

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ramucirumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juni 2015  
von 11.01 Uhr bis 11.41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Borchardt-Wagner  
Herr Dr. Brück  
Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Langer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Frau Reim

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

Frau Dr. Leutgeb  
Frau Dr. Scherer

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

Herr Prof. Dr. Al-Batran  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Kolligs

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Guten Morgen und herzlich willkommen zu unserer Anhörung am heutigen Vormittag im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Es geht um die Bewertung eines Orphan zur Behandlung von Magenkrebs. Gegenstand der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 4. Mai, die Sie alle kennen. Hierzu hat es mehrere Stellungnahmen gegeben: zum einen von Lilly Deutschland als pharmazeutischem Unternehmer, dann von der DGHO und der DGVS, dann von medac, von Roche, von MSD Sharp & Dohme und vom vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung von Lilly Herrn Borchardt-Wagner, Herrn Dr. Brück, Frau Professor Kretschmer und Herrn Dr. Langer, von der DGHO Herrn Professor Al-Batran und Herrn Professor Wörmann, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten Herrn Professor Kolligs, dann von medac Herrn Dr. Erdmann und Frau Reim, von Roche Frau Dr. Leutgeb und Frau Dr. Scherer sowie vom vfa Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Seien Sie uns alle herzlich willkommen!

Ein Verfahrenshinweis: Wir führen, wie bekannt, Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils vor Ihrer Wortmeldung Namen, entsendendes Unternehmen bzw. entsendende Organisation nennen.

Wir müssen uns heute aus meiner Sicht – das soll natürlich nicht abschließend sein – mit drei Punkten beschäftigen: zum einen mit der Relevanz des Unterschiedes im medianen Überleben von 1,4 Monaten in der Monotherapie und 2,2 Monaten in der Kombitherapie. Dann müssen wir den Behandlungseffekt in der Monotherapie diskutieren vor dem Hintergrund des nicht signifikanten Effekts in der Subgruppe, die Europa, Nordamerika und Australien beinhaltet. Es ist, glaube ich, eine ganz wichtige Frage, ob es sich hier um Verzerrungen durch zufällige Ungleichverteilungen handelt oder ob es ein Effekt ist, der auf systematischen Grundlagen beruht. Dann müssen wir uns kurz mit den Kosten beschäftigen, auch auf Wunsch des IQWiG. – Das ist nicht abschließend. Es steht Ihnen frei, hier alles auf den Tisch zu legen, was aus Ihrer Sicht bedeutsam ist.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst der Firma Lilly, dem pharmazeutischen Unternehmer, die Gelegenheit geben, die aus ihrer Sicht relevanten Punkte kurz einzuführen. Dann würden wir, wie bekannt, in die übliche Diskussion eintreten. – Frau Professor Kretschmer, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Gerne fasse ich zusammen, was uns bei Ramucirumab wichtig ist. Es handelt sich – Sie haben es bereits erwähnt – um eine Orphan-Indikation für das Magenkarzinom, eine leider schwerwiegende Erkrankung, bei der bis heute noch wenig zur Verfügung steht, um den Patienten zu helfen. Es ist also weiterhin eine Erkrankung, die Patienten oft und schnell versterben lässt.

Lassen Sie mich zunächst kurz meine Kollegen vorstellen, mit denen ich hier bin. Das sind Herr Langer, verantwortlich für die Statistik, Herr Brück, verantwortlich für die Medizin, und Herr Borchardt-Wagner, der das Dossier verantwortet hat und bei mir im Bereich Market Access-Strategie arbeitet. Ich selber leite den Bereich Market Access-Strategie. Ich komme nachher noch einmal, Sie sehen mich heute also zweimal.

Wir haben Ihnen zwei klinische Studien, zwei RCTs zu Ramucirumab vorgelegt, in denen wir sehr konsistent einen deutlichen Überlebensvorteil für die Patienten zeigen konnten; dieser zeigt sich in einer Verminderung des Sterberisikos um circa 20 Prozent, und das bei einer guten Verträglichkeit.

Die Nebenwirkungen sind milde und moderat und lassen sich ganz gut durch Medikamente kontrollieren und beherrschen.

Ein weiterer positiver Punkt ist – so sehen wir das zumindest –, dass wir bei den Lebensqualitätsdaten im Anwendungsgebiet für die Kombinationstherapie in fast allen Skalen positive Effekte und für die emotionalen Funktionen einen signifikanten Effekt zeigen konnten. Ich glaube, das ist für Patienten mit dieser schwerwiegenden Erkrankung ein deutlicher Vorteil.

Für die Monotherapie konnten wir zeigen, dass die Verschlechterung des Allgemeinzustands bei den Patienten erst später eintritt; sie bleiben also länger im Bereich eines positiven Allgemeinzustands.

Wie wir dem Report entnommen haben, gibt es Fragen bei der Monotherapie – Herr Hecken, Sie haben das schon angedeutet – zu den regionalen Unterschieden zwischen Südamerika inklusive Arabien und Afrika vs. Nordamerika inklusive Europa. Wir haben Ihnen mit der Stellungnahme weitere Sensitivitätsanalysen zur Verfügung gestellt. Daraus sollte eigentlich hervorgehen, dass eine mögliche Post-Studien-Therapie keinen Einfluss auf die Effekte hat. Als Post-Studien-Therapie wird die Therapie bezeichnet, die die Ärzte, wenn die Patienten aus der Studie eigentlich schon herausgefallen sind, aber eine Progression gezeigt haben, individuell anwenden. In der Auswertung der PDTs, wie wir sie nennen, zeigt sich in der Monotherapie durchaus ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben.

Insgesamt: konsistente Effekte in der Mono- und in der Kombinationstherapie sowie für das Overall Survival, also das Gesamtüberleben; gute Lebensqualitätsdaten für die Kombinationstherapie; Allgemeinzustand stabilisiert in der Mono – und das bei einem gut verträglichen bzw. mild bis moderaten Nebenwirkungsprofil. Daher sehen wir für Ramucirumab in beiden Indikationen einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Wir freuen uns auf die weiteren Fragen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. – Dann würde ich die Fragerunde eröffnen. Wer möchte? – Bitte schön, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe erst einmal eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Wir haben ja gehört, dass die Post-Treatment-Therapie durchaus eine Rolle spielen könnte. Wenn ich es richtig verstanden habe, geht es ja in diesen Studien vor allem um Irinotecan und Taxane, die in der Drittlinie gegeben worden sind. Die allererste Frage ist für mich: Wie relevant sind diese therapeutischen Schemata in Deutschland?

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGHO):** Ich habe die Frage so verstanden, wie relevant Taxane und Irinotecan in Deutschland sind. Ist das richtig?

**Herr Dr. Eyding:** Ja, welche Rolle das sozusagen in der Situation der Drittlinietherapie spielt: Was würde man, wenn diese Studienpatienten in der Therapie einen Progress erleiden, in Deutschland machen? Würde man auch häufig so behandeln, wie das in der Studie der Fall war, oder ist das in Deutschland grundsätzlich anders?

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGHO):** Ich denke schon, dass in Deutschland die Behandlung in der dritten Linie sehr ähnlich ausfallen würde wie in der Studie und dass Patienten mit gutem Allgemeinzustand wahrscheinlich in den meisten Fällen auch eine Drittlinietherapie mit Irinotecan erhalten würden.

Allerdings möchte ich ganz kurz auf die Subgruppe in der REGARD-Studie zu sprechen kommen. Da geht es ja um die Frage, ob hier die Drittlinientherapien eine Rolle dabei gespielt haben, dass der Effekt im Westen negativ war. Ich bin hier sehr vorsichtig; denn wenn man sich die Subgruppe in der RAINBOW-Studie ansieht, dann sieht man, dass der Effekt in Europa bzw. der westlichen Gruppe eher deutlicher war. Das Problem der REGARD-Studie ist: Sie war klein, und sie war auch zwei zu eins randomisiert. Wenn wir in Studien, die sowieso nicht so groß sind, weil sie placebokontrolliert sind und noch dazu eine Zwei-zu-eins-Randomisierung haben, die Subgruppe der Subgruppe nehmen, dann werden die Zahlen so gering, gerade im Placebo-Arm, dass ich, ehrlich gesagt, nicht stark darauf aufbauen würde. Ich habe zum Beispiel spaßeshalber einmal nach dem ECOG der westlichen Patienten geguckt. Wenn man die ECOG-0-Patienten rauslässt und sich nur die ECOG-1-Patienten anschaut, dann war es plötzlich wieder positiv. Es ist schwer, daraus etwas – – Ich würde schon die gesamte Studie angucken.

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

**Herr Prof. Dr. Kolligs (DGVS):** Das passt ganz gut; das wäre jetzt auch noch mal eine allgemeine Frage gewesen. – Sie haben ja in der REGARD-Studie, die Sie eben auch schon angesprochen haben, durchaus Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse bei Mortalität. Das ist umso wichtiger, weil wir bei der Morbidität gar nicht große valide Ergebnisse haben. Wegen der sehr geringen Rücklaufquoten sind die anderen Ergebnisse zur Morbidität relativ wenig valide und verwertbar. Deswegen meine Frage zur Sample Size Calculation – das mag jetzt vielleicht ein bisschen methodisch und spezifisch erscheinen, aber genau das haben wir ein wenig als Problem gesehen –: Sie haben im Laufe der Studie die Zahl der einzuschließenden Teilnehmer sehr reduziert. Sie sind ursprünglich davon ausgegangen, dass es beim Effekt einen Unterschied von 1,6 Monaten zwischen den zwei Gruppen ausmacht, haben dann während des Studienverlaufs den Effekt auf 2,25 Monate geschätzt, was natürlich darauf hinausläuft, dass in der Studie die Sample Size sehr verringert wurde von ursprünglich 615 Patienten auf 315. Das führt uns natürlich bei so einer kleinen Studie – wir sind natürlich froh, dass wir bei einem Orphan zwei vergleichende Studien haben – zu einer erhöhten Unsicherheit. Weil die Ergebnisse jetzt einen Unterschied von 1,4 Monaten zeigen, also eher in die Richtung der ersten Fallzahlschätzung gehen, war für uns nicht klar und auch nicht ersichtlich aus den Unterlagen, warum bzw. mit welcher Rationale Sie plötzlich einen Unterschied von über zwei Monaten angenommen haben. Wir hätten vielleicht sicherere Ergebnisse bekommen, wenn es so wie ursprünglich geplant durchgeführt worden wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt würde ich vorschlagen, Herr Langer direkt zu dieser Frage. Dann Herr Professor Wörmann zum Vorherigen. – Bitte schön, Herr Dr. Langer.

**Herr Dr. Langer (Lilly Deutschland):** Zur Frage der Sample Size Calculation: Wie Sie schon richtig gesagt haben, haben wir diese zweimal angepasst, einmal ist die Power von 90 auf 80 Prozent reduziert worden. Das ist geschehen, als ungefähr 36 Patienten eingeschlossen worden waren und man gesehen hat, dass die Rekrutierung sehr schleppend läuft. Sie war nicht so gut, wie wir das vorausgesehen hatten. Insofern sind wir dann zurück auf 80 Prozent, was auch das initiale Agreement mit der FDA gewesen war und ja eigentlich auch Standard in Phase-III-Studien ist.

Die zweite Anpassung hat aufgrund neuer Publikationen stattgefunden, die nahegelegt haben – das war die von Thuß-Patience in 2011 –, dass der zu erwartende Unterschied wahrscheinlich größer ist als bei der angenommenen Fallzahl zu Beginn der Planung. Aufgrund dessen ist das noch einmal angepasst worden.

Das heißt, wenn man diese beiden Informationen, diese Publikation und die Information über das Recruitment, schon bei der Studienplanung gehabt hätte, hätte man die Fallzahl sicherlich so geplant, wie es hinterher auch stattgefunden hat.

Noch ein anderer Punkt: Beide Fallzahlanpassungen sind natürlich verblindet durchgeführt worden zu einem Zeitpunkt, wo sie keinen Einfluss in Form irgendeiner Verzerrung der Studienergebnisse haben konnten.

Vielleicht darf ich noch kurz etwas zu den Unterschieden bei den Regionen sagen, wenn Sie erlauben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Langer (Lilly Deutschland):** Wir haben uns auch gefragt, wie das kommt. Wenn man sich insgesamt die präspezifizierten Subgruppen ansieht, sieht man in der REGARD schon eine sehr starke Konsistenz, aber bei den Regionen sieht man in der Tat Inkonsistenzen. Wir haben natürlich gesehen: Beim PFS sieht man klare konsistente Effekte in den Regionen, aber nicht beim Overall Survival. Das deutet darauf hin, dass es Sinn macht, in den Blick zu nehmen, was nach Progress passiert bzw. dann, wenn die Patienten eine Nach-Studien-Therapie bekommen haben. Wir haben uns das angesehen und sehen natürlich die Imbalancen aufgrund der Situation bei den Nach-Studien-Therapien. Wenn man versucht, diese Imbalancen zu adjustieren, und in den Analysen danach gewichtet, sieht man, dass die Effekte beim Overall in den verschiedenen großen Regionen und in der Region, die Europa einschließt, konsistenter mit dem Gesamtstudienresultat sind. Man sieht also: Wenn man da stärker balanciert, ist man konsistenter.

Weiterhin haben wir uns angesehen, wie es nur für die Patienten aussieht, die keine Nach-Zulassungs-Therapie bekommen haben. Da sieht man, dass ein klarer Vorteil auch in Regionen stattgefunden hat, die Europa inkludieren. Daraufhin könnte man sagen: Okay, wenn man bei Nach-Zulassungs-Therapie ausgleicht, sind die Ergebnisse konsistenter. Das Nach-Zulassungs-Treatment war jedenfalls kein Treiber, der jetzt den Ramucirumab-Effekt verdeckt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Al-Batran.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin noch bei der Antwort auf Ihre Frage nach der Post-Progressions-Therapie: Es geht hier um Irinotecan. Das ist für Sie natürlich etwas schwierig, weil das in dieser Indikation nicht zugelassen ist. Eine der wenigen Studien, in der überhaupt Chemo – hier Monotherapie Irinotecan – gegen Best Supportive Care getestet worden ist, ist von Herrn Thuß, Oberarzt bei uns in der Charité, durchgeführt worden. Da ist gezeigt worden, dass es einen Überlebensvorteil gibt. Dabei muss man sehr kritisch anmerken, dass es eine sehr kleine Studie war und die statistische Grundlage deswegen, glaube ich, dünn ist. Es sind letztlich keine 40 Patienten auswertbar gewesen. Deswegen würde ich auf die Post-Progressions-Therapie nicht zu sehr abheben, weil wir nicht aus großen Studien wissen, wie der Überlebensvorteil dabei ist. Trotzdem ist es eine gut durchgeführte Studie im Rahmen dessen, was in Deutschland möglich war. Deswegen wird es breit eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Al-Batran, bitte.

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGHO):** Ich wollte nur ganz kurz darauf hinweisen, dass natürlich die Effekte der regionalen Unterschiede in der REGARD-Studie bereits im Zulassungstext inkludiert sind.

Ramucirumab als Monotherapie ist ja nur für Patienten zugelassen, die für eine taxanhaltige Therapie keine Kandidaten sind. Das ist schon inkludiert in der Indikationsstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann gehen wir schon einmal zu den Kosten. Währenddessen fällt bestimmt irgendetwas ein. – Bitte schön, Herr Gerber-Grote.

**Herr Dr. Gerber-Grote:** Dieses Dossier veranlasst mich, noch einmal zwei ganz generelle Bemerkungen zu den Kosten zu machen, weil das vielleicht auch für andere pharmazeutische Unternehmer wichtig ist.

Die eine ist: Wir berechnen immer den Verwurf von Arzneimitteln. Sie sollten gar nicht erst anfangen, Rechnungen ohne Verwurf anzustellen; denn es wird Ihnen von den Kassen ja mit Verwurf erstattet.

Die andere: Wir sind bisher immer konsistent darin gewesen, wo eine Fachinformation erlaubt, ein Arzneimittel länger zu geben, als es in den Studien gegeben wird, das so zu berechnen. Da sollten Sie auch konsistent zu den Berechnungen bleiben, die wir bisher gemacht haben.

Es ist einfach sehr wichtig, das hier noch einmal anzumerken, weil wir eben konsistent über die Dossiers bleiben wollen. Daran sollten Sie sich auch in Ihrem Dossier halten.

**Herr Borchardt-Wagner (Lilly Deutschland):** Danke für die Anmerkungen. – Ich glaube, wir haben in der Stellungnahme, die wir eingereicht haben und die Ihnen ja auch vorliegen wird, durchaus Ihrem Hinweis, das auf der Jahresbasis zu berechnen, Rechnung getragen. Wir haben uns bei unserem Dossier jedoch ein Stück weit auf die Nutzenbewertungsverordnung gestützt, wo es ja heißt, dass sozusagen eine sinnvolle Berechnung anzuführen ist, und darauf abgehoben, zu sagen: Da mag es auf der einen Seite sein, dass die Basis immer die Jahrestherapiekosten sind, aber in der Realität stellt es sich bei uns doch so dar, dass ein Patient ja nicht über einen Jahreszeitraum diese Therapie erhalten wird, wie sie in der Studie gewesen ist. – Das war unser Ausgangspunkt für die Fragestellung, das so darzustellen, wobei wir Ihren Gedanken in der Stellungnahme aufgenommen haben. Wir haben das nachgereicht, um da Konsistenz zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, liegt vor, haben wir hier. Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Eyding noch einmal.

**Herr Dr. Eyding:** Ich gehe noch einmal zurück zu den regionalen Interaktionen. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist es schon relevant, ob eine Post-Progressions-Therapie stattgefunden hat oder nicht, egal, in welcher Region ich mir das ansehe. Also bei denjenigen, die eine Post-Progressions-Therapie bekommen haben, zeigt Ramucirumab keinen Vorteil, da, wo keine gegeben worden ist, zeigt es einen Vorteil. Habe ich das richtig im Kopf? – Das ist eine Analyse, die Sie selber eingereicht haben.

**Herr Dr. Langer (Lilly Deutschland):** Wenn man sich nur die Patienten ansieht, die keine Nach-Studien-Therapie bekommen haben, dann sieht man den Vorteil in den Regionen, die Europa mit einschließen. Dann gab es noch eine Analyse, wo wir die Nach-Studien-Therapie zensiert haben; das heißt, die Information des Überlebens geht nur ein, solange Ramucirumab oder der Vergleichsarm gegeben worden ist ohne die Situation der Nach-Studien-Therapie. Auch da sieht man einen größeren Vorteil in den Regionen, die Europa inkludieren. Man kann also sagen, dass der positive Overall Survival-Studieneffekt insgesamt nicht dadurch getrieben worden ist, dass es noch eine zusätzliche Therapie in der dritten Linie gegeben hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Herr Eyding? – Dann Frau Olberg, bitte.

**Frau Olberg:** Ich möchte einen ganz anderen Punkt ansprechen, und zwar will ich auf die Time-to-Event-Analyse der unerwünschten Ereignisse eingehen. Es klang bei Ihnen schon in der Stellungnahme und in der Bewertung und in Ihren Unterlagen an, dass wir gegebenenfalls von einer informativen Zensierung ausgehen müssen. Sie haben hier schon einige Erklärungen geliefert. Mir war bei diesem Punkt noch nicht so ganz klar, wie Sie bei der Analyse mit Todesereignissen umgegangen sind. Es sind ja durchaus auch einige Patienten aufgrund eines UEs in beiden Studien gestorben. Bei dieser Analyse wäre das im Zusammenhang mit der informativen Zensierung ein Punkt, der erläutert werden müsste.

**Herr Dr. Langer (Lilly Deutschland):** Ein unerwünschtes Ereignis ist für die Patienten gezählt worden, die auch wirklich solch ein Ereignis gehabt haben, und die anderen sind zensiert worden. Es wurde als Event nur das unerwünschte Ereignis gezählt. Zensiert worden ist dann ab letztem Beobachtungszeitpunkt oder letzter Dosis plus 30 Tage.

Vielleicht kann ich noch einmal auf die unerwünschten Ereignisse eingehen; denn es ist methodisch etwas komplex und ziemlich schwer zu verstehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne.

**Herr Dr. Langer (Lilly Deutschland):** Wir haben generell in onkologischen Studiendesigns das Problem, dass es ungleiche Beobachtungsdauern und rekurrende Ereignisse gibt. Das macht es ja in der Onkologie etwas komplexer, einen Gesamteindruck der unerwünschten Ereignisse zu bekommen. Deshalb sind die klassischen Analysen, bei denen man sich nur die Raten ansieht und diese vergleicht, bei ungleichen Beobachtungszeiten natürlich verzerrt, und zwar meistens zugunsten der Therapie, die kürzer beobachtet worden ist.

Wir wollten noch zusätzliche Analysen einreichen, damit wir das Gesamtbild abrunden, und schauen, wie groß die eventuelle Verzerrung sein könnte. Deshalb sind diese Time-to-Event-Analysen gemacht worden, bei denen man natürlich weiß: Informative Zensierung wird eine Verzerrung ergeben. Bei einer uninformativen Zensierung setzt man voraus, dass zu dem Zeitpunkt, wenn man zensiert, das Risiko das gleiche wäre, als wenn der Patient weiter beobachtet worden wäre. Das ist natürlich nicht der Fall, wenn die Studientherapie abgebrochen worden ist. Also hat man eine Verzerrung meistens zuungunsten der Patienten, die mehr Zensierungen haben. Insofern haben wir diese Analyse gemacht und eine andere Analyse, die die rekurrenden Ereignisse mit in Betracht zieht, also diese „mean cumulative function“.

Um zu dem Gesamtbild zu kommen: Die Analysen, die gemacht worden sind und auch bei FDA und EMA eingereicht worden sind, sind sehr konsistent. Was wir gesehen haben entspricht dem, was wir auch vorher in anderen Analysen für die Zulassungsbehörden sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Dr. Kulig:** Eine kurze Nachfrage. Tod haben Sie dort nicht als Ereignis gesehen, sondern zensiert, wenn der vorher eingetreten ist. Haben Sie das wirklich nicht als UE bewertet, sondern zensiert?

**Herr Dr. Langer (Lilly Deutschland):** In der speziellen Analyse, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Vielleicht noch einmal eine Frage an den Vertreter der DGVS. Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass der pharmazeutische Unternehmer sehr wichtige patientenrelevante Endpunkte einschließlich Lebensqualität und Systemkontrolle in adäquater Form für die Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt hat und dass Sie aus diesen Studiendaten im Vergleich zum Kontrollarm einen wichtigen Fortschritt in der palliativen Versorgung der zu behandelnden Patienten ableiten. Damit sind wir bei der Frage, was der Wert einer Verlängerung der Überlebenszeit um 2,2 bzw. 1,4 Monate ist. Vielleicht können Sie noch zwei, drei Takte dazu sagen, Herr Professor Kolligs, weil das eben für uns eine ganz wichtige Frage ist. Wir wissen, dass wir es hier mit Patienten zu tun haben, die durchschnittlich nur noch sieben oder acht Monate an Lebenserwartung haben. Da sind zwei Monate sicherlich ein Zeitraum, der nicht unerheblich ist. Aber für uns stellt sich immer die Frage: Wie ist das am Ende zu quantifizieren?

**Herr Prof. Dr. Kolligs (DGVS):** Danke schön. – Wir befinden uns ja in einer Situation, wo wir in einer Zweitlinientherapie kein zugelassenes Medikament haben und immer vor dem Dilemma stehen, was wir mit den Menschen machen, die letztlich auch eine Therapie nachfragen. Vor dem Hintergrund ist es für uns sehr wichtig, dass wir dieses Medikament als erstes Zweitlinientherapeutikum bekommen, insbesondere da es mit einem Taxan kombiniert werden kann, welches ja in dieser Situation mit ein Pseudostandard, so will ich mal sagen, ist. So sehen wir auf jeden Fall einen Stellenwert in der Betreuung dieser Patienten in der vorletzten Phase ihres Lebens in Form des Erhalts der Lebensqualität über eine längere Zeit, als es ohne Therapie möglich wäre, und gleichzeitig in Form der Gewinnung von sicherlich lebensqualitätsadjustierter Lebenszeit. Von daher würden wir auf jeden Fall dafür plädieren, dass dieses Medikament einen Stellenwert in dieser vorletzten Lebensphase hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir würden das grundsätzlich unterstützen, dass es in diese Richtung geht. Wir haben hier schon öfter diskutiert: Wie wägen wir das ab? Wie bedeutsam ist das gegenüber potenziellen Nebenwirkungen? – Da ist eben hier, glaube ich, festzuhalten, dass es eine Überlebenszeitverlängerung gibt bei Patienten, die nur noch sehr kurz leben.

Wir hätten uns – ich glaube, wir hatten das auch gesagt – als Alternative vorstellen können, Irinotecan als Vergleichstherapie zu nehmen. Das können Sie nicht machen, weil es nicht zugelassen ist, aber grundsätzlich käme das als etwas infrage, was eingesetzt wird. Deswegen sehen wir das häufig in Deutschland, wie ich hoffe, in der nachfolgenden Drittlinientherapie.

Was für Ramucirumab spricht, ist die gute Verträglichkeit. Das liegt inzwischen aber auch sicherlich an den Ärzten, weil die meisten, die das einsetzen, mit den antiangiogen wirkenden Substanzen wie Bevacizumab gut vertraut sind und öfter auftretende Nebenwirkungen heute sehr frühzeitig kontrollieren.

Wir fanden beim ASCO-Kongress in Chicago spannend, dass es potenziell genetische Polymorphismen gibt, die uns auf die Dauer vorhersehen lassen, welche Patienten eine Hypertonie bekommen und welche nicht. Das wird sicher in Zukunft spannend sein, diese Patienten besser zu selektionieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Dr. Bartmann.

**Herr Dr. Bartmann:** In den Studien liegt das Patientenalter relativ gering bei etwa 61 Jahren. Wir wollten um eine Erklärung bitten bzw. fragen, ob das auch dem üblichen Alter bei dieser Erkrankung entspricht.

Wir haben noch eine weitere Frage bezüglich der Zweitlinientherapie und dem Einsatz von Taxanen. Es ist verständlich, weil Ramucirumab zugelassen ist mit Paclitaxel. Aber wir wollten noch einmal nachfragen, welchen Stellenwert Paclitaxel im Vergleich zu Docetaxel in der klinischen Praxis hat. Kann man dazu etwas sagen, oder liegen da Erfahrungen vor?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Brück zum ersten Teil. Oder beantworten Sie beide Teile?

**Herr Dr. Brück (Lilly Deutschland):** Zum ersten Teil; eine Aussage zum Stellenwert muss ich den Kollegen aus der Klinik überlassen. – Es ist so, dass natürlich das mediane Alter, in dem ein Magenkarzinom in Deutschland diagnostiziert wird, laut den Daten des Robert-Koch-Instituts bei ungefähr 70/71 Jahren liegt. Man muss aber auch sehen, dass das nicht bedeutet, dass all diese Patienten auch wirklich einer Therapie unterzogen werden, vor allem eben einer Chemotherapie. Wir haben ja auch Daten eingereicht, die aufgrund einer epidemiologischen Studie erhoben wurden, in der wir die Daten der Betriebskrankenkassen haben auswerten lassen. Da sehen wir, dass das mediane Alter der Patienten, die wirklich eine Chemotherapie bekommen, zwischen 60 und 68 Jahren liegt. Das ist eben die Erstlinienchemotherapie; das heißt, wir sehen hier schon einen deutlichen Shift nach unten.

Wenn wir uns jetzt anschauen, welche Patienten noch eine Zweitlinientherapie bekommen, stellen wir fest, dass das in Deutschland überhaupt nur ungefähr 30 bis 50 Prozent aller Patienten sind. Und gemäß den S3-Leitlinien wird das nur für die Patienten empfohlen, die noch einen guten Allgemeinzustand haben. Somit kann man davon ausgehen, dass sicherlich ein weiterer Teil der Patienten keine weitere Therapie bekommen wird, nämlich der Teil der Patienten, die mehr Komorbiditäten aufweisen, die mehr Therapienebenwirkungen aus der First Line aufweisen und die dann ja auch nicht mehr so fit sind, eben keinen guten Allgemeinzustand mehr haben. Es ist wahrscheinlich so, dass das tendenziell eher die älteren Patienten sind. So ist eben hier anzunehmen, dass die Patienten, die in der Versorgungsrealität eigentlich eine Zweitlinientherapie bekommen, noch einmal ein paar Jahre jünger sein werden als die, die eine Erstlinientherapie bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Al-Batran zum zweiten Teil.

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGHO):** Das ist eine sehr gute Frage. Ich versuche, die Situation bei den verfügbaren Medikamenten etwas zu erläutern. Wir haben als behandelnde Ärzte und auch als Fachgesellschaften vor der Zeit von Ramucirumab immer empfohlen, dass bei Patienten, die eine Erstlinientherapie bekommen haben und progredient sind, Taxane oder Irinotecan mit oder ohne 5-FU eine Therapieoption wären – wohlgedacht: Beides nicht zugelassen. Als Taxane gibt es hier Docetaxel und Paclitaxel.

Docetaxel ist toxischer – das muss man sagen –, vielleicht so vom Gefühl her auch etwas effektiver; es gibt ja keine Head-to-Head-Studien. Ich muss aber ehrlich sagen: Docetaxel spielt in der Zweitlinientherapie kaum eine Rolle in Deutschland, weil es einfach zu intensiv ist. Man muss es mit 75 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche alle drei Wochen geben – das ist die einzige Dosis, die wirklich gut untersucht ist –, und das führt zu febriler Neutropenie, zu höheren Raten an Neutropenien. Das heißt, Docetaxel rutscht eher in die neoadjuvante Situation oder wird vielleicht bei einer kleinen Gruppe von Patienten in der ersten Linie genommen.

Paclitaxel oder Irinotecan sind sicherlich die eher bevorzugten Optionen. Von daher denke ich, dass die Kombination mit Paclitaxel durchaus eine glückliche Kombination ist. Wenn wir Irinotecan geben, dann geben wir es meistens mit 5-FU zusammen in Form des FOLFIRI-Schemas. Das FOLFIRI hat schon seine Nebenwirkungen in der zweiten Linie. Das ist eine sehr fragile Patientengruppe.

Ich muss ehrlich sagen: Wir setzen ja Ramucirumab inzwischen schon ein Jahr ein. Früher hat man, wenn wir nach einer intensiven Zweifachtherapie mit Platin dem Patienten auch noch FOLFIRI gegeben haben, schon die Belastung gemerkt, sowohl die körperliche bzw. physische wie auch die psychologische. Es ist schon eine gute Nachricht für die Patienten im Moment, wenn ich ihnen sage, dass sie Paclitaxel bekommen, das in seiner wöchentlichen Gabe sehr verträglich ist, plus einen Antikörper, also keine Chemotherapie, mit wenig Nebenwirkungen, ohne Haarausfall, ohne größeren Durchfall oder Fatigue-Ereignisse. Man muss sagen, das merkt man schon, dass es eine andere Liga als FOLFIRI ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann zur Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz zur Datenbasis, Herr Bartmann. Es gibt eine randomisierte Phase-III-Studie Irinotecan gegen Paclitaxel, auch publiziert; die hatten wir zitiert. Es gibt eine vernünftige Datenbasis für Paclitaxel-Monotherapie. Das ist also nicht aus der Luft gegriffen.

**Herr Dr. Bartmann:** Es gibt aber doch auch eine Vergleichsuntersuchung mit Docetaxel. Ist das richtig?

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGHO):** Die Second-Line-Studien sind wie folgt: Es gibt eine englische Studie Docetaxel vs. Best Supportive Care. Da war Docetaxel tatsächlich mit einem Überlebensunterschied assoziiert, was in der absoluten Größe mit 1,6 Monaten sehr ähnlich bzw. identisch war zu Ramucirumab. Es gibt eine kleine deutsche Studie von unserer Arbeitsgruppe, in der gezeigt wurde, dass auch Irinotecan das Überleben verbessert; allerdings umfasste sie nur 40 Patienten. Hier ist also die Datenlage dünn; das muss man sagen. Es gibt eine große asiatische Studie – das ist die Dritte –, in der Irinotecan mit Paclitaxel verglichen wurde. Da war kein Unterschied, da war Paclitaxel sogar tendenziell besser, aber eben eine asiatische Studie. Von daher gehen wir von einer Äquivalenz zwischen Irinotecan-Mono – nicht FOLFIRI, das wissen wir nicht – und Paclitaxel aus.

**Herr Dr. Brück (Lilly Deutschland):** Ich möchte aufgreifen, was schon erwähnt wurde. Ich selbst bin Hämato-Onkologe, um das einzuleiten, und habe bis vor zwei Jahren Patienten betreut. Es gibt sicherlich einen qualitativen Unterschied bei den Nebenwirkungen, die unter Docetaxel in der dreiwöchentlichen Gabe zu beobachten sind, so wie es in der englischen Studie untersucht wurde, im Vergleich zum Beispiel zur wöchentlichen Gabe von Paclitaxel. Wenn man sich die Studien daraufhin anschaut, welche Nebenwirkungen aufgetreten sind – natürlich hinkt dieser Vergleich immer –, dann ist ganz klar festzustellen, dass der Überlebensvorteil, der unter Docetaxel in England erreicht wird – wohlgemerkt: in einer Open-Label-Studie –, mit einer erheblichen Zunahme von Nebenwirkungen erkauft war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Keine mehr. Dann brauchen wir auch nicht ohne Not weiterzufragen. Ich frage die anderen Stellungnehmer, die sich ja auch schriftlich geäußert haben, was Dosierung angeht, was sonstige Fragen angeht, was Diagnostik angeht: Möchten Sie das hier noch mündlich vortragen, oder nehmen Sie Bezug auf die schriftlichen Stellungnahmen? – Ich sehe Nicken, auch vom vfa.

Dann würde ich vorschlagen, dass Sie aus Ihrer Sicht noch einmal kurz die zwei, drei Punkte, die angesprochen worden sind, zusammenfassen. Danach können wir die Anhörung beenden. – Frau Professor Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Vielen Dank. – Ich fasse gerne noch einmal die Punkte zusammen, die ja auch von Ihnen angesprochen worden sind, Herr Hecken.

Beim Overall Survival ist, glaube ich, relativ klar geworden, dass die Anwender das im Sinne der Patienten als einen Schritt nach vorne sehen. Wenn man dann auch noch das geringe bzw. gut beherrschbare Nebenwirkungsprofil sieht – das wurde viel diskutiert –, so spricht das für einen beträchtlichen Zusatznutzen, den wir ja auch gerne haben möchten.

Die regionalen Unterschiede, die angesprochen wurden, halten wir für Effekte, die zufällig entstanden sind; das haben wir, glaube ich, in der Stellungnahme adressiert. Auch die Kosten – sie wurden ja auch adressiert – haben wir dort korrigiert.

So möchten wir an dieser Stelle von unserer Seite nur noch einmal festhalten: konsistente Daten für Ramucirumab, zwei große konsistente RCTs, die in der Zweitlinientherapie einer Magenindikation eigentlich bisher einzigartig sind – was die Zukunft bei anderen Substanzen bringt, werden wir sehen –, Overall Survival besser, Lebensqualität besser, und das bei gutem Nebenwirkungsprofil. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen haben.

Wir werden das zu werten haben und werden uns vor allen Dingen mit der Fragestellung der Verlängerung des medianen Überlebens in der späten Lebensphase kurz vor dem Tod und dem Stellenwert einer Chemotherapie in einer solch späten Lebensphase auseinanderzusetzen haben. Dann werden wir entsprechend den Wirkstoff bewerten.

Danke, dass Sie da waren. Ich sage: Bis zum nächsten Mal! Sie sind ja ständige Gäste hier.

Schluss der Anhörung: 11.41 Uhr