt werden konnte, signifikant mit Gesamtüberlebensdaten belegen zu können, bräuchte man eine sehr, sehr große Patientengruppe. Diese Studie ist einfach nicht durchführbar. Deswegen hat man sich mit der EMA geeinigt, eine realistisch durchführbare Studie zu machen, bei der man das PFS vergleicht. Wie man sieht, ist es bis 2019 ja immer noch ein ziemlich langer Zeitraum. Man muss ja auch erst einmal die Patienten finden, die sich in solch eine Studie einschließen lassen. Man möchte ja auch Ergebnisse haben und nicht einfach eine Studie machen, die zwar schön aussieht, aber bei der man nichts herausfindet.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich weiß, dass Overall Survival und PFS groß in der Diskussion sind, aber wir müssen kritisch sagen, dass das ursprünglich ganz saubere Design dieser Studie – kein Cross-Over, kein Switching vorgesehen – von der Zeit überholt worden ist. Die Mehrzahl der Patienten wird heute eine Sequenztherapie bekommen. Das heißt, wenn wir mit Cabozantinib anfangen und jemand rezidiert, dann wird Vandetanib dazu versucht werden.

Frau Haas hatte die Frage zu anderen Kinase-Inhibitoren gestellt. Die Publikation zeigt, dass einige vorher Sunitinib bekommen hatten. Das ist nicht zugelassen, off-Label, aber zumindest gibt es eine Diskussion. Umgekehrt wird es genauso sein. Das heißt, wir werden eine erhebliche Vermischung von Populationen haben. Deswegen glaube ich, dass die Wahrscheinlichkeit gering ist, dass es bei Overall Survival ein Ergebnis geben wird – außer wenn die Leute mit Cabozantinib schlecht Auto fahren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt haben wir Herrn Kulig und dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Kulig:** Ich habe mehrere Fragen. Ich darf aber zunächst eine Frage zu dem eben Gesagten anschließen. Mir ist noch nicht ganz klar: Ist in dieser jetzt geplanten Nichtunterlegenheitsstudie

Overall Survival, also Tod, gar nicht erfasst, oder geht es dann über Nebenwirkungen? Für mich war auch überhaupt nicht verständlich, warum das kein Endpunkt ist, gerade auch angesichts der langen Laufzeit der geplanten Studie.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Der Tod wird natürlich insofern mit erfasst, weil das progressionsfreie Überleben ermittelt wird. Da ist der Tod mit ein Endpunkt. Also, entweder die Progression oder der Tod.

**Herr Dr. Kulig:** Aber nicht als separater eigenständiger Endpunkt?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Nicht als separater, ja.

**Herr Dr. Kulig:** Dann meine weiteren Fragen. Ich habe eine übergeordnete Frage noch einmal zur Statistik; das bezieht sich jetzt auch auf die finale Analyse. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ja ausgeführt – das bezieht sich auf die Interimsanalyse –, dass Sie eine Adjustierung gemacht haben. Mir ist aber noch nicht – auch nicht in Ihren Stellungnahmen – klargeworden, welcher p-Level jetzt für die finale Analyse für das Overall Survival gilt. Das hat ja auch die FDA kritisch angemerkt. Das ist mir immer noch nicht verständlich.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Letztendlich ist der Endpunkt Overall Survival bzw. Gesamtüberleben ja ein sekundärer Endpunkt. Die ganze Stichprobenplanung rund um die Power-Analyse zur Planung dieser Studie basiert auf dem PFS. Das heißt, für das PFS und für die Interimsanalyse für das PFS wurde das Alpha entsprechend adjustiert. Für das Gesamtüberleben wird das Alpha nicht adjustiert, weil man bei der Interimsanalyse keinen formalen statistischen Test durchführt, sondern nur deskriptiv ein Konfidenzintervall darstellt. Das liegt daran, dass das ein sekundärer Endpunkt ist, dass rein formal statistisch keine Hypothese bewiesen wird, sondern eine Hypothese generiert wird. Die Studie wurde ja generell als Studie mit PFS als primärem Endpunkt geplant, weil man eben nicht davon ausgegangen ist, dass genug Events zum Gesamtüberleben auftreten, sodass man eine Signifikanz erreichen kann. Das sehen wir jetzt ja auch bei der finalen Analyse: Es sind relativ viele Events aufgetreten, es sind viele Patienten verstorben, allerdings weniger, als dass man eine Signifikanz hätte erreichen können.

**Herr Dr. Kulig:** Das Problem, dass die Studie nicht primär für Overall Survival gepowert ist, ist klar. Trotzdem haben Sie für die erste Interimsanalyse genau diese Interimsanalysen für die zwei sekundären Endpunkte für Overall Survival gemacht. Da ist auch ein adjustierter p-Wert genannt. Wenn Sie jetzt sagen, das wurde nicht gemacht, dann finde ich das etwas widersprüchlich. Für die erste Interimsanalyse ist das gemacht worden. Sie haben aber eben gesagt, das sei nur deskriptiv und nicht gemacht worden. Aber im Protokoll findet man das ja.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Das ist richtig; ich habe mich da missverständlich ausgedrückt. Die Adjustierung wurde schon gemacht, rein formal, damit man, falls im Gesamtüberleben wirklich ein überwältigender Effekt zu sehen gewesen wäre, man die Studie hätte stoppen können. Das ist mehr ein formaler Vorgang, als dass man erwartet hat, dass da wirklich etwas herauskommt.

**Herr Dr. Kulig:** Aber wenn Sie das formal berechnet haben, dann muss es auch einen p-Wert für die finale Analyse geben; der kommt bei einer formalen Berechnung dann auch heraus. Meine Nachfrage: Welcher p-Level-Wert hätte bei Ihrer formalen Analyse gegolten?

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Bei der formalen Analyse dann äquivalent das Gleiche wie auch beim PFS.

**Herr Dr. Kulig:** Meine beiden anderen Fragen beziehen sich auf die Subgruppen, die Herr Hecken eingangs schon angesprochen hatte. Zum einen zum ECOG-Status; den haben wir eben schon angesprochen. Ich habe zwar auch mal Medizin gemacht, bin aber schon lange nicht mehr klinisch tätig. Mich hat das Ergebnis eher überrascht, dass ein Überlebensvorteil in der Gruppe der Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand gezeigt werden konnte. Eine Rückfrage an Sie als Unternehmer, aber auch an die klinischen Experten: Ich würde denken, Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand sind eher progredient, haben später eher eine nachfolgende weitere Krebstherapie. Es ist ja schon angeklungen, dass im Alter wahrscheinlich eher eine Sequenztherapie stattfinden würde. In den Sensitivitätsanalysen zeigt sich aber gerade für die Population unter Cabozantinib, die eine nachfolgende Krebstherapie hat, ein signifikant schlechterer Überlebensvorteil. Können Sie dazu etwas sagen? Ich finde das eher ein bisschen widersprüchlich und unverständlich.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Wir haben natürlich auch überlegt, warum die Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand stärker profitiert haben. Es ist nicht ganz klar, weshalb das so ist. Wir haben eine Vermutung, die darauf hinausläuft, dass die Patienten, die einen schlechteren Allgemeinzustand hatten, also gerade die Placebo-Patienten, keine Möglichkeit mehr hatten, eine Folgetherapie zu erhalten, und deswegen relativ schnell verstarben, wohingegen die Patienten, die im Cabozantinib-Arm waren, von der Therapie profitiert haben. Dadurch war eine Signifikanz zu sehen. Das konnte man vielleicht bei den Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand nicht sehen, weil diese natürlich die Möglichkeit hatten, eine Folgetherapie zu erhalten.

Zum zweiten Punkt, dass die Patienten im Cabozantinib-Arm mit einer nachfolgenden Krebstherapie ein signifikant schlechteres Überleben haben. Das ist zum einen bei der finalen Analyse, die jetzt vorliegt, nicht ganz so ausgeprägt; ich bin mir aber noch nicht sicher, ob das signifikant ist. Das können wir gerne nachreichen. Ein weiterer Punkt ist – ich glaube, das kann Herr Schwenke besser erklären –, dass das keine präspezifizierte Subgruppe war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte. – Danach würde ich dann die Kliniker Herrn Wörmann und Herrn Raue fragen.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Dann springe ich noch einmal methodisch ein. Letztendlich ist ja die Frage: Kann man die Patienten wirklich miteinander vergleichen? Sind die Nachfolgetherapien zwischen dem Cabozantinib-Arm und dem Placebo-Arm so vergleichbar, dass am Ende kein Effekt auf Overall Survival oder auf das Gesamtüberleben zu sehen ist? – Hier gibt es immer wieder die Vermutung, dass man bei aktiv kontrollierten Studien, das heißt, wenn die Kontrolle eine aktive Substanz ist, eher davon ausgehen kann, dass die Folgetherapien sehr ähnlich sind, weil die Patienten ja auch bezüglich der Nebenwirkungen belastet sind, sodass sich dieser Effekt nicht auf die Folgetherapien weiterbildet. Bei Placebo ist es tendenziell eher so: Der Patient hat bis zur Progression – im Median vier Monate – erst einmal keine Behandlung bekommen, nämlich nur Placebo. Dann kann der Arzt eher mit einer aggressiveren Therapie reingehen, um diese vier Monate, die der Patient nicht behandelt wurde, wieder aufzuholen, um das salopp zu formulieren. Man kann zwangsläufig nicht davon ausgehen, dass die Nachfolgetherapien ähnlich sind, was aber im Endeffekt zu einer Verzerrung führt, aber zuungunsten von Cabozantinib.

**Herr Dr. Kulig:** Ich darf kurz einen Kommentar dazu machen. Dass sich der Effekt, wenn später eine aktive Therapie gemacht wird, natürlich im Vergleich zu Placebo verringert, also zuungunsten von

Cabozantinib, dass sich der Vorteil verringert – – aber dass sich der Effekt umkehrt, dass sich unter Cabozantinib sogar ein schlechterer Überlebensvorteil zeigt, dass dieser Effekt so stark ist, das fand ich schon überraschend. Das wollte ich nur noch einmal nachschieben. Das verringert sich nicht nur, sondern es kehrt sich um.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. – Herr Wörmann oder Herr Raue, können Sie dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Speziell zu diesem Punkt wird vielleicht Herr Raue etwas sagen. Ich kann zum Punkt ECOG etwas sagen, was den schlechten Allgemeinzustand, das schlechtere Ansprechen angeht. Ich denke, das sind Perspektiven aus der Zeit der Chemotherapie; da haben wir das sicher gesehen. Bei den Kinase-Inhibitoren sehen wir das nicht mehr so. Bei Crizotinib war das so: bei schlechtem Allgemeinzustand trotzdem ein sehr gutes Ansprechen. Bei Ruxolitinib – Jakavi® – bei Myelofibrose wurden die kranken Leute für die Therapie selektiert, und die sprechen trotzdem gut an. Ich glaube, da müssen wir bei den TKIs umdenken. Das ist, glaube ich, das Bild, das wir noch im Kopf haben. – Zum speziellen Punkt jetzt Herr Raue.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Dieses Patientenkollektiv ist unter dem gesamten Patientenkollektiv mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ja ein ganz kleines Kollektiv, das schon seit Jahren beobachtet wird. Die Entscheidung, ob jemand in Progress geht oder nicht, ist manchmal sehr schwierig. Die Patienten haben prinzipiell bis zu ihrem Ende einen relativ guten Allgemeinzustand, anders als bei anderen onkologischen Erkrankungen. Da kann natürlich die Entscheidung, wann man was einsetzt, schwierig sein.

Ich glaube, hier ist eher noch das Problem der Sub-Subgruppenanalyse. Die Gruppen werden ja immer kleiner. Das ist nicht das primäre Ziel gewesen. Unser Eindruck ist: Diese Substanz und Vandetanib sind die ersten Substanzen, die bei medullärem Schilddrüsenkarzinom helfen und wirksam sind. Ich sehe keinen direkten Unterschied zwischen diesen beiden. Ich habe den Eindruck, hier werden jetzt Sub-Subgruppen gemacht, was vielleicht besser oder nicht besser ist. Ich weiß nicht, ob das die Daten so hergeben. Der Eindruck ist: Es wirkt. Wir wissen eigentlich noch nicht ganz genau, wie es wirkt. Genau zu analysieren, ob es nun – das war eben schon angesprochen – das RET ist oder der Allgemeinzustand, möglicherweise der Progress der Metastasen, das Wachstum, das mit den RECIST-Kriterien vielleicht ganz gut erfasst wird, ist aus den Daten aus meiner Sicht nur vage, nur tendenziell möglich.

Zum Overall Survival: Man muss sicherlich lange warten, weil es ein hoch differenzierter Tumor ist, bis ein Teil der Patienten in einen Progress kommt. Das dauert Jahre. Die Patienten im Placebo-Arm, der dazu verglichen wird, sind Patienten, die anders behandelt werden. Die Frage ist, wie das ganze bewertet wird. Ich glaube, diese Unterschiede werden wir so nicht rauskriegen. Das ist ein vergeblicher Versuch.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Raue. – Herr Schwenke, Sie hatten noch eine Anmerkung. Dann Frau Bickel und Herr Mayer mit Fragen.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Ich will nur ganz kurz anmerken – mein Kollege war so nett, kurz nachzuschauen –: Bei der finalen Analyse sehen wir in der Tat bei den Patienten, die eine Nachfolgetherapie bekommen haben, eine Hazard Ratio von 0,93, also unterhalb von 1, schon tendenziell einen Trend zum Vorteil; der p-Wert ist 0,73. Das geht schon in die richtige Richtung. Man sieht im Prinzip genau das, was wir erwarten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, dann Herr Mayer.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage anknüpfend an das, was Sie gesagt haben, Herr Professor Raue – sie richtet sich vielleicht auch an Herrn Professor Wörmann –: Sie sprachen eben die sequenzielle Therapie an und sagten, dass Sie mit Cabozantinib und dann möglicherweise auch Vandetanib umsteigen würden. Gibt es denn klinische Erfahrungen, mit welchem Sie beginnen würden?

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Nachdem es keinen Hinweis gibt, dass das eine besser ist als das andere, weil es keinen Head-to-Head-Vergleich gibt und die Studien, wie wir gehört haben, nur schwer vergleichbar sind, ist es eigentlich, wie vielleicht schon angeklungen, eher das Nebenwirkungsprofil, ob ein Patient eher eine kardiale Problematik oder eher eine gastrointestinale Problematik hat. Eine Leitlinie oder irgendetwas anderes dafür gibt es im Augenblick nicht.

Unsere Erfahrung ist nur, dass, nachdem man mit dem einen begonnen hat, nach einer gewissen Zeit ein Teil der Patienten nicht mehr darauf anspricht. Dann geht man – da gibt es schon Erfahrungen – auf die andere Substanz über, und sie spricht auch an. Dass ein Patient auf die zweite Substanz schlechter anspricht als auf die primäre, glaube ich nicht. Die Substanzen sind durchaus in der sequenziellen Therapie sinnvoll einzusetzen. Nur: Die Kriterien sind weich bis keine.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, Sie hatten das hier eben schon inzident in ähnlicher Weise gesagt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Aber ich habe keinen Widerspruch, sondern genau dasselbe dazu: Wenn wir einen Patienten haben, der schon zu Durchfall neigt, würden wir nicht gerade mit Cabozantinib anfangen, dasselbe gilt für Vandetanib.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, ist Ihre Frage damit hinlänglich beantwortet? – Dann bitte Herr Mayer und dann Frau Grell.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Kollegen Raue. Sie hatten postuliert, man habe eine zweite wirksame Substanz, und die Subgruppenanalysen würden potenziell eher Probleme schaffen, weil man hier keine Power habe. Wenn ich aber die Nutzenbewertung genau lese, dann ergibt sich für mich, dass wir ganz ohne Subgruppenanalysen eigentlich auch keinen Endpunkt haben: Wir haben keinen Vorteil beim Overall Survival, wir haben beim Morbiditätsendpunkt eigentlich eine sehr inhomogene Gemengelage – manche Effekte sind pro, manche contra der Interventionssubstanz –, wir haben im Nebenwirkungsprofil einen bedeutenden Nachteil und auch bei der Lebensqualität eher, wenn überhaupt, einen Nachteil. Die Studie konnte also zumindest ohne Subgruppen überhaupt keinen Unterschied zu Placebo zeigen. Oder haben Sie klinisch da einen ganz anderen Eindruck, der dem widersprechen würde?

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Dem würde ich ganz klar widersprechen. Klinisch habe ich den Eindruck – wir haben früher klassische Chemotherapie gemacht und irgendwann aufgehört, weil das überhaupt nichts gebracht hat –, dass wir hier zum ersten Mal Substanzen haben, wo bei einem Großteil der Patienten, und zwar in relativ kurzer Zeit, der Nachweis geführt werden kann, dass radiologisch, morphologisch und auch biochemisch die Marker entsprechend runtergehen. Das wird natürlich durch die Nebenwirkungen mit erkaufte; die bekommt man dann durch Titrierung der Dosis weg. Dieser Rückgang der Morphologie hält sich häufig über Monate bis Jahre, bevor man dann die Entscheidung treffen muss: Nein, es wirkt jetzt nicht mehr; wir wechseln.

Ich habe in meiner Laufbahn um die 600 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom begleitet. Im Augenblick behandle ich so um die 200 Patienten; vielleicht zehn davon sind unter Tyrosinkinase. Sie sehen: Das ist wirklich das Ende der Erkrankung. Es wurde schon gesagt, dass die Patienten insgesamt eine gute Prognose haben, aber auch dann, wenn wir ihnen sagen müssen, dass das progredient ist, ist das noch lange nicht vergleichbar mit einem Pankreas- oder einem Magenkarzinom, das innerhalb von Wochen bis Monaten final kommt. Wir kämpfen da mit den Patienten über lange Zeit.

Sie sprachen die Placebo-Gruppe an. Sie müssen sich die Placebo-Gruppe einmal genau ansehen. Das ist keine Placebo-Gruppe. Die Gruppe dieser Patienten wird auch irgendwie therapiert, mit irgendetwas, wie gut auch immer das jetzt ist; oder es müssen Patienten aus ihr herausgenommen werden, wenn sie TKI genommen haben. Die schrumpfte also auch.

Was ich Ihnen damit sagen will: Das Krankheitsbild ist selten, die Therapie wird relativ selten angewendet. Worauf wollen wir noch warten? Wir kriegen diese Subgruppen nicht sauber hin. Es wird keine Placebo-Gruppen mehr geben. Man kann den Patienten nicht sagen: Sie kriegen nichts. – Das wird nicht funktionieren. Die Patienten werden da nicht mitmachen, weil die Wirkung schon dokumentiert ist. Das Ansprechen ist eindeutig.

**Herr Dr. Mayer:** Das war gerade eher eine Nachfrage, ich habe noch zwei eigenständige Fragen. – Eine Frage habe ich zur Dosisreduktion. Etwas mehr als ein Viertel der Patienten hatte keine Dosisreduktion. Es gibt da jetzt wieder eine der viel gelittenen Subgruppen, in der sich ein deutlicher Überlebensnachteil für die Patienten zeigt, die nicht die Dosis reduziert haben. Jetzt stellt sich mir die Frage: Wenn diese Patienten nicht die Dosis reduziert haben, dann haben sich bei ihnen wohl auch nicht so gravierende Nebenwirkungen gezeigt, sonst hätten sie ja wie die anderen die Dosis reduziert. Wie kann man sich erklären, dass hier sozusagen die Wirksamkeit scheinbar schlechter gegen Placebo ist, obwohl die Nebenwirkungen in dem Moment eigentlich tolerierbar waren?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Die Antwort ist eigentlich ziemlich klar. Die Patienten, die nicht auf diese Therapie angesprochen haben und sehr schnell verstarben, haben einfach keine Zeit gehabt, erst Nebenwirkungen zu bekommen. Das heißt, bevor diese Patienten überhaupt Nebenwirkungen bekommen haben, sind sie letztendlich verstorben. Diese Patienten sind also nur mit 140 mg behandelt worden. Deswegen hat man bei den Patienten, die final 140 mg haben, weniger Nebenwirkungen und auch nur einen sehr kurzen Behandlungszeitraum.

**Herr Dr. Mayer:** Vielen Dank. – Zweite Frage. Ich habe bei den Baseline Characteristics gelesen, dass die Jahre der Metastasierung festgehalten sind. Haben Sie da eine differenziertere Analyse für die Zeitdauer seit Metastasierung – ich sage jetzt einmal: größer oder kleiner zwei Jahre – gemacht? Denn wenn ich mir die Ausgangslage anschau, dann sieht man, dass wir im Median zwar vergleichbare Daten haben – in der Placebo-Gruppe nur leicht verlängerter Metastasierungszeitraum –, aber im Mittelwert jedoch eine um ein Jahr längere Metastasierungszeit im Placebo-Arm. Wie Sie eingangs gesagt haben: Nach Metastasierung ist die Krankheit ja doch sehr rasch fortschreitend. Das heißt, dann würde dieses eine Jahr Unterschied, im Mittel sozusagen schlechter bei Placebo, potenziell hoch verzerrende Ergebnisse liefern können, wenn nicht sichergestellt ist, dass die Patienten nicht irgendwie doch vergleichbar waren in den beiden Armen.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Darauf darf ich direkt antworten. Diese zwei Jahre, egal wie – – Patienten mit langsam wachsendem metastasierendem medullärem Schilddrüsenkarzinom leben Jahrzehnte. Ich habe Patienten mit Lebermetastasen und Lungenmetastasen – langsam wachsend – seit 15 Jahren mit guter Lebensqualität. Das ist eigentlich typisch für dieses Karzinom. Dann passiert

irgendetwas, entweder dass die Metastase an ungünstiger Stelle liegt – Luftröhre, Speiseröhre oder so etwas –, dass man dann die Indikation sieht, dass jetzt etwas gemacht werden muss, oder dass doch das Wachstum aus einer Phase des langsamen Metastasiertseins schneller wird, aus welchen Gründen auch immer, vielleicht weil eine RET-Mutation auftritt. Sie können das also nicht so sagen. Zwei Jahre sind eigentlich ein relativ geringer Zeitraum für dieses Karzinom im Stadium der Metastasierung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Trilling.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Ich würde gerne meinerseits noch eine Aussage zu dem Statement treffen, dass nämlich für die Studie eigentlich kein Endpunkt da sei. Ich glaube, wir haben hier eine Studie, die höchster Evidenz genügt. Die Tatsache, dass das PFS innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, akzeptieren wir, allerdings würde ich das Ganze nur ungern komplett wegwischen wollen; denn hier ist in der Gesamtpopulation zumindest ein Morbiditätskriterium, das wir anlegen können.

Der zweite, vielleicht wichtigere Punkt in diesem Kreis ist der, dass wir diesen ausgeprägten Trend im Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation haben. Auch das ist zwar statistisch noch nicht signifikant – zugegeben –, was aber durch die nicht gepowerte Größe dieser Gruppe bedingt ist. Letztlich haben einfach zu wenige Ereignisse im Studienzeitraum stattgefunden. Ich denke, wir haben hier ein sehr deutliches Ergebnis in einer qualitativ sehr hochwertigen Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Klarstellung aus Ihrer Sicht. – Frau Grell und dann Frau Müller.

**Frau Dr. Grell:** Ich wollte anschließen an das, was Herr Professor Raue gesagt hat. Wir haben hier eine Gruppe von Patienten, die zum Teil einen sehr guten Allgemeinzustand haben, die wenig Symptomatik haben, die lange leben. Dann haben wir welche, die plötzlich rasch progredient werden.

Zu Ihrer Anmerkung zum PFS: Mich hat doch sehr erschrocken, dass Patient-reported Outcome signifikant schlechter war, so wie es im EPAR steht. Das lässt natürlich massiv Zweifel an PFS aufkommen, daran, was wir eigentlich messen: Messen wir Morphe und Marker, oder messen wir eigentlich Beschwerden des Patienten? – Ich würde Sie bitten, dazu Stellung zu nehmen.

Unabhängig davon finde ich es toll, dass Sie das überhaupt gemacht haben. Das muss ich auch noch einmal sagen.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Der Grund, warum die Daten, also diese MDASI-Fragebogendaten, am Anfang abgenommen haben, hat natürlich damit zu tun, dass die Patienten aufgrund des Therapiekonzeptes am Anfang eine sehr hohe Dosis erhalten haben. Aufgrund der Nebenwirkungen, die dann auftreten, auch der Schwere der Nebenwirkungen, wird dann patientenindividuell heruntertitriert, um die optimale Erhaltungsdosis zu bekommen. Das bedeutet natürlich, dass man, wenn man am Anfang diesen Fragebogen durchführt, die ganzen Nebenwirkungen sieht, die die Patienten haben. Dann, wenn die Patienten optimal eingestellt wurden, kann man das nicht mehr vergleichen bzw. dann wird das mit diesem Fragebogen nicht mehr adäquat abgebildet. Denn die Patienten, gegen die das verglichen wird, die Placebo-Patienten, sind zu dem Zeitpunkt meistens schon aus der Studie ausgeschieden; denn sie hatten im Median nach vier Monaten einen Progress. Deswegen ist es halt sehr schwer, das mit diesen Methoden richtig abzubilden.

Was man allerdings sehen kann, ist, dass weniger als 2 Prozent der Patienten aufgrund der Nebenwirkungen, die am häufigsten auftreten und die auch am häufigsten zu einer Dosisreduktion geführt



haben, die Studie abgebrochen haben. Insgesamt haben ungefähr 16 Prozent im Cabozantinib-Arm und 8 Prozent im Placebo-Arm die Studie abgebrochen. Das ist durchaus ein Bereich, der auch von anderen onkologischen Präparaten bekannt ist. Man sieht also: Am Anfang treten mehr unerwünschte Ereignisse auf, man kann sie durch Dosisreduktion in den Griff bekommen und den Patienten deswegen auch eine lange anhaltende Therapie zugutekommen lassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, Sie sahen bei der Antwort nicht glücklich aus. Bitte schön.

**Frau Dr. Grell:** Ich glaube, da ist ein Missverständnis. Ich rede nicht über Nebenwirkungen, sondern ich rede über Patient-reported Outcomes. Das ist etwas völlig anderes. Wenn ich die in Ihrer Antwort vorgenommene Vermengung höre, glaube ich, wir reden aneinander vorbei.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Diese Patient-reported Outcomes hängen ja auch durchaus mit dem Auftreten der Nebenwirkungen zusammen.

(Widerspruch von Frau Dr. Grell)

– Zum Teil schon. Also, wenn ein Patient zum Beispiel von Durchfall berichtet, wird das ja als unerwünschtes Ereignis geführt, aber auch als Patient-reported Outcome. Genauso sind zum Beispiel Luftnot oder Kurzatmigkeit bei beiden berichtet worden.

**Frau Dr. Grell:** Aber nicht alles ist über Nebenwirkungen nachweisbar. Und dem Patienten ist es egal, ob er von seinem Schilddrüsenkarzinom Durchfall hat oder von seiner Tablette. Vielleicht hatte er vorher auch gar keinen Durchfall, sondern hat es jetzt sozusagen darüber erst bekommen. Das ist ja hier die Frage. Wenn wir eine gute Lebensqualität haben – wir haben einen Langleber und haben wenig Symptomatik – und dann plötzlich ein signifikant schlechteres Ergebnis bekommen, finde ich das schon beunruhigend.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Vielleicht kann ich da ein bisschen zur Erhellung beitragen. Letztendlich geht es ja darum, dass im Erstzeitrahmen, das heißt zur Initialdosis und kurz danach, also innerhalb der ersten acht Wochen, die Nebenwirkungen auftreten, die dann dazu führen, dass man die Dosis reduziert. Das hat einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität. Die Lebensqualität sinkt erst einmal, ganz einfach dadurch, dass diese ganzen Nebenwirkungen auftreten, die sowohl als Nebenwirkungen als auch innerhalb des MDASI berichtet werden. Das heißt, wir haben hier in der Tat eine gewisse Vermengung, die aber therapiebedingt, konzeptbedingt so auftritt. Diese Effekte sind dann ja auch im Nachhinein nicht mehr zu sehen. In späteren Verläufen, also im späteren Stadium, wenn man sich nur den Cabozantinib-Arm anschaut, hält sich dann auch die Lebensqualität. Man hat da keine weitere Reduktion der Lebensqualität mehr, sondern es bleibt auf einem Niveau. Man kann da sehr schön sehen, dass die Dosisreduktion bei den Patienten, bei denen man die Dosis reduzieren konnte, auch den entsprechenden guten Effekt zeigt, sowohl was die Nebenwirkungen oder die unerwünschten Ereignisse als auch was die Lebensqualität oder die Patient-reported Outcomes, muss man ja sagen, angeht; deshalb Morbidität und Lebensqualität.

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

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich fand die Anmerkung von Frau Grell etwas selektiv, denn in der Nutzenbewertung des G-BA stehen, was die PROs anbetrifft, sowohl signifikant negative, aber auch signifikant positive Ergebnisse. Das sollte man, glaube ich, noch einmal zur Diskussion stellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Raue noch einmal dazu und dann Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Die Lebensqualität spielt natürlich mit eine Rolle zur Indikation. Wir behandeln keinen Patienten, dem es gut geht, der sagt: Warum soll ich das überhaupt nehmen, mir geht es ja gut? – Wir reden hier über Patienten, denen es zunehmend schlechter geht und die natürlich auch bereit sind, gewisse Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Es ist ja auch Gegenstand des Aufklärungsgespräches, welche Nebenwirkungen kommen usw. und was wir dagegen machen können. So ist es dann auch in den meisten Fällen. Die Patienten fangen mit einer Dosis an, diese wird an die Nebenwirkungen angepasst, häufig wird die Dosis reduziert. Manche fangen deshalb auch schon mit einer niedrigeren Dosis an. Das Befinden ist anfänglich sicherlich schlechter, dies nivelliert sich dann aber auch.

Sie müssen auch den psychologischen Effekt berücksichtigen, wenn der Patient auf dem Röntgenbild sieht, dass das Ding kleiner wird. Er nimmt dann auch Nebenwirkungen in Kauf. Das heißt, es ist immer eine Interaktion aus Wirkungen, daraus, was der Patient will und was wir erreichen wollen. Diese Diskussion findet permanent statt. Insofern müssen Sie auch dieses psychologische Moment berücksichtigen. Wir behandeln ja nicht gegen den Willen des Patienten oder machen ihm irgendwelche Nebenwirkungen, sondern das ist ein Gespräch. Die Akzeptanz muss natürlich da sein. Wenn der Patient nicht mehr will, dann hören wir auf. Das ist doch selbstverständlich. – Oder habe auch ich Sie da falsch verstanden?

**Frau Dr. Grell:** Da haben Sie mich komplett falsch verstanden.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Okay. Das tut mir leid.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachdem wir jetzt wechselseitige Entschuldigungen und Missverständnisse zur Kenntnis genommen haben, geben wir das Wort an Frau Müller und dann an Herrn Mayer.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch einen Punkt. Ich weiß, Sie haben jetzt hauptsächlich von dem positiven Trend im Overall Survival für die Gesamtgruppe gesprochen; Sie haben aber auch einen beträchtlichen Zusatznutzen für Subgruppen reklamiert. Jetzt ist meine Frage: Bevor man darüber diskutiert, ob das medizinisch sinnvoll ist, ob RET-positive Patienten, die eine besonders schlechte Prognose haben usw., eine Population sind, muss man erst einmal wissen, ob die beiden Gruppen überhaupt sauber definiert sind: Ist das trennscharf? Diese Frage stellt sich, weil ja auch gefragt wurde: Ist die Bestimmung des RET-Mutationsstatus für diese metastasierte Situation zuverlässig?

An die medizinischen Experten richte ich die Frage: Welche Rolle spielt es? Hier wurde hauptsächlich Material aus dem Primärtumor verwendet, und da gibt es teilweise erhebliche Diskrepanzen – Sie, Herr Professor Raue, erwähnten das ja auch gerade –, wenn eine RET-Mutation auftritt. Was hat das für Auswirkungen? Inwiefern kann man davon ausgehen, dass das überhaupt eine zuverlässige Abgrenzung dieser beiden Subgruppen ist?

Dies sollten wir wissen, bevor wir darüber diskutieren, ob es medizinisch Sinn macht, die zu berücksichtigen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Zuerst für den pU Herr Potthoff und dann Herr Professor Wörmann und Herr Professor Raue.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** An der Art und Weise, wie der RET-Mutationsstatus während der Studie bestimmt wurde, kann man sehr schön sehen, dass das eigentlich ein explorativer Endpunkt war. Die Tumorproben, die für die Bestimmung verlangt wurden, waren

einmal archiviertes Material oder, wenn vorhanden, auch eine frische Gewebeprobe. Es war nicht zwingend notwendig, den Patienten frisch zu biopsieren; das werden Ihnen die Ärzte noch genau erklären. Auf jeden Fall hatte man aufgrund dieser Tatsache auch sehr viele archivierte Tumorproben, bei denen der RET-Status nicht genau bestimmt werden konnte. Dadurch gibt es einen relativ großen Anteil an Patienten, die einen unbekanntem RET-Status haben. Wenn Sie fragen, ob man die in dieser Studie klar trennen kann, muss ich sagen: So, wie das durchgeführt wurde, kann man es nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Das war nicht ganz genau meine Frage. – RET-Status unbekannt oder negativ ist ja eine Gruppe. Sie sagen jetzt, dass möglicherweise ein relativ hoher Anteil von Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus darin sein könnte, weil das Material nicht mehr ausreichend war, um diese Bestimmung durchzuführen. Das kann sein, wobei man sich dann wundert, warum es so einen Unterschied durch diese Subgruppe gibt. Das verstehe ich nicht so ganz.

Meine Frage war eher: Macht es auch einen Unterschied? Sie haben ja oft das Tumormaterial des Primärtumors verwendet. Gibt es irgendeinen Einfluss? Der Mutationsstatus in den Metastasen kann ja wohl davon abweichen. Zumindest weist die EMA darauf hin. Was hat das für eine Relevanz? Wir sind ja hier in einer metastasierten Situation.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Es gibt einen Unterschied, ob man das beim Primärtumor oder der Metastase untersucht. Das konnte man auch in den Daten sehen. Aber ich denke, dass die Experten besser darauf antworten können als ich.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Ich kann vielleicht direkt darauf antworten. Wir haben so etwas schon einmal vor 15 Jahren an Primärtumor, Lymphknotenmetastase und Fernmetastase untersucht. Da ist ein Unterschied. Beim Primärtumor ist es seltener, bei der Lymphknotenmetastase etwas häufiger, und fast alle Fernmetastasen haben scheinbar diese RET-Mutation, sodass man annehmen kann, dass der RET-Status Ausdruck der schlechten Prognose, der Metastasierung ist. Es ist sicherlich nicht so, dass das medulläre Schilddrüsenkarzinom die somatische RET-Mutation unbedingt braucht. Wir kennen eine Reihe von kleinen Tumoren, wo das nicht nachweisbar ist. Trotzdem haben wir natürlich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Wir haben das immer nur als prognostisch schlechten Faktor interpretiert. Jetzt, weil die Tyrosinkinase gerade gegen RET geht, halte ich das für einen Zufall. Das heißt, wir selektionieren über dieses RET möglicherweise prognostisch schlechte Patienten, und diese sprechen möglicherweise ganz gut darauf an. Aber die anderen sprechen ja auch darauf an. Also RET ist sicherlich ein Faktor, aber ob es der entscheidende oder der wichtigste ist, das wissen die Götter.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Darf ich das auch als Antwort auf die von Frau Müller eingangs gestellt Frage auffassen, ob die Subgruppenbildung insgesamt sinnvoll ist? Denn Sie hatten in einem vorherigen Wortbeitrag ja gesagt, Herr Professor Raue, Sie hätten das Gefühl, dass hier künstlich irgendwelche Abgrenzungen getroffen würden.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Ja, genau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Faktum wäre: Es wirkt. Und alles andere wäre dann, sage ich einmal, von Gott gegeben oder was auch immer.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Was auch immer. – Ja, das ist ein gewisser Hinweis. Rein methodisch war es immer so: Die Tumore sind heterogen. Sie können also in demselben Tumor auch RET-Negatives finden. So ist immer die Frage: Was für einen Teil habe ich gerade untersucht? Wie ist es methodisch gemacht worden? Wenn ich drei unterschiedliche Proben nehme und analysiere, was passiert, wenn zwei Proben positiv und eine negativ sind oder alle negativ sind oder wie auch immer? Diese Kombination können Sie sich jetzt ausdenken. Also, es ist ein methodisches Problem. Es ist sicherlich ein prognostischer Faktor, aber ob er diese entscheidende Bedeutung hat außer der Tatsache, dass das Patienten sind, die eine schlechtere Prognose haben, und vielleicht eben auch die Patienten sind, die eher in das progrediente Stadium übergehen, wissen wir nicht hundertprozentig. Das wird nur vermutet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, dann Herr Trilling und Herr Potthoff.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt ist: Cabozantinib ist kein selektiver RET-Inhibitor. Es ist ein Multi-Kinase-Inhibitor. Und die Nebenwirkungen, die wir sehen, scheinen Substanzklasseneffekte zu sein, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom. Das passt zu den Multi-Kinase-Inhibitoren. Insofern dürfen wir RET nicht allein ins Zentrum stellen. Wir tun das, weil RET bei den familiären medullären Schilddrüsenkarzinomen so wichtig ist. Der klinische Punkt ist in den letzten Monaten ein ganz anderer gewesen. Wir haben uns die Daten deswegen so intensiv für Empfehlungen angeguckt, weil sich die Frage stellte, ob wir die nicht Mutierten mit dem Präparat nicht behandeln sollten. Das tun wir trotzdem, weil sie ganz klar ansprechen. Deswegen sind wir so kritisch mit diesen Subgruppenanalysen. Wir würden einem Patienten, der im Primärtumor die Mutation nicht hat, das nicht vorenthalten; denn alle Kliniker sehen, dass die Patienten trotzdem ansprechen.

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

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Der Grund, warum wir diese Subgruppen gebildet haben, ist einfach der, dass wir den methodischen Vorgehensweisen des G-BA formal Genüge leisten wollten, indem wir alle Subgruppen, die in dem Zulassungsprozess gebildet wurden, ganz transparent abbilden. Wir haben das dann natürlich auf dieser Subgruppenebene so klassifiziert, um zu zeigen, was für einen Zusatznutzen das haben sollte, aber den Zusatznutzen wollen wir für die Gesamtpopulation haben, nicht nur für irgendwelche Subgruppen.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe nur ganz kurz eine Nachfrage an Herrn Professor Raue bezüglich der Diskussion vorhin mit Frau Dr. Grell. Sie sagen ja, Sie würden in jedem Fall Patienten, die symptomatisch sind, die mit Leidensdruck zu Ihnen kommen, einschließen, weil die Erkrankung ja sonst sehr asymptomatisch oder langsam fortschreitet. Dies ist ja letztendlich ein deutlicher Unterschied zum Studiendesign. Hier wurden Patienten eingeschlossen, die einen radiologischen Progress hatten. Wir wissen nichts über die Symptomatik zum Zeitpunkt des Studienbeginns. War es dann überhaupt sehr glücklich, das so zu machen, wenn die Realität oder die Klinik eher sagen: „Eigentlich macht es erst Sinn, wenn wir wissen, wann die Symptome kommen“, und wenn dort gewartet wird, bis die Symptome kommen, weil die Nebenwirkungen der Therapie doch sehr hoch sind? Hier ist man das ja ganz anders angegangen.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Das Problem ist natürlich aus Sicht des Patienten: Er hat wachsende Tumoren und wird zunehmend unsicherer, was überhaupt Sache ist. Ich will die psychische Komponente hier jetzt gar nicht weiter vertiefen, aber eine Firma muss natürlich messen können. Sie

kann jetzt nicht die Depression des Patienten als Indikation zur Therapie nehmen, sondern es ist unsere Aufgabe, den Zeitpunkt zu wählen. Dazu gehören natürlich auch die ganze Tumorlast, das Wachstum des Tumors und die Verfassung des Patienten. Auch der Therapiewunsch ist ganz wichtig. Wenn diese Sachen so zusammenkommen, kommt man genau auf den Punkt. Dann ist die Indikation zur Therapie aus rein klinischer Sicht gegeben. Die Studiensituation ist sicherlich etwas anderes. Ob das da in diesen Phasen so passiert ist, weiß ich nicht. Auch wir haben Patienten in diese Studie eingeschlossen, meistens aber genau unter diesem Gesichtspunkt: Die Patienten wollen es. Sie fahren auch überall hin in diese Zentren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frage beantwortet, Herr Mayer? – Ich sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, kurz die wesentlichen Ergebnisse aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Ich würde sagen, wir fangen mit Herrn Trilling an. Dann würde ich die Kliniker und die Verbände, vfa, BPI, vielleicht auch medac, wenn sie wollen, bitten, noch zwei, drei Sätze zu sagen, und dann können wir die Anhörung beenden. – Bitte schön, Herr Trilling.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Wir halten Cabozantinib im Versorgungskontext für eine ausgesprochen wichtige neue Therapieoption. Dieses zugelassene Präparat beim medullären Schilddrüsenkarzinom bietet jetzt erstmals die Möglichkeit, auch Patienten, die bereits mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren austherapiert sind, weiter zu therapieren bzw. auch eine effektive First-Line-Therapie zu starten. Aufgrund der EXAM-Studie, die aus unserer Sicht sehr überzeugende Ergebnisse sowohl beim PFS wie auch beim Gesamtüberleben als ausgeprägten Trend gezeigt hat, und den gut zu managenden Nebenwirkungen halten wir hier einen zumindest geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation für absolut gegeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Aus klinischer Sicht noch Anmerkungen? – Nein. Ich sage jetzt einmal untechnisch: Der Drops ist gelutscht. Wir haben alles erörtert. BPI, vfa, medac? – Niemand mehr.

Dann ganz herzlichen Dank für die aus meiner Sicht sehr konstruktive und zielführende Anhörung. Sie waren jetzt, zumindest teilweise, zum ersten Mal hier. Wir werden uns in Zukunft sicherlich häufiger sehen. Sie haben gemerkt, dass es gar nicht so schlimm ist, hier an einer Anhörung teilzunehmen. Danke, dass Sie da waren. Ich sage: bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11.23 Uhr