

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Regorafenib (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2015
von 16.39 Uhr bis 17.19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Strauss

Herr Tamoschus

Frau Dräxler

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Frau Dr. Rahman

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

Frau Orben

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16.39 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir können in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel fortfahren. Ich rufe Punkt 4.1.7 auf: mündliche Anhörung im Rahmen des Verfahrens der Frühen Nutzenbewertung von Regorafenib zu dem neuen Anwendungsgebiet der Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Verfahren ein nicht vollständiges Dossier eingereicht. Konkret fehlt das Modul 4. Uns umtreibt die Frage, wieso dem so ist. Vielleicht kann man da im Verlaufe des heutigen Tages noch die eine oder andere Erhellung bekommen.

Wir werden uns heute zum einen mit der Frage beschäftigen müssen, wie hier die Patientenzahlen anzusetzen sind, zum anderen eher hypothetisch mit der Fragestellung: Wäre eine Nutzenbewertung rein theoretisch – ich sage bewusst: rein theoretisch – ohne das Modul 4 möglich? Sind aus anderen Faktoren hinreichende Parameter, hinreichende Evidenzen ableitbar, die eine Nutzenbewertung ermöglichen? – In der heutigen Anhörung muss aus meiner Sicht auch die Fragestellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erörtert werden, weil hierauf eingegangen worden ist. Wir sollten uns mit der Fragestellung beschäftigen, wie die DGHO den Stellenwert einer Retherapie mit Imatinib im Anwendungsgebiet von Regorafenib beurteilt. Das ist eine Frage, die von Interesse ist.

Ich will zunächst der guten Ordnung halber feststellen, wer anwesend ist. Zum einen ist Herr Dr. Strauss von Bayer hier, dann Herr Tamoschus von Bayer und Frau Dräxler von Bayer. Herr Wörmann und Herr Dr. Erdmann sind auch wieder da, Frau Dr. Rahman ist auch da, Frau Orben und Herr Rasch sind als treue Gäste und ständige Teilnehmer an unseren Veranstaltungen auch immer noch da.

Mein Vorschlag: kurzer einleitender Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers und dann Fragestellungen.

Wieder der obligatorische Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte den Namen nennen und das Mikrofon benutzen, damit wir am Ende alles, was wir heute Nachmittag hier besprechen und diskutieren, im Stenografischen Wortprotokoll nachlesen können.

Wer fängt an? – Herr Tamoschus sieht schon so unternehmungslustig aus. Bitte schön.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Herzlichen Dank für die kurze Einleitung, Herr Hecken. Sie haben ein paar zentrale Punkte schon genannt, die Sie gerne besprechen würden. Ich glaube, das sind auch die Dinge, die wir gerne hier mit Ihnen diskutieren möchten. Ich werde in dieser kurzen Einleitung – ich versuche, das Ganze wirklich relativ kurz zu halten – insbesondere auf zwei zentrale Punkte eingehen, die aus unserer Sicht wichtig sind: zum einen auf das Thema zweckmäßige Vergleichstherapie, das Sie bereits nannten, zum anderen auf das Thema der Patientenzahlen.

Vorab von meiner Seite eine kurze Vorstellung des Teams. Wir sind heute in einer etwas neuen Konstellation angereist. Links neben mir sitzt Frau Dräxler. Sie ist im Bereich der Gesundheitsökonomie für die Onkologie zuständig. Dr. Philipp Strauss zu meiner Rechten ist bei der Bayer Vital GmbH im Bereich der Medizin ebenfalls für die Onkologie zuständig, dort Projektleiter und eben auch maßgeblich für das Produkt Stivarga® mit dem Wirkstoff Regorafenib zuständig.

Der erste Punkt, auf den ich kurz Bezug nehmen möchte, ist das Thema zVT. Wir haben das bereits in unserer Stellungnahme erörtert; daher halte ich es jetzt relativ kurz. Aus unserer Sicht ist die zVT für einen Großteil des vorliegenden Patientenkollektivs die Retherapie mit Imatinib, und zwar aus unserer Sicht für mehr als 90 Prozent der Patienten. Das Ganze lässt sich relativ einfach herleiten; denn

man kann aus diversen Publikationen ersehen, dass circa 5 bis 7 Prozent der Patienten in der Erstlinientherapie mit Imatinib eine dauerhafte Unverträglichkeit erleiden, also der Rest der Patienten oder dieses Patientenkollektivs im späteren Stadium, wenn es zu einer möglichen Regorafenib-Behandlung kommt, nach wie vor für eine Retherapie mit Imatinib infrage kommen würde.

Wie kommen wir jetzt darauf? Wie leiten wir her, dass eine Retherapie mit Imatinib die adäquate zVT ist? – Das möchte ich kurz erörtern. Und zwar geht es bei der Bestimmung der zVT neben dem klinischen Alltag primär – das leitet sich natürlich aus der Verfahrensordnung ab – um die klinische Evidenz im Rahmen von Phase-III-Studien, sprich: Was liegt an internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin vor? Was für Endpunktstudien liegen vor? – Da ist es nun einmal so, dass mittlerweile, und zwar schon seit etwas längerer Zeit, seit 2013, zum einen die RIGHT-Studie von Kang et al., zum anderen die BFR14-Studie – insbesondere ist hier aber die RIGHT-Studie zu nennen – als Phase-III-Studien zur Retherapie mit Imatinib bei einem von der Indikation her nahezu identischen Patientenkollektiv wie dem bei Regorafenib vorliegen, die ganz klar die Wirksamkeit dieser Retherapie belegen. Das Ganze ist auch in die maßgeblichen Leitlinien, beispielsweise die ESMO-Guidelines, eingegangen.

Was wir letztendlich vermisst haben, insbesondere bei der Herleitung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, ist zum einen die Suche nach Primärstudien. Zum anderen wurde das Ganze zu einem Zeitpunkt durchgeführt – im Juli 2014 –, zu dem, was die Leitlinien angeht, beispielsweise die aktuellste ESMO-Guideline, in der die Retherapie mit einer hohen Evidenzstufe entsprechend verankert ist, noch nicht mit einfließen konnte, da sie erst im September veröffentlicht wurde. Weil keine Primärstudienstudie stattgefunden hatte, war es natürlich auch noch nicht in dieser Leitlinie abgebildet. Das ist etwas, was wir hier bei der Herleitung des G-BA vermisst haben. Insofern sagen wir ganz klar: Wir sehen nach wie vor als zVT für den Großteil der Patienten die Retherapie mit Imatinib. Das können wir sicherlich gleich noch diskutieren.

Zum Thema Patientenzahlen. Ich glaube, es ist hier kein großer Streitpunkt, dass es eine sehr seltene Erkrankung ist. Im Endeffekt geht es bei diesem Thema auch darum, das Ganze theoretisch, formell mithilfe der Prävalenzzahlen herzuleiten. Ich glaube, in der Behandlungsrealität ist es tatsächlich so, dass man in den relativ wenigen, überschaubaren Zentren hier in Deutschland eine ganz gute Abschätzung treffen kann, wie viele Patienten tatsächlich behandelt werden; mit Regorafenib dürften circa 100 Patienten im Jahr behandelt werden. Nichtsdestotrotz geht es ganz klar um eine formelle Herleitung, und da können wir dem G-BA bei der Herleitung der Inzidenzzahlen zunächst durchaus folgen: etwa 132 bis 425 Patienten.

Ich glaube, es herrscht auch Einigkeit über die relativ schlechte oder sehr heterogene Datenlage bei den Zahlen zur Prävalenz. Dennoch müssen wir ganz klar sagen: Eine Berechnung der Prävalenz quasi auf Basis einer Extrapolation der prozentualen Inzidenzwerte auf die Gesamtprävalenz, unabhängig vom Therapiestadium, führt in unseren Augen zu einer Ungenauigkeit oder letztendlich zu einer Überschätzung der Zahlen. Denn wir müssen definitiv die Überlebenszeit im Endstadium von GIST, hier entsprechend im metastasierten Stadium, betrachten, und sie ist natürlich deutlich kürzer als die Gesamtüberlebenszeit.

Um dem Anspruch gerecht zu werden, Prävalenzzahlen adäquat herzuleiten – das hatten wir in unserem Modul 3 damals noch nicht gemacht –, haben wir eine Methode von Freeman und Hutchison genutzt, die bereits in anderen Verfahren, zum Beispiel beim mKRK, akzeptiert wurde und auch vom G-BA anerkannt wurde: Wir legen der Berechnung das entsprechende mediane Gesamtüberleben in dem Stadium, also im metastasierten, nicht resezierbaren Erkrankungsstadium, zugrunde; es dauert beispielsweise laut CHMP Assessment Report etwa zwölf Monate. Wir haben hier für die Berechnung

einer Ober- und einer Untergrenze einmal ein bis zwei Jahre angelegt. Jetzt ist es natürlich schwierig, hier so eine Rechnung irgendwie verbal vorzuturnen. Das möchte ich auch gar nicht im Detail machen. Wir kommen mit dieser Rechnung, die wir auch in der Stellungnahme dargelegt haben, letztendlich auf eine Obergrenze von 850 Patienten und eine Untergrenze von 132 Patienten. Wenn man hier noch den prozentualen Anteil gesetzlich versicherter Patienten von circa 85,1 Prozent mit zugrunde legt, dann ergibt sich ein Mittelwert für die Prävalenz von 418 Patienten. Das ist unseres Erachtens eine mögliche, gängige, auch bereits akzeptierte Methode, um hier tatsächlich zu einer einigermaßen adäquaten Zahl zu kommen, obwohl wirklich sehr schlechte Daten zur Prävalenz vorliegen. Ich denke, das können wir heute auch noch mal diskutieren.

Gerne übergebe ich wieder an Sie, Herr Hecken. Wir sind, wie gesagt, gerne bereit, neben diesen zwei zentralen Punkten auch alle anderen offenen Punkte und Fragen, die Sie haben, im Detail zu besprechen und zu diskutieren, und freuen uns auf das Gespräch mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke, dass Sie wieder übergeben haben. Wenn Sie es nicht getan hätten, hätte ich mir das Wort erzwungenermaßen wieder genommen.

Fangen wir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Ich bin da ein bisschen verwirrt. Es ist sicherlich richtig, dass es, wie Sie es darstellen, mittlerweile Veränderungen in den Leitlinien, auch in evidenziell hochstehenden Leitlinien, gegeben hat, die zum Zeitpunkt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA möglicherweise noch nicht berücksichtigt werden konnten; das ist historisch erklärbar. Was mich aber erstaunt, ist, dass Sie, nachdem in der Zulassungsstudie der Vergleich versus Best Supportive Care vorgenommen wurde und dabei Imatinib neben anderen spezifischen Therapien explizit ausgeschlossen wurde, jetzt sagen, die Leitlinien hätten sich verändert, aber dann nicht Modul 4 vorlegen, in dem man hätte sagen können: Okay, wenn das die zVT ist, dann beweisen wir euch jetzt mal kurz, knackig und präzise, wo möglicherweise ein Zusatznutzen liegt. – Das hätte ja nahegelegen. Für mich ist das etwas, worüber ich zumindest nachgedacht hätte.

Sie haben die Leitlinien angesprochen. Da stellt sich die Frage, wie aus Ihrer Sicht, Herr Professor Wörmann, heute der Stellenwert einer Retherapie mit Imatinib im Anwendungsgebiet von Regorafenib beurteilt wird. Wir haben in der Vergangenheit im Hinblick auf das zugelassene Anwendungsgebiet, das hier in Rede steht, eine ausdrückliche Festlegung gehabt – die haben wir immer noch –: Es gilt das einschränkende Kriterium, dass das Mittel nur bei Patienten anzuwenden ist, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und einem anderen Wirkstoff progredient waren oder diese Wirkstoffe nicht vertragen haben. Wir müssen jetzt einfach mal versuchen, das ein bisschen zu entwirren. Wenn wir diese Fragestellung diskutiert haben, dann unterhalten wir uns über die Patientenzahlen.

Herr Wörmann, meine Frage lautet ganz konkret: Wie stellen sich die Leitlinienveränderungen, die hier angesprochen worden sind, aus Ihrer Sicht dar? Haben Sie, wenn es denn tatsächlich so wäre, dass die Retherapie möglicherweise ein Mittel der Wahl sein könnte, irgendeine Einschätzung, wie sich dann möglicherweise das Kosten-Nutzen-Verhältnis darstellen könnte? – Wobei: Das ist Kaffeesatzleserei. Ich habe keine Daten, Sie wahrscheinlich auch nicht. Also können wir wahrscheinlich nur nach Bauchevidenz vorgehen. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Da Sie schon so lange getagt haben, sage ich jetzt einen Satz – Sie alle können sich das dann gut merken –: Imatinib kann man machen, muss man aber nicht machen. Das begründe ich jetzt. Das Feld hat sich dadurch geändert, dass diese Patienten so lange leben. Das sehen Sie auch an den Daten: GIST-Patienten haben zwar diesen Tumor – das ist ganz unangenehm, er macht lokale Probleme –, aber sie sterben nicht kurzfristig daran. Deswegen entwickelt sich das Feld so, und deswegen ist es nicht ganz erstaunlich, dass man Waffen, die man vor drei Jahren bei diesen Patienten eingesetzt hat, dann doch mal wieder neu einsetzt, wenn zwi-

schendurch eine Therapie verwendet wurde, die keine Resistenz gegen die ursprüngliche hervorruft. Konkret: Sunitinib und Regorafenib haben andere Kinasen zur Zielgruppe als Imatinib; das ist etwas anderes. Deswegen kann man überlegen, das wieder zu machen.

In der schon erwähnten RIGHT-Studie wurde das gemacht: 81 Patienten – ausschließlich in Korea – wurden randomisiert, und man hat herausgefunden, dass eine Imatinib-Retherapie wirksam ist. Aber das progressionsfreie Überleben unter Imatinib betrug 1,8 Monate gegenüber 0,9 Monaten im Vergleichsrahmen. Deswegen komme ich zu meinem ersten Statement zurück: kann man machen, muss man aber nicht machen. Das heißt: Wenn wir die Patienten sehen und sie haben ein Rezidiv, dann können wir überlegen: Macht man das noch mal? – Dann wird man sicher die nehmen, die vorher schon einmal gut darauf angesprochen haben. Aber wir werden das nicht als Standard empfehlen – das sage ich jetzt so. Ich bin nicht die DGHO, ich bin nicht alle Experten zusammen; aber nach allem, was ich von meinen Kollegen sehe, sage ich: Ein Unterschied von 0,9 Monaten etabliert keinen Standard, den man machen muss.

Ich kann verstehen, dass die Firma sagt: Da ist doch ein Tisch mit Daten; es ist zumindest überhaupt vernünftig untersucht worden. – Ganz klar! Das wird bei unseren Kollegen auch häufig gemacht. Wir haben es vor Weihnachten noch einmal intensiv im Rahmen der Stellungnahme diskutiert. Imatinib wird viel eingesetzt; allerdings ist es eben nicht exakt dasselbe Patientenkollektiv wie bei Regorafenib. Die Patienten, die Imatinib nicht vertragen haben und wirklich deutlich unter Fatigue gelitten haben – es kann manchmal deutliche Fatigue verursachen –, wollen das nicht wieder haben; dann nehmen sie lieber an einer neuen Studie zu einem der vielen anderen Kinase-Inhibitoren teil, als gerade Imatinib zu nehmen.

Also: Ich kann sehen, dass man das als Vergleichstherapie diskutiert. Wir werden es nicht als Standard festschreiben, behaupte ich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Herr Hecken, ich gehe jetzt zum ersten Teil der Ausführungen zurück, die Sie eben gemacht haben, also zu der Frage, warum kein entsprechender Vergleich gegen Imatinib vorgelegt wurde. Der eine Grund, den Sie auch schon nannten, ist historisch bedingt – das ist völlig klar –: Zu dem Zeitpunkt, als unsere Studie durchgeführt wurde, lagen die entsprechenden Imatinib-Retherapie-Daten für dieses Patientenkollektiv noch nicht vor, sodass logischerweise nicht direkt gegen Imatinib verglichen wurde.

Jetzt könnte sich natürlich die Frage nach einem möglichen indirekten Vergleich gegen Imatinib ergeben. Dazu möchte ich gerne an Herrn Strauss übergeben, der ein paar Worte zu unserer maßgeblichen Studie sagen kann, mit der man ganz gut erklären kann, warum wir keinen Anhaltspunkt für die Generierung eines Zusatznutzens nach der aktuell hier vorliegenden Methodik oder angewandten Methodik sehen. Ich würde gern, wenn es möglich ist, kurz an Herrn Strauss übergeben, der etwas zur GRID-Studie, der Regorafenib-Zulassungsstudie, sagen würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Bitte.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ich möchte vorher kurz etwas zum konkreten Thema zVT sagen. Herr Professor Wörmann hat zu Recht gesagt, dass die Imatinib-Retherapie heutzutage nicht als Standard festgeschrieben würde, weil jetzt Regorafenib existiert. Würde man die Daten zu Regorafenib, die in der Zulassungsstudie generiert wurden und zeigen, dass eine fünffache Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt wird, mit den Daten zur Imatinib-Retherapie vergleichen, die eine Verdopplung des progressionsfreien Überlebens in der Phase-III-Stufe ausweisen, dann würde jetzt natürlich kein Mensch auf die Idee kommen, Imatinib als Standardtherapie zu definieren. Nichts-

destotrotz muss man sich bei der formalen Herleitung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie die Frage vor Augen halten: Was wäre, wenn Regorafenib nicht existieren würde? Womit würde therapiert werden? – Da kommt die Anwendung der Imatinib-Retherapie bei einem großen Teil der Patienten infrage – neben anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sorafenib und Pazopanib, zu denen es auch relativ gute Daten gibt, die aber für eine zVT aufgrund des nicht vorhandenen Zulassungsstatus bei dieser Indikation per se ausscheiden.

Die GRID-Studie, die Zulassungsstudie, ist Ihnen ja indirekt zur Kenntnis gebracht worden, indem sie kurz im Modul 3 beschrieben wurde. Sie hatte das progressionsfreie Überleben zum primären Endpunkt. Ein primärer Endpunkt Gesamtüberleben war aus ethischen Gründen nicht möglich. Wenn gastrointestinale Stromatumore nicht therapiert werden – das sieht man halt an den sehr kurzen PFS-Zeiten bei Therapie nur mit Placebo –, dann schreitet die Erkrankung schnell fort. Deshalb war das Cross-over von Placebo auf Regorafenib unmittelbar bei Progression des Patienten unabdingbar. Das war mit den Behörden in allen Zulassungsbezirken der Welt so abgesprochen. Deshalb ist schlechterdings Overall Survival als primärer Endpunkt in dieser Zulassungsstudie nicht darstellbar gewesen.

Nichtsdestotrotz wurde Overall Survival natürlich als sekundärer Endpunkt mitgeführt. Die Analyse ergab dann aufgrund des Cross-over natürlich keinen signifikanten Unterschied. Es gibt allerdings statistische Korrekturverfahren. Wir wissen aus dem im letzten Jahr im Juni stattgefundenen Workshop zu Cross-over in klinischen Studien in der Onkologie, dass diese Korrekturverfahren ganz hohe Anforderungen haben und es von IQWiG-Seite nicht anerkannt worden wäre, wenn wir es so eingereicht hätten. Ich will Ihnen nur sagen: Bei Anwendung dieser Korrekturverfahren, die zum Beispiel auch in mehreren Verfahren des NICE zu Sunitinib bei GIST oder zu Sunitinib bei RCC anerkannt wurden und dann zur Kostenerstattung geführt haben, ist ein signifikanter Unterschied beim Endpunkt Gesamtüberleben zu verzeichnen.

Hinsichtlich der Lebensqualität kann konstatiert werden, dass es zwischen den beiden Armen, Placebo plus Best Supportive Care vs. Regorafenib plus Best Supportive Care, keine signifikanten Unterschiede gibt. Bezüglich der Verträglichkeit ist es so, dass das typische Nebenwirkungsprofil von Tyrosinkinase-Inhibitoren im Allgemeinen und die Besonderheiten von Regorafenib im Speziellen hier in dieser Zulassungsstudie auch zu finden waren. Nebenwirkungen treten insbesondere früh im Verlauf der Therapie auf, sind relativ gut zu beherrschen, und die Abbruchraten im Zusammenhang mit therapiebedingten Ereignissen waren in den beiden Armen nicht unterschiedlich. Vielen Dank.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Darf ich noch mal kurz übernehmen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich will nur an der Stelle sagen: Das hätte man ja alles wunderbar darstellen können. Jenseits der Frage, wie IQWiG dann am Ende mit Cross-over-Problematiken umgeht, wissen Sie ja sicher, dass der G-BA hier teilweise andere Bewertungen an die Stelle der IQWiG-Bewertungen gesetzt hat. Für uns ist es immer ein sehr, sehr großes Ärgernis, wenn uns in vorausseilender Antizipation möglicher Bewertungen durch das IQWiG oder durch den G-BA die Last der Lektüre von möglicherweise komplexeren Zusammenhängen erspart werden soll. Wir unterstellen mal einfach – weil wir auch noch so ein bisschen im weihnachtlichen Frieden sind –, dass das wirklich die Hintergründe hat, die Sie darstellen. Man kann natürlich, wenn man bösgläubig ist, auch sagen: Da sollen möglicherweise bestimmte Effekte, die vielleicht in einer Nutzenbewertung zu einem negativen Ausschlag geführt hätten, dem G-BA und den Bewertungsinstitutionen vorenthalten werden. Und das ist etwas, was wir jetzt gerade im letzten Anlauf des Plenums wieder sehr Streitig diskutiert haben. Da ist dann auch vom pU gesagt worden: Na ja, das wäre ja eh nichts wert gewesen; wir hätten uns viel Arbeit gemacht, und für euch wäre es dann ohnehin nicht ausreichend gewesen, um daraus einen Zusatznutzenbeleg abzuleiten. – Unsere Aufgabe hier ist nicht nur, einen Zusatznutzen

nach oben hin zu definieren, sondern unsere Aufgabe ist hier auch, möglicherweise mithilfe vorhandener Daten Abweichungen nach unten oder bestimmte Risiken für die qualitätsgesicherte Anwendung oder Nebenwirkungsprofile etc. pp. zu bewerten. Insofern – das will ich an der Stelle nur sagen – ist das alles hübsch, was Sie sagen. Es ist für mich aber – ich glaube, nicht nur für mich, sondern für alle, die hier im Raum sitzen – ganz, ganz ärgerlich, wenn man dann so eine Blackbox hat und gesagt bekommt: Es wäre ja vom IQWiG ohnehin in die Tonne gekloppt worden; die hätten nicht anerkannt. – Was wir damit gemacht hätten, wäre eine völlig andere Frage gewesen. Selbst wenn wir gesagt hätten: „Daraus lässt sich nichts ableiten“, dann hätte man ein vernünftiges Ergebnis gehabt und gesagt: Das Produkt hat gegenüber anderen möglicherweise keinen Zusatznutzen. – Das wäre dann aber eine klare Aussage gewesen. So haben wir nur eine gesetzliche Fiktion, die weniger wert ist und für uns in bestimmten Segmenten der Behandlung zunehmend ärgerlich ist. Das will ich an der Stelle nur sagen.

Sie wollten jetzt noch ergänzen, dann Herr Wörmann. Dann hat Frau Müller sich gemeldet.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ich führe kurz die Ausführungen von Herrn Strauss zu Ende. Sie haben es zum Teil natürlich schon selber beantwortet: Es ist das Thema „PFS als primärer Endpunkt“, hier unter anderem – vielleicht noch als Ergänzung – gemessen mittels bildgebendem Verfahren, bisher natürlich auch nicht als patientenrelevant anerkannt. Auch die OS-Analyse, dieses Korrekturverfahren, wurde natürlich vor der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Auch da sehen wir in den aktuellen Diskussionen keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich darüber ein Zusatznutzen hätte generieren lassen können. Analog dazu ist die entsprechende Imatinib-Studie durchgeführt worden. Das heißt, hier gelten die gleichen Maßstäbe, sodass man quasi bei diesem indirekten Vergleich möglicherweise – was ich jetzt hier mal unterstelle, wenn man gegen die von uns als adäquat angesehene zVT vergleicht – tatsächlich keine Anhaltspunkte sieht, einen Zusatznutzen generieren zu können.

Jetzt sprachen Sie das Thema Daten an: Möchte man irgendetwas nicht offenlegen usw.? – Zum einen haben wir im Dossier bzw. in den Teilen, die wir eingereicht haben, relativ viele Daten zur Verfügung gestellt und sind auch bereit, jegliche Daten hier offenzulegen.

Ich möchte vielleicht auch noch kurz etwas zum Punkt „EMA-Zulassung von Regorafenib bei der Indikation GIST“ sagen. Hier sollte man auch erwähnen, dass die EMA zusätzlich zu der Zulassung in diesem Fall auch noch ein zusätzliches Jahr des Marktschutzes generiert hat, und zwar aus dem Grund, dass sie ganz klar sagt: Anhand der verfügbaren Daten ist ein signifikanter Nutzen gegenüber anderen verfügbaren Therapien zu erkennen. Also auch hier: Uns ist völlig klar, dass eine Zulassungsbehörde nicht der Maßstab ist, der ein entsprechendes Verfahren in unserem System ersetzt oder ersetzen soll. Nichtsdestotrotz ist es sicherlich erwähnenswert, dass das hier so geschehen ist und auch ein signifikanter Benefit hervorgehoben wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will kurz von der Fachgesellschaft aus die Aussage unterstützen, dass dieses Verfahren extrem sinnvoll ist. Wir machen das ja nicht, weil wir nichts zu tun haben. Wenn wir einem Patienten ein Präparat für 4.000 Euro verschreiben, dann wollen wir keine Diskussion zwischen Arzt und Patient haben, sondern der Arzt muss sicher sein: Das ist etwas, was meinem Patienten zusteht; da steht eine Gesellschaft dahinter, und du musst kein schlechtes Gewissen haben, dass du daran erkrankt bist. – Das ist auch ein Grund, sich hier reinzuhängen, weil wir damit nach außen sagen können: Ja, das ist eine dir gesellschaftlich zustehende Therapie.

Wir sehen obendrein nach allem, was wir von unseren Experten sehen: Das Zeug wirkt bei diesen Patienten. Es gibt inzwischen Patienten, die nach Sunitinib anderthalb bis zwei Jahre keinen Progress

mehr haben, obwohl sie bei progredienter Erkrankung in der Drittlinientherapie auf Regorafenib gesetzt worden sind. Wir haben jetzt noch den kleinen Vorteil, dass das dieselben Onkologen sind, die auch die Patienten mit kolorektalem Karzinom behandeln, das heißt, wir können die Nebenwirkungen besser in den Griff bekommen. Es wird weniger abgesetzt als bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Wir hätten keine Angst vor einem ganz kompletten Verfahren gehabt und hätten gut argumentieren können, dass das ein wirksames Präparat ist, trotz aller Cross-over-Diskussionen, die man aufhängen kann. Wir wären überhaupt nicht ängstlich gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich will das nur unterstreichen, was Sie sagen, Herr Wörmann. Gerade zur Cross-over-Problematik hat der G-BA hier mühselige, schmerzhaft Diskussionen geführt. Dazu haben wir hier eine ganz klare Position und sagen: Es gibt bestimmte Grenzen der Ethik, wo es einfach absurd wäre, zu sagen, hier sind dann Ergebnisse möglicherweise nicht mehr belastbar. Vor diesem Hintergrund ärgert es mich so, dass wir jetzt hier im Nebel herumstochern, und jetzt, da wir relativ klare gesetzliche Vorgaben haben, versuchen müssen, hier mit 24 Krücken irgendetwas zum Gehen zu bringen, was den Patienten möglicherweise hilft. Die gesetzliche Folge eines komplett fehlenden Moduls ist relativ klar. Insofern sind es teilweise Phantomdiskussionen, die wir heute Nachmittag führen. Die Zeit hätte ich lieber damit verbracht, darüber zu diskutieren, ob das Cross-over jetzt die Ergebnisse verwertbarer oder nicht verwertbar macht. Ich bin mir relativ sicher, sagen zu können, wie man hier in einem solchen Fall damit umgegangen wäre. Aber okay!

Frau Müller, Sie hatten eine Frage.

Frau Dr. Müller: Ich wollte mich eigentlich nur noch mal vergewissern, dass Sie im Juni bei der gleichen Veranstaltung waren. Bei „IQWiG im Dialog“ meinen Sie wahrscheinlich, oder?

(Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ja!)

Sie haben das ja so verstanden, dass IQWiG prinzipiell sämtliche dort breit vorgestellten und intensiv im Detail diskutierten Methoden für Cross-over-Adjustierung ablehnt. Ich habe nur die Frage, ob ich das vielleicht falsch verstanden habe. Ich habe mitgenommen, dass es zwar keine allgemein anwendbare Methode gibt, mit der man hier sozusagen mit einem Fingerschnipsen adjustieren kann, aber dass es, wenn man sorgfältig die Voraussetzungen dafür prüft, durchaus komplexe Methoden gibt, die man diskutieren und im Einzelfall sehr wohl anwenden kann. Bloß: Was es nicht gibt, ist eine Methode, mit der man das einfach erhält, indem man kurz rechnet. So habe ich das verstanden. Ich kann mich nicht erinnern, dass das IQWiG – korrigieren Sie mich! – gesagt hat: Das ist nicht akzeptabel.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Strauss, Herr Wörmann.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Genau diese komplexen Methoden, von denen in diesem Workshop die Rede war, sind ja hier auch zur Anwendung gelangt. Sie können sich vorstellen, dass wir uns in Vorbereitung dieser Anhörung noch mal ganz intensiv damit beschäftigt haben. Ich habe hier eine Folie, die zusammenfassende Folie des seinerzeitigen Symposiums von dem IQWiG-Vortragenden hier vor mir. Da heißt es: Ein Treatment Switch kann erst nach mindestens einer aussagekräftigen Interimsanalyse zu patientenrelevanten Endpunkten Berücksichtigung finden. – Genau das konnte hier ja nicht erfolgen. Patientenrelevanter Endpunkt und Overall Survival konnten ja gerade nicht zu einer Interimsanalyse gelangen, weil das Cross-over unmittelbar bei Progress des Patienten erfolgte – ganz im Gegensatz zu anderen Cross-over-Studien, wo erst nach stattgefundener Interimsanalyse, nachdem sich herausgestellt hat, dass die Studie positiv ist, entblindet wurde und dann das Cross-over erlaubt war. Genau solche Fragestellungen von IQWiG-Seite sind hier gemeint, wenn es darum geht,

dass dann die Methode anerkannt werden könnte. Aber genau das konnte ja in unserer Studie nicht gemacht werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke, dass Sie die zusammenfassende Folie von Herrn Privatdozent Dr. Lange hier noch mal vorgetragen haben. Der hatte das, glaube ich, damals vorgestellt. War er es oder war es nicht?

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Herr Vervölgyi, steht hier.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ach, Herr Vervölgyi! Der war eben noch hier. Ich dachte, Herr Lange hätte es gemacht. – Das ist ja ganz hübsch. Die Frage wäre gewesen: Wie wären wir damit umgegangen, wenn Sie das, was Sie jetzt vortragen, was in Ihrer Studie gemacht worden ist, hier auf den Tisch gelegt hätten? – Wie das IQWiG es bewertet hätte, das hätte man vielleicht dieser Zusammenfassung entnehmen können. Aber wie gesagt: Ich finde es schade. Denn wir führen hier im Augenblick an vielen Stellen eine Diskussion über die Frage: Wie geht man mit bestimmten, sich zunehmend als Problempunkte abzeichnenden Fragestellungen um? – Da gibt es die eine Möglichkeit, dass man sagt: Ja, wir haben nichts, was diesen hohen Evidenzanforderungen genügt. – Dann legt man gar nichts vor. Dann kommen teilweise die Leute, die identisch sind mit denjenigen, die hohe Evidenzanforderungen formulieren, und sagen: Das ist ja eine Unverschämtheit; jetzt haben Sie gar nichts vorgelegt.

Wir kriegen diese Diskussionen nur vorangetrieben, wenn wir von Fall zu Fall hier versuchen, anhand der Fälle eine gewisse Spruchpraxis zu schaffen, an die wir uns am Ende binden lassen müssen. Die Folge dessen, was wir jetzt haben, dass Sie das antizipieren, wird sein, dass irgendwann eine Regelung geschaffen wird, die besagt: Wenn solche Module fehlen, dann gilt nicht nur der Zusatznutzen als nicht belegt, weil irgendetwas fehlt – dann wird man irgendwo eingepreist –, sondern dann gibt es saftige Abschlüsse oder man wird ganz aus dem Markt geknallt, und das ist nicht mein Interesse. Das will ich an der Stelle nur sagen, damit Sie ein Stück weit verstehen, wieso ich da heute Nachmittag ein bisschen zickig bin. Das liegt nicht an der fortgeschrittenen Zeit, sondern daran, dass wir das spätestens im Plenum wieder um die Ohren gehauen bekommen. Ich gucke genau in die Richtung, aus der es dann kommt. Ich kann sogar den Stuhl nennen. Herr Mayer kann es Ihnen auch sagen, weil es immer vom gleichen Stuhl kommt, und das ärgert mich zunehmend.

Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte nur bestätigen, dass ich das, was Frau Müller sagt, genauso verstanden habe: Die Diskussion ist von „IQWiG im Dialog“; da durfte ich auch vortragen. Die Diskussion mit dem IQWiG haben wir fortgesetzt. Wir haben uns im Oktober mit Frau Wieseler und mit den NICE-Vertretern zusammengesetzt – weil NICE die Methoden hat und auch zum Teil anerkennt –, um da zum Konsens zu kommen, und die Diskussion ist erfreulicherweise nicht abgeschlossen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Bitte schön.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Vielleicht doch noch eine kurze Ergänzung zu dem, was Herr Wörmann gerade sagte – Diskussionen, die geführt werden, vielleicht noch nicht abgeschlossen sind –: Für uns wäre es natürlich schön, wenn die Dinge, wenn sie denn schon fortgeschritten sind, auch irgendwann in entsprechende methodische Papiere oder Ähnliches übergehen, sodass man da mehr Substanz hat. Nichtsdestotrotz – das vielleicht als Antwort auf Ihr Plädoyer eben, Herr Hecken – ist es natürlich ein lernendes System: Auch wir hören hier gut zu, auch wir lernen hier in jeder Anhörung viel, und auch wir nehmen die Dinge mit, die hier von Ihnen, von allen Teilnehmern gesagt werden. Vielleicht geht man auch mal anders damit um. Vielleicht sehen wir uns auch zu so einer Substanz

noch mal mit einem Dossier wieder. Wir sind ja einigermaßen flexibel in diesem System. Und wie gesagt: Wir hören hier auch gut zu und freuen uns, hier etwas mitnehmen und lernen zu können. Und vielleicht geht man dann in Zukunft anders damit um.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, nur kann dieser Lernprozess teuer werden. Aber gut, das muss jeder für sich selber beurteilen, wie viel er am Ende für Nachhilfestunden zu zahlen bereit ist.

Patientenzahlen. Fragen dazu? – Keiner mehr da, der mit mir über Patientenzahlen streiten will. Sonstige Fragen? – Keine.

(Herr Tamoschus (Bayer Vital): Außer uns halt, zum Streiten über die Patientenzahlen!)

– Ja, Sie haben ja auch vorgetragen.

(Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ja!)

Wir werden uns das anschauen und werden dann sicherlich noch das, was Sie korrigierend vorgetragen haben, entsprechend zu werten haben.

Dann eine Zusammenfassung aus Ihrer Sicht, wenn Sie möchten: Was haben wir heute gelernt? Was können wir für die Zukunft mitnehmen? Wie ist Ihre Einschätzung des Verfahrens?

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Zum einen schließe ich mich Herrn Wörmann an, was die Fragestellung angeht: Ist das eine Substanz, die für dieses Patientenkollektiv wichtig ist, die einen Fortschritt darstellt, die in der Praxis entsprechend zur Anwendung kommt? – Ich denke, das sieht man: Es ist ganz klar mit Ja zu beantworten. Nichtsdestotrotz hat sich heute der Disput aufgetan, dass hier kein Modul 4 vorliegt. Dass kein Modul 4 dazu vorliegt, obwohl es hier von Herrn Wörmann als wichtige und fortschrittliche Substanz dargestellt wurde, wirkt natürlich ein bisschen paradox. Gleichermäßen haben wir hier ganz klar erläutert, was für uns die Hintergründe sind und dass es schön wäre, wenn hier in der Diskussion in aller Klarheit eine positive Umgangsweise mit so einer Studie an den Tag gelegt würde, damit es für uns deutlicher wird, vielleicht auch in schriftlichen Dokumenten, Methodenpapieren oder Ähnlichem. Ich denke, dahin muss es sich, was die Thematik Cross-over usw. angeht, entwickeln. Da reicht es nicht, wenn man dazu entsprechende Tagungen und Konferenzen macht, sondern es muss natürlich auch irgendwann mal implementiert werden. Gleichzeitig kann ich das nur noch mal wiederholen: Auch wir lernen hier, und auch wir nehmen hier viel mit. – Das wäre es von meiner Seite. Vielleicht sehen wir uns ja auch hierzu noch mal wieder.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Nur noch der guten Ordnung halber eine Anmerkung: Das IQWiG ist eine selbstständige Stiftung und ein selbstständiges Institut im Geschäftsbereich des Gemeinsamen Bundesausschusses. Das IQWiG kann Methodenpapiere schreiben, kann Workshops machen, kann machen, was es will. Damit ist aber in keiner Weise die Spruchpraxis dieses Hauses präjudiziert. Insofern verstehe ich Ihr Anliegen; aber ob man da jetzt eine Tagung macht oder ob man ein Methodenpapier ändert, sollte für Sie nicht der Maßstab für künftige Nutzenbewertungen sein. Denn wir sind im Augenblick so weit, dass wir in etwa 35 bis 40 Prozent der Fälle von Nutzenbewertungen des IQWiG abweichen – in der Masse nach oben. Vor diesem Hintergrund lohnt immer der Versuch, uns zu überzeugen, auch wenn man weiß, dass man möglicherweise am Methodenpapier des IQWiG scheitert.

Danke, dass Sie da waren. Danke auch an die Mitglieder des Unterausschusses. Wir sehen uns morgen früh um 9 Uhr, machen dann noch ein paar Anhörungen zu Festbetragsgruppen, und dann kommen wir zur Beratung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 17.19 Uhr