

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Regorafenib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Februar 2016  
von 15.52 Uhr bis 16.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Dietze  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Dr. Strauss  
Herr Tamoschus

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Lebioda  
Frau Schmid

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Fetscher  
Herr Dr. Paulides

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

Herr Dr. Brück  
Frau Dr. Hanne

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Ezernieks  
Frau Glaser

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.52 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss, erneute Bewertung nach Fristablauf für Regorafenib. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung eine Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember 2015, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingereicht worden sind: von Bayer Vital, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, DGVS, von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, von der DGHO, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Amgen, von Lilly, von medac, von Merck Serono, von Servier und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Frau Dr. Dietze, Herrn Dr. Schwenke, Herrn Dr. Strauss und Herrn Tamoschus von Bayer Vital, Frau Lebioda und Frau Schmid von Amgen, Herrn Dr. Fetscher und Herrn Dr. Paulides von der AkdÄ, Herrn Dr. Brück und Frau Dr. Hanne vom Lilly, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Erdmann von medac, Herr Ezernieks und Frau Glaser von Servier sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Ein geschäftsleitender Hinweis: Bitte benutzen Sie das Mikrofon – wir führen Wortprotokoll –, und nennen Sie jeweils Ihren Namen sowie das entsendende Unternehmen, die Institution, wenn Sie sich zu Wort melden.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz seine wesentlichen Punkte darzulegen, die sich aus der Dossierbewertung des IQWiG ergeben. Für mich wäre die Fragestellung von besonderem Interesse, wie relevant die Nebenwirkungen sind, die in der Dossierbewertung eine Rolle gespielt haben, insbesondere vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Last-Line-Indikation auf der einen Seite und des nur geringen Unterschiedes beim Gesamtüberleben auf der anderen Seite. Ganz wichtig: Wie ist der Stellenwert von Antitumorthérapien in der vorliegenden Therapiesituation einzuordnen, die gegebenenfalls unter palliativen Gesichtspunkten eher zur Systemkontrolle und nicht primär mit dem Ziel der Überlebenszeitverlängerung eingesetzt werden? Das soll aber keine Beschränkung dessen sein, was hier diskutiert werden kann. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Tamoschus.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Vielen Dank, Herr Hecken, für die kurze Einführung in den Kontext, in dem wir uns schon nach zwei Jahren wieder treffen – Sie haben das angesprochen –, Regorafenib in der Indikation mKRR, in der sich die Therapie in den letzten zweieinhalb Jahren wirklich etabliert hat. Einige Punkte, die Sie gerade angesprochen haben, werde ich auch adressieren.

Ich möchte kurz das Team vorstellen. Melita Dietze aus dem Bereich Market Access ist dabei, Herr Carsten Schwenke, unser Biostatistiker, und mein Kollege Phillip Strauss aus dem Bereich Medizin/Onkologie. Ich vertrete den Bereich Market Access Onkologie.

Sie hatten das kurz angerissen. Wir hatten letztendlich 18 Monate Zeit, weitere klinische Daten vorzulegen, die die bereits im Rahmen des ersten Verfahrens vorgelegten positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bestätigen oder eventuell sogar eine Verbesserung zeigen. Dementsprechend haben wir eine zweite randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie für dieses erneute Bewertungsverfahren vorgelegt. Damit haben wir neben den positiven Gesamtergebnissen aus der ersten Studie, der CORRECT-Studie, die wir bereits im ersten Verfahren vorgelegt haben, weitere positive Ergebnisse einer zweiten Studie sowie eine relevante Metaanalyse. Diese Metaanalyse entspricht der Population

des europäischen Labels. Damit haben wir ein sehr hohes Evidenzniveau, das sich in Bezug auf das erste Verfahren deutlich erhöht hat und gleichzeitig alle Ergebnisse bestätigt.

Die IQWiG-Bewertung bezieht sich auf diese beiden Studien und auch auf die Metaanalyse. Das IQWiG erkennt hier einen Zusatznutzen an. Das ist natürlich grundsätzlich etwas, dem wir zustimmen. Aber auch wir haben, wie Sie sich denken können, einige wichtige Kritikpunkte, vor allen Dingen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Auf die möchte ich hier ganz kurz eingehen.

Zum einen ist das ein Punkt, den Sie bereits angesprochen haben, Herr Hecken. Der maßgebliche Grund der Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist der Ausschluss von Antitumorthérapien im Rahmen der Best Supportive Care. Das ist eine Argumentation, die aus unserer Sicht weder aus medizinischer Perspektive noch aus Verfahrenssicht wirklich nachvollziehbar ist. Zum einen hätten Patienten im Regorafenib-Arm zwei Antitumorthérapien bekommen, zum anderen hat der G-BA selber bei der Beschließung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und noch einmal im Rahmen der Tragenden Gründe bei der ersten Bewertung zu Regorafenib im mKRK die Antitumorthérapien als nicht regelhaft festgelegt und vorgesehen. Von daher können wir dieser Argumentation tatsächlich nicht folgen.

Ein wichtiges Thema, das immer wieder angesprochen wurde und das auch für uns wichtig und bedeutsam ist, ist die Repräsentativität der Daten. Wir haben Daten aus einer deutschen nicht interventionellen Studie, der RECORA-Studie, gezeigt, aus denen Sie ersehen, dass eine große Mehrheit der Patienten in dem Stadium, die dort behandelt werden, tatsächlich einen ECOG von PS 0 oder 1 haben. Wir gehen davon aus, dass am Ende in dieser Studie vielleicht 15 Prozent der Patienten einen schlechteren Performancestatus haben, der sich im Übrigen im Verlaufe der Therapie verbessern kann, insbesondere dann, wenn die Morbiditäten entsprechend durch den Tumor bedingt sind und durch die antitumoröse Therapie abgemildert werden können.

De facto werden im Versorgungsalltag mit Regorafenib gemäß der Leitlinie Patienten in dritter und vierter Linie behandelt. Da ist davon auszugehen, dass die Patienten, die für die Therapie infrage kommen, häufig einen ECOG 0 oder 1 haben. Sollten sie in einem schlechteren Gesundheitszustand sein, wird natürlich der Arzt mit dem Patienten individuell entscheiden, inwiefern überhaupt noch antitumoröse Therapien bzw. Regorafenib infrage kommen. Auch diesen Patienten sollte natürlich die Therapie nicht vorenthalten werden.

Ein weiterer Punkt, den ich gerne betonen möchte, ist die Tatsache, dass sich auch unsere beiden hier vorgelegten Studien nicht maßgeblich von anderen Phase-III-Studien unterscheiden. Wir haben uns im Rahmen der Stellungnahme 30 publizierte Phase-III-Studien in der Indikation mKRK angeschaut. Von denen hatten 23 Studien weniger als 5 Prozent ECOG-2-Patienten, 10 umfassten gar keine ECOG-2-Patienten. Wir sehen, dass auch in keinem anderen Verfahren außerhalb des metastasierten kolorektalen Karzinoms bisher das Fehlen oder der repräsentative Anteil von ECOG-2-Patienten zu einer maßgeblichen Beeinträchtigung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens geführt haben.

De facto liegen hier zwei Phase-III-Studien mit einem hohen Evidenzgrad und einem geringen Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, sodass sich hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aus unserer Sicht ein Beleg ergibt, insbesondere auch aufgrund der durchgeführten Metaanalyse.

Ein paar wenige Punkte noch zum Ausmaß des Zusatznutzens, die für uns wirklich bedeutend sind. Zum einen haben wir ein hoch signifikantes PFS, einen hoch signifikanten Therapieeffekt mit Hazard Ratios von 0,49 bzw. 0,31 in den beiden Studien. Das wird nach wie vor bisher nicht in die Bewertung

einbezogen. Auch die unerwünschten Ereignisse müssen unseres Erachtens im Hinblick auf das temporäre Auftreten und die in der Regel gute Therapierbarkeit noch einmal betrachtet und auch bewertet werden, wie das in einigen anderen Verfahren zum Teil schon geschehen ist. Sie führen damit für uns in der Abwägung zwischen Nutzen und unerwünschten Ereignissen nicht zu einer maßgeblichen Herabstufung. Wir sehen auch einige Inkonsistenzen in der Betrachtung der UE durch das IQWiG, beispielsweise die UE vom Grad  $\geq 4$ , die nicht in die Bewertung einbezogen werden, obwohl sie in der Schwere durchaus einen Unterschied zum Grad 3 darstellen. In den UE vom Grad  $\geq 4$  zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Regorafenib und Best Supportive Care.

Zu meinem letzten Punkt, hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens, möchte ich kurz auf die Lebensqualität eingehen, die am Rande des Verfahrens schon ein großes Thema war. Sie sehen, dass wir hier mit großer Sorgfalt analysiert und ausführlich zum Thema Lebensqualität dargestellt haben, und zwar auf der Einzelfragenebene wie auch im Rahmen der Stellungnahme zusätzlich auf Basis der Funktionsklassen, wie das vom IQWiG gewünscht war. Insgesamt ist festzuhalten, dass sich auch in der neuen Analyse keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Regorafenib und Best Supportive Care ergeben.

Für uns ist es so, dass wir nach mittlerweile fast drei Jahren Erfahrung sagen können, dass die Behandler im klinischen Alltag mit der Substanz gut umgehen und damit lebensverlängernd und progressionsverzögernd behandeln können. Das bestätigen die Studiendaten insofern, als es sich unseres Erachtens für den Patienten tatsächlich um einen beträchtlichen Zusatznutzen handelt. – Das ist unser abschließendes Statement für das erste Plädoyer. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank für die Ausführungen. Zwei Anmerkungen dazu und dann konkrete Nachfragen zu den Daten, die Sie in den Stellungnahmen nachgeliefert haben.

Zunächst einmal muss man feststellen, dass die Studie, die Sie nachgereicht haben, weniger als 10 Prozent des Gesamtgewichts ausmacht, die Daten in ihrem Umfang durch die japanische Studie kaum erweitert worden sind – damit hier kein falscher Eindruck entsteht. Dass Sie gerade nicht kongruente Ergebnisse haben, sehen Sie beim Gesamtüberleben. Das sehen Sie im Bereich der unerwünschten Ereignisse nicht. Vielmehr haben Sie hier sowohl eine inhaltliche als auch eine statistische Heterogenität in vielen Fällen, obwohl die Studie sehr klein ist. Zum Beispiel treten im Bereich der Diarrhö unter Regorafenib gar keine Ereignisse auf, was deutlich unterschiedlich ist zu der anderen Studie. Insofern ist es überhaupt nicht sinnvoll, das in einer Metaanalyse zusammenzufassen. Das haben wir entsprechend beschrieben. Damit reduziert sich die Verwendbarkeit jeglicher Ergebnisse zur Lebensqualität aus dieser Studie, um nicht zu sagen: Sie sind damit nicht zu verwenden.

Zu den Antitumorthérapien. Sie haben meines Erachtens eben falsch wiedergegeben, welche Konsequenzen daraus entstehen würden. Es geht nicht darum, zu sagen, dass im Regorafenib-Arm eine definierte zweite oder in dem anderen Arm eine definierte Antitumorthérapie gegeben werden müsste, sondern dass Sie das den Patienten in der Vergleichsgruppe untersagt haben. Es geht sowieso nur um die Vergleichsgruppe. Dort ist Best Supportive Care. Ihre eigene Studie zeigt, dass das nicht sinnvoll war. Denn nachdem das freigegeben worden ist, ist das in großem Umfang genutzt worden. Ganz offensichtlich haben die Studienärzte und -ärztinnen den Bedarf gesehen, bestimmte Therapien anzuwenden. Das haben Sie durch Ihr Studiendesign verhindert. Das ist auch in der japanischen Studie nicht anders. Insofern bleibt das Problem nach wie vor bestehen.

Jetzt aber ganz konkret zu den Daten. Zwei Punkte dazu, zum einen zu den unerwünschten Ereignissen und zum anderen zur Lebensqualität.

Sie haben die unerwünschten Ereignisse wieder so aufbereitet, dass man die Grad-4-Ereignisse nicht verwenden konnte. Das sehen Sie an den diskrepanten Daten, die Sie in Ihrer Tabelle 4-55 und 4-61 haben. Wenn Sie sich in der Tabelle 4-55 die Gesamtsumme der Ereignisse mit Grad 3 und 4 anschauen, dann sehen Sie, Sie sprechen von 75 Prozent, weil Sie da den sogenannten Worst Grade nicht als ein Ausschlusskriterium genommen haben. Auch diejenigen, die ein Ereignis mit Grad 5 hatten, sind in diese Auswertung eingeflossen. Schauen wir uns nun die Einzelereignisse in Tabelle 4-61 an. Dort ist die Summe von Grad 3 und 4 nur 64,6 Prozent. Sie unterschätzen hier also dramatisch den Anteil der Grad-4-Ereignisse wieder durch die Worst-Grade-Analyse. Das ist ein bisschen „Und täglich grüßt das Murmeltier“. Der Murmeltiertag war erst vor kurzem. Das ist schon in der Anhörung gewesen, das haben Sie in den entsprechenden Daten, die Sie für das erste Verfahren nachgereicht haben, auch so gemacht, und hier haben wir das gleiche Problem. Sie haben das nur für die Gesamtrate adressiert, aber nicht für die Einzelereignisse. Man sieht am Inhalt Ihres Dossiers, dass die Summen von Grad 3 und 4 schlicht und einfach nicht übereinstimmen. Das können Sie bei diesen Tabellen vergleichen.

Insofern lässt sich nicht separat eine Aussage zu den Grad-4-Ereignissen treffen, weil Sie die spezifischen unerwünschten Ereignisse gar nicht bewerten können, weil Sie wieder die Worst-Grade-Analyse gemacht haben.

Zu den Lebensqualitätsdaten. Ich habe es schon in der Stellungnahme gelesen, und Sie haben es jetzt noch einmal gesagt: wie das IQWiG das gewünscht hat. Es geht hier nicht darum, was sich IQWiG wünscht. Es gibt ein EORTC-Manual. Das kennen Sie sicherlich. Sonst hätten Sie die Studie nicht durchgeführt, und sonst hätten Sie das nicht verwendet. Sie kennen sicherlich schon ganz viele Bewertungen des G-BA und des IQWiG. Was Sie in dem Dossier gemacht haben, hat mit keiner Sache etwas zu tun, weder mit dem EORTC-Manual noch mit irgendeiner Bewertung von G-BA oder IQWiG, also dass Sie Einzelfragen analysieren. Vielmehr finden die Analysen selbstverständlich in den Komplexen statt, in den Funktionsskalen und in den Symptomskalen. Das haben Sie nicht gemacht. Sie haben jetzt für das Stellungnahmeverfahren Dinge nachgereicht, aber das hätte vorher schon klar sein müssen.

Ganz konkret dazu Fragen: Sie haben Analysen einmal mit standardisierter Mittelwertdifferenz gemacht und einmal mit Least Square Means. Diese beiden unterscheiden sich qualitativ deutlich. Mir ist unklar, warum das so ist. Es mag durch gewisse Adjustierungen so sein. Aber wenn gewisse Adjustierungen zu qualitativ erheblichen Unterschieden führen, insbesondere im Bereich tatsächlicher statistischer Signifikanz – das sehen Sie bei den meisten Lebensqualitätsskalen –, dann ist da irgendein Problem; so will ich es einmal benennen. Denn die standardisierte Mittelwertdifferenz wird nur angewandt, um eine Relevanzbetrachtung zu machen. Die eigentliche Unterschiedsbetrachtung findet auf den Least Square Means statt. Die standardisierte Mittelwertbetrachtung wird dann für die Relevanzbetrachtung genommen. Wenn Sie bei den Least Square Means einen deutlichen Unterschied sehen, statistisch signifikant, den Sie in der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht mehr sehen, auch nicht mehr statistische Signifikanz, dann kann man hinterher nicht behaupten, das sei alles nicht relevant.

Insofern die erste Nachfrage: Wie kommt es zu diesen qualitativ erheblichen Abweichungen? Ich habe nicht gefunden – aber das kann ich auch übersehen haben –, wie genau die entsprechende Methodik der Berechnung war, welche Adjustierungen vorgenommen worden sind, ob eine Adjustierung

nur für die Square Means und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine Adjustierung vorgenommen worden ist.

Die zweite Frage ist: Sie haben im ersten Dossier von Responderanalysen gesprochen respektive von Minimal Important Differences. Das ist ein ganz übliches Verfahren, um für Symptomskalen und für Lebensqualitätsskalen eine individuelle Response, eine relevante Response festzulegen. Somit kann man die Relevanz von Unterschieden bei Lebensqualität oder Symptomen beschreiben. Sie haben in dem ersten Dossier einen entsprechenden Cutoff-Wert von 10 Punkten auf der EORTC-Skala als eine Möglichkeit benannt. Sie haben noch zwei andere angegeben. Wie sind die Ergebnisse der Responderanalysen? Denn das ist einfach zu rechnen. Wenn man aus Ihren Angaben die Responderanalysen unter Normalverteilungsannahmen zurückrechnet, haben Sie einen statistisch signifikanten Nachteil der sozialen Funktion für Regorafenib. Das heißt, der Eindruck entsteht, dass durch die Art der Analyse und die mehrfach wiederholte Art der Analyse, die nicht am Manual war, die nicht an den Informationen aus den vorhergehenden Bewertungen war und die jetzt auch in den nachgereichten Dingen ist, möglicherweise etwas nicht dargestellt wird, was einen Nachteil von Regorafenib zeigt. Das legen die Daten nahe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Tamoschus, bitte.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Ich würde kurz zwei, drei Dinge zu dem CONCUR-Thema sagen und dann an meine Kollegen zum Thema unerwünschte Ereignisse bzw. Lebensqualität in der Medizin und in der Biostatistik übergeben. – Ganz kurz zu Ihrem Punkt der recht klein dazugekommenen Population aus der CONCUR-Studie. Ich würde es genau andersherum sehen. Es ist eine recht kleine, selektiv ausgewählte Population, die sich aber dennoch mit der anderen Studie zur Metaanalyse zusammenführen ließ. Das haben Sie in Ihrem Bericht bestätigt. Trotz dieser kleinen Population zeigen sich in der Mehrheit der relevanten Punkte die gleichen Effekte. Darüber hinaus haben wir diese Population sehr konservativ ausgewählt. Möglicherweise war bei der übrigen Population, die wir nicht in das EMA-Label geschoben haben, noch ein Anteil an Patienten dabei, die beispielsweise für die Vortherapien nicht geeignet waren und in diese Population hätten hineinkommen können. Von daher haben wir das sehr konservativ durchgeführt.

Mein letzter wichtiger Punkt ist, dass de facto – das haben wir im Dossier hinreichend geschrieben, auch in der Stellungnahme – die Gesamtpopulation der CONCUR-Studie unseres Erachtens gerade in Bezug auf den Versorgungsalltag durchaus eine Rolle spielt, weil wir im Versorgungsalltag sehen, dass nicht alle Patienten adäquat vollständig vortheraپیert sind, wie es dem Label entsprechend in der CORRECT-Studie und der EMA-Zulassung vorgegeben war.

Jetzt würde ich gerne an meine Kollegen übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schwenke. Der hat sich schon warmgelaufen.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Genau, ich habe mir ein paar Notizen gemacht. Mal schauen, ob ich alle Punkte greife; sonst erinnern Sie mich noch einmal.

Der erste Punkt war zur Heterogenität der zwei Studien CORRECT und CONCUR. In der Tat haben wir bei den Metaanalysen geschaut, ob es eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien gibt. Wir sehen einige Endpunkte wie zum Beispiel PFS oder auch Diarrhö, die Sie angesprochen haben, wo es eine beträchtliche Heterogenität gibt. Das heißt, da muss man sich die Einzelstudien anschauen, so wie wir es auch gemacht haben. Auf der anderen Seite kann man bei wichtigen Endpunkten

wie OS oder den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, wo wir keine Heterogenität sehen, die Metaanalysen machen, die wir dann auch durchgeführt haben und das dann in die Bewertung aufgenommen haben.

Ich komme zu den unerwünschten Ereignissen Grad 4. Was wir analysiert haben, sind unterschiedliche Operationalisierungen, unter anderem die UE mit CTCAE-Grad 3 und 4, wo die Patienten, die einen Grad 5 erlitten haben, nicht drin sind, wenn sie vorher Grad 4 hatten. Das ist klar, weil da der Schweregrad eingeht. Deswegen haben wir zusätzlich die unerwünschten Ereignisse mit Grad  $\geq 3$  und  $\geq 4$  dargestellt. Da sieht man im Unterschied zwischen  $\geq 3$  und  $\geq 4$ , wo hauptsächlich die Nebenwirkungen auftreten. Das ist genau bei Grad 3. Würden sie hauptsächlich bei Grad 4 auftreten, dann würden die Patienten, die zwar auch Grad 3 hatten, aber auch Grad 4, nur als Grad 4 gezählt, so wie es in den Analysen passiert, dann hätte auch da ein größerer Schaden auftreten müssen. Aber in der Tat ist es so, dass der Hauptunterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen genau bei den Patienten liegt, die hauptsächlich einen Grad höchstens 3 hatten.

Zur Lebensqualität. Ja, wir haben hier einen neuen Ansatz gefahren. Wir hatten im ersten Verfahren die Analyse nach den Funktionsklassen gemacht. Wir haben da gesehen, die Rücklaufquoten waren nicht so hoch, dass die Daten vom IQWiG und von Ihnen akzeptiert wurden. Deswegen haben wir jetzt einen neuen Versuch gemacht, dass wir uns auf der einen Seite die Einzelfragen angeschaut haben, weil wir in den Einzelfragen, wenn denn da ein großer Unterschied wäre, den auch da hätten sehen können. Wir haben dann aber in der Stellungnahme natürlich noch die entsprechenden üblichen Analysen nachgeschoben. Das heißt, Sie haben alle Daten vorliegen. Wir haben auch diesmal entgegen einem früheren Verfahren alle Tabellen, alle Graphiken in die Stellungnahme hineingepackt, damit Sie sie auch sehen. Das letzte Mal hatten wir das Problem, dass der Anhang nicht allen zugänglich war.

Wir haben uns explizit nicht die Responderanalysen angeschaut. Die Responderanalysen haben „das Problem“, dass man sich bestimmte Zeitpunkte anschauen muss. Das heißt, man schaut sich ein gewisses Zeitintervall an, zum Beispiel zwölf Monate, und schaut sich an, wie viele Responder vorliegen. Wenn ich aber relativ viele Patienten habe, die relativ frühzeitig aus der Studie ausscheiden, sodass ich für neun Monate, zehn Monate gar keine Daten habe, kann ich gar nicht wissen, ob es Responder gibt. Das heißt, sinnvollerweise wende ich da, wo ich sowieso schon ein Problem mit den Rücklaufquoten habe, ein Verfahren wie das MMRM an, also das Modell mit gemischten Faktoren, sodass ich die Analysen auch interpretieren kann, weil in diesen Analysen alle Patienten eingehen, die mindestens den Baseline-Wert und mindestens einen Follow-up-Wert haben. Daher kann ich mir insgesamt den Verlauf über die Zeit anschauen.

Den Punkt „Nachteile im sozialen Status bei den Responderanalysen“ müssten wir prüfen. Dazu kann ich so nichts sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, Nachfrage.

**Herr Dr. Kaiser:** Es ist noch eine Frage unbeantwortet, aber dazu komme ich gleich. – Zum Punkt, den Sie zuletzt genannt haben, mit den MMRM-Analysen und dass das gegen die Responderanalysen spricht. Das ist kein Argument. Sie können selbstverständlich auch mit MMRM-Analysen – Sie machen da nichts anderes, als quasi Werte zu simulieren, also sich zu überlegen, wie die Werte der Patienten, für die Sie keine Nachbeobachtung haben, wären – entweder – das haben Sie hier gemacht – Mittelwertdifferenzen ausrechnen, oder Sie machen damit Responderanalysen. Das hat mit der Aussage, Mittelwertdifferenz berechnen oder Responderanalysen, gar nichts zu tun. Sie haben eine gewisse Unsicherheit, das ist klar, aber die haben Sie bei beiden Verfahren. Dies gilt übrigens

auch für die Mittelwertdifferenz. Sie machen doch eine Mittelwertdifferenz zu einem bestimmten Zeitpunkt, nämlich End of Treatment bzw. End of Beobachtung bzw. End of simulierter Beobachtung. Das ist bei Responderanalysen so, und das ist bei Mittelwertdifferenzen so. Also das, was Sie gerade als Argumente gegen Responderanalysen gesagt haben, würde gegen jede Analyse sprechen. Das verstehe ich also nicht. Das müssten Sie mir noch erklären.

Die Frage, die Sie nicht beantwortet haben, ist, wie die qualitativen Unterschiede nicht nur bei der sozialen Funktion, sondern generell zwischen den Berechnungen zu den Least Square Means und den standardisierten Mittelwertdifferenzen zu erklären sind und wie genau die Methodik der jeweiligen Berechnung dieser beiden Effektparameter war.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Zu den Responderanalysen. Nur damit ich das richtig verstanden habe: Aus Ihrer Sicht sollte man die Responderanalysen so durchführen, dass man die Werte für Patienten extrapoliert, die frühzeitig keine Daten mehr haben, und daraus Responder generiert. Richtig?

**Herr Dr. Kaiser:** Ja. Nichts anderes machen Sie doch auch bei den Mittelwertdifferenzen. Sie überlegen sich, ob Sie ein Ersetzungsverfahren haben, weil Werte fehlen, das mehr oder weniger plausibel einen bestimmten Wert für diesen Patienten nach einer späteren Beobachtung liefert. Das heißt, wenn Sie sagen, das wäre ein Problem, dann wäre das auch für Mittelwertdifferenzen ein Problem, weil dieser Wert in die Mittelwertdifferenzen eingeht. Sie beurteilen bei den Mittelwertdifferenzen doch über alle Patienten im Mittel, bei Responderanalysen auch im Mittel, aber auf individueller Ebene gerechnet, wie die Veränderung war, und orientiert und beurteilt an einem Cutoff, ob es relevant war oder nicht. Das ist überhaupt kein inhaltlicher Unterschied, den Sie für diese beiden Auswertungsmethoden haben.

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

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Es ist sogar ein sehr relevanter und großer Unterschied, dass ich bei den Responderanalysen wirklich Daten inputiere im Sinne von: Ich muss mir simulieren, wie der Patient ausgefüllt hätte, wenn er zu einem späteren Zeitpunkt ausgefüllt hätte, muss extrapolieren. Bei den MMRM-Analysen verwende ich die Daten, die vorliegen, ich extrapoliere aber nicht auf Patientenebene, sondern auf Populationsebene. Auf Populationsebene schaue ich mir an, wie die Mittelwertdifferenz sich über die Zeit verhält, gemittelt über die Patienten, aber nicht pro individuellem Patient. Das ist der Unterschied.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie wenden das doch dadurch, dass Sie das auf alle Patienten beziehen, quasi im Mittel dann auf alle Patienten einzeln wieder an. Das könnten Sie doch genauso gut für die einzelnen Patienten machen, auch für die Responderanalyse. Sie machen da nichts anderes. Sie machen nichts anderes, als dass Sie Werte, die Sie nicht haben, mit einem Verfahren ersetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke darf jetzt noch einmal replizieren. Dann würde ich den Dialog mit dem IQWiG gerne auf Herrn Strauss und Herrn Müller erweitern und würde dann gerne an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft die Frage richten, wie sie die Gesamtbewertung des Wirkstoffs sehen angesichts der relativ kurzen Verlängerung der Überlebenszeit und andererseits der Toxizität, damit wir von der jetzt sehr wichtigen Lebensqualitätsdebatte zum Kern der Diskussion kommen; denn da gibt es eine Differenz zwischen AkdÄ und DGHO. Mir wäre ganz wichtig, dass wir darüber auch noch ein paar Minütchen diskutieren. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielleicht kann Herr Strauss erst einmal weitermachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Strauss.

**Herr Dr. Strauss (Bayer Vital):** Ich wollte jetzt nicht zu diesem Thema etwas sagen, sondern zu Ihrem anderen Aspekt, der von Ihnen, Herr Kaiser, angeführten maßgeblichen Begründung für die Herabstufung der Ergebnissicherheit, nämlich die Nichtzulassung von anderen Antitumorthérapien, die, wie Sie sagen, jetzt nur im Best-Supportive-Care-plus-Placebo-Arm zugelassen hätten sein sollen, wenn ich Sie richtig verstanden habe. Da ergeben sich für mich ganz erhebliche Probleme in der Planung einer solchen Zulassungsstudie, die ja verblindet durchgeführt wurde. Wie soll es Ärzten erlaubt sein, nur im Placebo-Arm andere Antitumorthérapien zu applizieren, wenn sie gar nicht wissen, um welches Arzneimittel es sich handelt? Auf der anderen Seite würde diese Zulassung zu einem so starken Confounding führen, dass eine Interpretation bzw. ein Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen meiner Meinung nach nicht valide durchführbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem letzten Punkt. Das beschreibt genau den Umstand, dass Sie mit einer Zulassungsstudie, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel darstellen soll, nicht zwingend in der Nutzenbewertung eine relevante Studie haben. Wenn Sie eine Therapie im Vergleichsarm so deckeln, dass möglichst kein Confounding an dieser Stelle ist – was Sie beschreiben, ist kein statistisches Confounding, sondern das, was Sie feststellen möchten, ist ein isolierter Effekt von Regorafenib gegenüber Nichtstun; das ist das, was Sie damit machen –, und sagen, die Vergleichsbehandlung ist eigentlich nicht Nichtstun, ich kann also Regorafenib gar nicht gegenüber Nichtstun bewerten, oder es ist nicht die richtige Frage der Nutzenbewertung, dann ist die Zulassungsstudie, die Sie durchgeführt haben, so nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Sie hatten eben, Herr Hecken, Herrn Schwenke erwähnt, denn die eine Frage war noch nicht beantwortet. Sie hatten eben so weitergegeben. Ich weiß nicht, ob das gleich noch kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Richtig, die muss er noch beantworten. Da lassen wir ihn auch nicht vom Haken. Er hat jetzt auch nachgeschaut. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Es ging um die unterschiedlichen Ergebnisse für die standardisierte Mittelwertdifferenz und die Least Square Means. Die Analysen sind analog gelaufen. Das heißt, die Least Square Means – oder die kleinsten Quadratmittelwerte – sind adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren durchgeführt worden, und aufgrund dieser Ergebnisse – Least Square Means und Standardfehler – wurde dann die standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet. Von den Punktschätzern gibt es da eine völlige Konsistenz. Bei den Konfidenzintervallen: Ja, sie sind teilweise unterschiedlich, was viele Gründe haben kann, die ich mir aber noch einmal im Detail anschauen müsste. Mehr kann ich dazu auch nicht sagen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ganz konkret noch einmal eine Nachfrage. Ich denke, man kann das jetzt nicht auflösen. An welcher Stelle im Dossier oder in den Stellungnahmen oder in den Anhängen der Stellungnahmen steht die genaue Methodik, wie Sie diese Dinge berechnet haben, auch, nach welchen Dingen adjustiert wurde, was da genau gemacht worden ist?

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Steht im Dossier in Modul 4. Die Analysen für die Stellungnahme wurden genauso gemacht wie im Dossier.

**Herr Dr. Kaiser:** Das heißt, was Sie für die Einzelfragen gemacht haben, haben Sie von der statistischen Methodik her genauso gemacht, nur jetzt unter Zusammenführung der Rohwerte für die Fragen?

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Genau.

**Herr Dr. Kaiser:** Das heißt, Sie haben erst die Summen aus den Rohwerten berechnet und mit den Summen dann – –

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Bei den Einzelfragen haben wir die Werte genommen, die berichtet wurden, also die Rohwerte, und bei den Funktionsklassen haben wir erst die Funktionsklasse pro Patient gebildet und dann über die Funktionsklassen die Analysen gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dietze, zur Ergänzung.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Ich möchte gern zu zwei Punkten ergänzen, einmal zur Lebensqualität und dann auch zur ZVT. Unabhängig von der Diskussion über die Statistik, die natürlich die Basis bildet, möchte ich betonen, wir hatten schon valide Gründe, die auch die eigene Historie einbeziehen, warum wir das Ganze auf Einzelfragenebene dargestellt haben. Ich kann nur sagen, wir haben das à la der Methodik des letzten Dossiers entsprechend aufgearbeitet, und die Ergebnisse zeigen nach wie vor keine statistischen Unterschiede zwischen unserer Therapie und BSC. – Dies zusammenfassend unabhängig von der statistischen Diskussion, die wir hier hatten. Dies wäre mir sehr wichtig.

Der zweite Punkt, die ZVT. Auch da können wir sagen, sowohl in unserem Beratungsgespräch, aber auch im G-BA-Beschluss ist ganz klar definiert, was ZVT ist, auch entsprechend so ausformuliert, dass Antitumorthérapien nicht regelhaft vorgesehen sind, was auch aus unserer Sicht Sinn macht, da es in diesem Therapiestadium nach den entsprechenden Vortherapien auch keine zugelassene Substanz mit einem entsprechenden Wirksamkeitsvorteil gibt, die wir hätten geben können. Das sind die für uns entscheidenden Gründe, die das Ganze infrage stellen, warum das so aufgeworfen wird oder zur Verwunderung führt. Aus unserer Sicht ist relativ klar, wie die BSC auch Ihrerseits gemeint war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich glaube, ich ziehe zurück. Wir sind schon weitergegangen. Es ging um die Ersetzungsstrategie und eine geeignete Auswertungsstrategie. Aber ich glaube, das lassen wir jetzt lieber.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann die Frage an die AkdÄ. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass aus Ihrer Sicht kein belegter Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care gegeben sei, da wir es insgesamt bei der CORRECT-Studie mit einem im Versorgungsalltag nur sehr bedingt repräsentativen Patientenkollektiv zu tun hätten, bei dem – ich betone das jetzt – eine nur geringe Verlängerung sowohl von OS wie auch PFS bei erheblicher Toxizität gezeigt werden konnte. Deswegen aus Ihrer Sicht jenseits der Fragestellungen, die wir eben diskutiert haben, insgesamt kein Beleg für einen positiven Nutzen. Vielleicht können Sie das noch ein bisschen ausführen, denn die DGHO sieht demgegenüber nur eine sehr kurze erwartete Verlängerung der Lebenszeit, die sie aber als signifikant bezeichnet, sieht die Nebenwirkungen zwar als behandelbar an, aber betrachtet sie auch als generell reversibel, und sieht allein in dem Vorhandensein einer zusätzlichen Therapieoption oder irgendeiner Therapieoption statt BSC einen Wert an sich. Wer möchte das machen? – Herr Fettscher.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich fasse das jetzt einfach anders zusammen, aus der schlichten Sicht des Anwenders, die Diskussion, die heute geführt wurde, einbeziehend. Aus den Daten lässt sich kein Vorteil für die Lebensqualität der mit Regorafenib behandelten Patienten ableiten. Das ist schon einmal nicht erfreulich, weil wir das eigentlich tun wollen: die Lebensqualität der Menschen verbessern, deren Lebenserwartung äußerst limitiert ist und die wir auch nur bedingt beeinflussen können.

Wir können zweitens den Lebensqualitätsnachteil meiner Meinung nach nicht ausschließen, da die Tiefe und Vollständigkeit der vorgelegten Lebensqualitätsdaten für den klinischen Anwender nicht überzeugend sind. Bei einer Substanz, die fast 100 Prozent Nebenwirkungen hat und bei 50 Prozent drei, vier Nebenwirkungen hat, auszuschließen, dass die Lebensqualität nachteilig beeinflusst wird, wenn wir einmal PROs und ein paar andere Dinge hätten, die gefordert wurden, kann ich als Kliniker in keiner Weise zugrunde legen. Die Daten sind so, wie sie sind, erst einmal in Ordnung. Schon in der Primärpublikation hat wahrscheinlich ein Reviewer die Diskussion eingebracht. Das Hand-Fuß-Syndrom als die wichtigste Nebenwirkung wurde von der in der Primärpublikation im *Lancet* erwähnten Questionnaire gar nicht erfasst, und es ist auch auffällig, dass die wichtigste Nebenwirkung in der Primärpublikation in deren Analyse der Lebensqualität gar nicht eingeht. Es bleibt eine gewisse Skepsis bestehen gegenüber den möglicherweise bei anständiger Betrachtung dieses Themas gegebenen Nachteilen. Es ist wahrscheinlich die toxischste Substanz, die ich überhaupt je beurteilt gesehen habe. Ich habe gerade einen Todesfall im stationären Rahmen zu betreuen gehabt, durch Leberversagen, eindeutig bedingt durch die Substanz. Also: Der klinische Eindruck ist ein anderer.

Drittens. Es gibt bei dieser Medikation auch eine Mortalitätsdifferenz. In der primären Publikation wurden 500 Patienten behandelt, es gab 5 Patienten mit Remissionen. Eine Remissionsrate von 1 Prozent ist exzeptionell. Es gab 8 Todesfälle. Eine Publikation, die mehr Todesfälle als Ansprecher dokumentiert, weist schon auf ein Problem hin, das in den Bereich der Irreversibilität geht. Tödliche Nebenwirkungen sind nicht reversibel, und die gibt es bei dieser Substanz ohne den allergeringsten Zweifel. Die muss man in die klinische Beurteilung einbeziehen.

Wenn dann am Ende – das hatten Sie alle betont – ein progressionsfreies Überleben von einer Woche und ein Überlebensvorteil von knapp fünf, sechs Wochen herauskommen, ist natürlich für den Kliniker die Frage: Wie kann ich diese beiden Beobachtungen, so gut sie auch dokumentiert sein mögen oder auch nicht, zusammenrechnen? Für den Anwender, den ich jetzt darstelle – ich habe jetzt eine Fläche von der Größe Berlins abgefragt, 22 Onkologen persönlich ins Gespräch verwickelt zu der Frage, wie sie es anwenden, wie die Erfahrungen sind, ob sie Remissionen gesehen haben –, kann ich nur sagen, in meinem geografischen Umfeld sind die Anwender der Meinung, dass die Bilanz dieser beiden Aspekte ungünstig ist und die Substanz keinen Zusatznutzen bringt und im Wesentlichen in der Anwendung aus unserem Bereich am Verschwinden ist. Der Umsatz bundesweit ist vor zwei Jahren meines Wissens 23 Millionen Euro gewesen. Es wird also angewendet, aber die Mehrzahl der mit mir verbundenen Anwender wendet es aus den Gründen, die ich genannt habe, nicht an. Das entspricht auch einer Wiederholung unserer Stellungnahme von vor zwei Jahren. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Paulides, möchten Sie ergänzen?

**Herr Dr. Paulides (AkdÄ):** Ich wollte nur kurz ergänzen, dass die Befristungsaufgaben nicht erfüllt wurden und wir der Einschätzung des IQWiG zustimmen, dass sich an der Datenlage seit unserer ersten Bewertung qualitativ nichts geändert hat. Deswegen hat sich bei unserer Stellungnahme nichts Grundlegendes geändert. – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir pflegen in dieser Frage den konstruktiven fachlichen Dialog mit der AkdÄ. Auch wir bleiben bei unserer Meinung. Wir denken, dass sich die Daten gegenüber der ersten Bewertung nicht wesentlich geändert haben. Wir sehen, dass 75 Patienten aus dem asiatischen Raum dazugekommen sind. Wir finden es interessant, aber wir glauben, dass die Daten ungefähr dasselbe sagen. Was wir viel wichtiger finden – wir fanden es schade, dass es im Dossier nicht drin ist –: Es gibt inzwischen über 2.800 Patienten in der Early-Access-Studie – die Firma hat es als Phase IIIb bezeichnet, wir haben es als Phase-IV-Studie bezeichnet –, wo Patienten mit Regorafenib nachbeobachtet werden. Es wird eingesetzt. Was wir wichtig finden, ist, dass die Diarrhörate ziemlich genau identisch ist und auch die Hand-Fuß-Syndrom-Rate fast identisch mit dem ist, was vorher da war. Unsere Kollegen, die wir befragen – das sind die Gastroenterologen und die internistischen Onkologen zusammen –, sehen, dass man bei einer Reihe von Patienten frühzeitig die Dosis etwas reduzieren muss, damit die Nebenwirkungen beherrschbar sind.

Die Mediandaten, die Herr Fetscher zitiert hat, sind korrekt, aber das hilft uns nichts. Ich glaube, hier sind die Hazard Ratios richtig. Median ist immer hübsch, aber um zu sehen, ob es nicht auch Langzeitprofiteure unter den Patienten gibt, muss man die Hazard Ratio anschauen. Die ist mit 0,49 oder knapp 0,5 schon ziemlich beeindruckend. Wir bleiben bei unserer Meinung: Wir halten es nicht für den Durchbruch in der Onkologie des kolorektalen Karzinoms, aber es gibt keine andere Substanz in dieser Situation. Die einzige noch zugelassene Substanz war Aflibercept, die können wir nicht als Monotherapie einsetzen, weil nicht wirksam. Die geht nur in Kombination mit Chemotherapie. Also haben wir nur diese Therapie. Deswegen bleiben wir bei der Einschätzung: Wir sehen einen Zusatznutzen und finden es auch wichtig, dass das Präparat zur Verfügung steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Strauss.

**Herr Dr. Strauss (Bayer Vital):** Ich möchte noch einmal auf das Ergebnis zum medianen Gesamtüberleben eingehen. 1,4 Monate erscheinen in der Tat recht dürftig. Wenn wir uns allerdings das gesamte Therapieumfeld beim kolorektalen Karzinom über die letzten 20 Jahre anschauen und uns alle Zulassungen vor Augen führen, die in der Erst- und Zweitlinie generiert wurden, so sehen wir immer einen Unterschied von 1,4 – die kommen sehr häufig in sehr vielen Phase-III-Studien vor – bis 2,5 Monate. Der mediane Unterschied ist in der Tat auch in früheren Therapielinien nicht so toll. Wir müssen, wie Professor Wörmann sagte, auf die Hazard Ratios reflektieren, und wir müssen sehen, dass es innerhalb der letzten 25, 30 Jahre durch die schrittweise aufkommenden neuen Arzneimittel zu einer bedeutenden Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten, die mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom eine Behandlung bekamen, von durchschnittlich 12 Monaten noch vor 25 Jahren auf jetzt mehr als 30 Monate gekommen ist. Dieser Fortschritt wäre ohne die Einführung dieser neuen Arzneimittel, die im Median jeweils nur wenige Monate bringen, nicht möglich gewesen.

Herr Professor Wörmann sprach die von Bayer durchgeführte Phase-IIIb-Studie an, die definiert ist vom Zeitpunkt der Einreichung der Zulassungsunterlagen bis zur erfolgten Zulassung. Es ist eine Phase-IIIb-Studie, die CONSIGN-Studie, eine einarmige Studie, die insbesondere der Zurverfügungstellung der Medikation dienen sollte. Hier wurden weltweit 2.800 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war Sicherheit, es gab keinen Endpunkt Gesamtüberleben. Als Wirksamkeitsendpunkt gab es lediglich das progressionsfreie Überleben. Das progressionsfreie Überleben mit 2,5 Monaten bestätigt die Daten, die wir aus der CORRECT- und der CONCUR-Studie kennen. Für die Daten zur Sicherheit, zur Toxizität gilt das Gleiche. Regorafenib ist natürlich keine einfache Substanz. Sie hat ihre Probleme. Deshalb gehört sie auch in die Hand des erfahrenen Onkologen. Wenn man

jedoch adäquat die Therapie begleitet mit den Informationsmaterialien, die auch wir von Bayer zur Verfügung stellen, oder auch selbst die Anleitungen zur Dosismodifikation in der Fachinformation berücksichtigt, kann man einen guten Teil von Patienten unter der Therapie halten. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Herr Professor Wörmann, Sie haben gerade vom kolorektalen Karzinom gesprochen. Bei der AkdÄ las sich das so, als wenn die sagen, Rektumkarzinome gar nicht, Kolonkarzinome vielleicht. Sie würden das aber zusammenfassen? Sie sehen da keinen Unterschied?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Im Bereich der metastasierten Situation fällt es uns schwer, die Unterschiede zu zeigen. Wir diskutieren zurzeit, wo die Grenze zwischen Kolon- und Rektumkarzinom ist. Wir merken gerade, dass sich zwischen 10 und 15 cm sitzende Karzinome wie Kolonkarzinome verhalten, während die Rektumkarzinome sich etwas anders verhalten. Ganz klar für die Zukunft: Das wird nicht die Therapie dirigieren. Die Biomarker, die wir jetzt haben, die Mikrosatelliteninstabilität oder bestimmte Mutationen, auch die BRAF-Mutationen, die wir vorhin diskutiert haben, werden die Therapie auf Dauer dirigieren, glaube ich, nicht der Sitz des Tumors.

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

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Eine kurze Ergänzung der Vollständigkeit halber zur CONSIGN-Studie, die Herr Wörmann angesprochen hat und die Herr Strauss netterweise noch einmal ausführlich beleuchtet hat. Zum Zeitpunkt des Schreibens und der Einreichung des Dossiers lagen uns dazu der Studienbericht und die Daten noch nicht in Gänze vor. Die wurden erst kürzlich auf einem Kongress vorgestellt, und eine Publikation erfolgt in Kürze. Wer an den Daten interessiert ist, kann diese natürlich zur Verfügung gestellt bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Herr Dr. Fetscher hat gerade dargestellt, wie sehr er sich in seinem Umfeld mit den Kollegen abgesprochen hat und für seine Aussage eine Informationsbasis zu generieren versucht hat. Ich wollte Herrn Wörmann fragen. Auch Sie sind Fachgesellschaftsvertreter. Haben Sie sich in Ihrem Einzugsbereich denn umgehört, was Ihre Kollegen davon halten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das machen wir aber nicht nur hierfür, sondern das machen wir inzwischen regelhaft. Wir hatten als Vertreter der DGVS Herrn Professor Seufferlein, der in Ulm sicher eine der größten Ambulanzen hat, die beteiligt sind. Ich habe jetzt nicht gezählt, wie viele Kollegen dabei sind. Wir fragen immer alle Kollegen, im niedergelassenen Bereich, im universitären Bereich, kommunale Krankenhäuser, machen eine kurze Umfrage. An allen Stellungnahmen haben wir mindestens fünf Leute beteiligt, die die Patienten in ihrem Umfeld auch betreuen. Ich kann jetzt nicht sagen, wie viele Patienten damit abgefragt werden, aber wir schauen schon sehr kritisch, ob die Daten auch stimmen, so wie sie da sind. Der Hauptpunkt bei einer solchen Therapie wie hier ist: Wir haben am Anfang, auch bei der ersten Stellungnahme, sehr sorgfältig die Nebenwirkungen angeschaut, um zu sehen, ob das wirklich eine händelbare Substanz ist. Da kommt bei uns etwas anderes heraus, als es vielleicht im Moment in Lübeck der Eindruck ist. Es scheint absolut managebar zu sein, wenn man frühzeitig auf die Nebenwirkungen reagiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Sehe ich keine. Anmerkungen? – Herr Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Zum Abschluss eine Ergänzung zu den Lebensqualitätsdaten hinsichtlich des EQ-5D. Wir halten die Bewertung des IQWiG in diesem Fall für – wie man häufig so schön sagt – nicht sinnvoll interpretierbar, weil daraus wieder nicht erkenntlich ist, ob die Nutzwerte generell zu verwerten sind oder nicht. Je nach Nutzenbewertung begegnet es uns in den letzten Wochen und Monaten immer wieder: Einmal passt es, und einmal passt es nicht. Da wäre vielleicht eine klare Botschaft sinnvoll.

Abgesehen davon möchte ich hier darauf hinweisen, dass das IQWiG bei der ersten Nutzenbewertung zu Regorafenib die Bewertung der einzelnen Komponenten explizit als relevant eingestuft hat. Umso weniger verstehe ich, warum jetzt bei dieser Bewertung die Ergebnisse nicht einmal deskriptiv beschrieben wurden. – Danke.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ganz kurz. – Sie haben – schauen Sie sich die vergangenen Bewertungen an – völlig konsistente Bewertungen. Worauf Sie, auch in Ihrer Stellungnahme, anspielen – da haben Sie einen Vergleich mit der Bewertung zu Secukinumab gemacht –, ist, man kann sagen, es fehlt der Satz: weil Daten nicht bei Patienten, sondern bei der allgemeinen Bevölkerung erhoben worden sind. Aber auch das, was dort gemacht worden ist, ist völlig konsistent mit allen Bewertungen und auch mit dieser Bewertung. Insofern: Von Inkonsistenz zu sprechen, ist nicht richtig. Gerne gestehe ich aber zu, dass man bei Secukinumab noch zwei Worte dazu geschrieben hätte.

Wir haben uns in der ersten Bewertung, die etwas zurückliegt, natürlich mit diesen Dingen beschäftigt, und der G-BA und das IQWiG haben sich weiter damit beschäftigt. Wir reden nicht das erste Mal, Herr Rasch, über EQ-5D. Sie haben ja eine Frage gestellt. Ich sage dann aber immer wieder, dass wir uns damit ausführlich beschäftigt haben. Der entsprechende Umgang mit diesem Thema ist über die letzten zweieinhalb Jahre konsistent. Dass bei Regorafenib die entsprechende Einschätzung zu diesen fünf Fragen möglicherweise eine andere war, als sie dann zwei Monate später, aber dann konsistent über alle anderen Verfahren, war, kann sein. Aber wenn man sich inhaltlich mit bestimmten Dingen beschäftigt, kann man auch lernen. Wir gehen davon aus, dass das nicht nur für uns, sondern für alle gilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dieser Hoffnung verleihen wir gemeinsam Ausdruck. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Gibt es denn beim Kolonkarzinom gar keine palliative Indikation mehr für die Strahlentherapie?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In dieser Situation – das sind die intensiv vorbehandelten Patienten, die mindestens zwei Chemotherapien gehabt haben – gibt es fast keine lokalen Probleme. Dominiert beim Kolonkarzinom ist die Lebermetastasierung. Beim Rektumkarzinom geht es um die Lungenmetastasierung. Die sind beide nicht für Strahlen sensitiv. Es ginge nur dann, wenn es ein lokales Problem geben würde. Dann wäre aber das Rektumkarzinom potenziell eine Indikation. Aber es geht nicht im fortgeschrittenen Stadium, wenn wir die Indikation zur systemischen Therapie schon zweimal gestellt haben. Dann gibt es eigentlich keinen mehr, der alleine ein lokales Problem hat. Wenn, dann sind es die Patienten mit sogenannten Kloaken, und die darf man auch nicht bestrahlen.

**Frau Dr. Grell:** Aber wir hatten relativ viele Rektumkarzinome, gerade in der jetzt nachgereichten Studie.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja. Aber wenn sie zweimal vortherapiert sind, was auch in der Subgruppe der asiatischen Studie der Fall ist, dann reden wir nicht mehr über lokal inoperable oder lokal behandelbare Rezidive. Wir haben alle welche, die schon eine Indikation zur systemischen Therapie hatten. Das sind beim Rektumkarzinom dominierend Lungen- oder beim Kolonkarzinom dominierend Lebermetastasen. Da ist Strahlentherapie nicht mehr drin. Auch im asiatischen Raum ist beim Rektumkarzinom der Standard die Primärtherapie als präoperative Radiochemotherapie. Die haben alle ihre 60 Gray schon hinter sich. Da ist keine Luft mehr für Strahlentherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend, Herr Fetscher.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich muss Herrn Wörmann im konstruktiven Dialog ergänzen. Die Frage zielt darauf: Ist die einzig denkbare Möglichkeit, einem Patienten in dieser Lage zu helfen, ihm ein Pharmazeutikum zu verabreichen? Das ist natürlich völlig falsch, weil wir uns als Onkologen gerade auch deswegen für die Therapie der onkologischen Patienten verantwortlich fühlen, weil wir über alle Therapiemodalitäten ein Wissen haben und dieses Wissen strategisch einsetzen. Mein Hauptjob ist eigentlich, über Therapien zu entscheiden, als welche zu verordnen, und Kollegen dazu einzubinden. Herr Wörmann weiß sehr genau, dass die Bestrahlung von Metastasen inzwischen eine ganz große Rolle spielt, ob es Lungenmetastasen, Lebermetastasen sind. Die stereotaktische Strahlentherapie und die Techniken sind unheimlich effektiv. Es gibt eine Menge andere – Bisphosphonate – wirksame Tumortherapien, die zwischen den supportiven Therapien und der formellen Zytostase stehen und selbstverständlich, je nachdem, wo die Metastasen sitzen, wo sie Beschwerden machen, Sinn machen können. Es gibt interventionelle Therapien, es gibt die RFTA, die Radiofrequenzthermoapplikation von Lebermetastasen, es werden Stents eingelegt, es werden Betastrahler eingelegt, es werden Leberperfusionstherapien gemacht, wo die Partikel der Lebermetastasen isoliert werden. Es gibt also eine Vielfalt von wirksamen Methoden, die sich durchaus auch für diese Population eignen und im geeigneten Fall, gerade bei fitten Patienten, zum Einsatz kommen könnten. Wir sind nicht in einer Welt, wo die Pharmakotherapie die einzige Form der Krebsbehandlung darstellt.

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

**Herr Dr. Strauss (Bayer Vital):** Als Ergänzung möchte ich auf Ihre Frage, Frau Grell, antworten, dass beide Studien, CONCUR und CORRECT, anders als andere Antitumortherapien eine palliative Radiotherapie durchaus erlaubt haben und unter Best Supportive Care zu subsumieren waren.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Eine kurze Rückfrage an Herrn Dr. Fetscher wegen der Metastasenbehandlung mit Radiotherapie. Sie haben eben die verschiedensten Möglichkeiten geschildert. Sind das nicht doch eher Therapien für isolierte Metastasen? Ist das in dieser Indikation denn so häufig der Fall?

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Eine kleine Minderheit. Bei einer sehr speziellen Indikation, wenn jetzt jemand inoperabel wäre und drei Lungenmetastasen hätte, die sich strahlentherapeutisch gut behandeln lassen mit den modernen Techniken. Es gibt jetzt in Lübeck ein Cyberknife. Das haben sich vier Unis zusammen gekauft. Da kann man eine singuläre Metastase oder eine Oligometastasierung bei einem jüngeren Patienten, der fit ist und aus bestimmten Gründen nicht operabel ist, bestrahlen. Die Effekte sind nicht schlechter, als wenn man diese Metastase reseziert. Es findet auch eine ungeheure

Metastasenchirurgie statt, die sich zum Teil auch der Kontrolle der Sinnhaftigkeit entzieht. Gerade in diesem Bereich ist die Metastasenbestrahlung eine rationalere und intelligentere Variante. Es betrifft sicher einen einstelligen Prozentsatz der Patienten, der gut ausgewählt sein will.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das war genau die Ergänzung. Auch wenn die Kassen die Kosten für uns nicht immer nachvollziehbar übernehmen: Keine von den lokalen Maßnahmen kann bisher zeigen, dass sie das Überleben verlängert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Ergänzungen? – Keine. Dann würde ich Ihnen, Herr Tamoschus, die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen.

**Herr Tamoschus (Bayer Vital):** Ich würde noch zu einem Punkt ergänzen, den wir eben leider unbeantwortet gelassen haben, bevor ich zum Abschluss komme. Es war der Punkt der AkdÄ zum Thema, ob hier Daten adäquat nachgereicht wurden. Ich möchte ergänzen, dass das ein Thema ist, das wir auch unmittelbar nach der Beschlussfassung im März 2014 hier beim G-BA in einem Beratungsgespräch erörtert haben und wo die Aussage war, dass randomisierte kontrollierte Studien, verblindete Studien hier als primäre Evidenz vorzulegen seien. Wir haben zu diesem Zeitpunkt diskutiert, inwieweit eine weitere erneute verblindete randomisierte Studie noch einmal möglich ist. Das ist zum einen aus ethisch-medizinischen Gründen sicherlich nicht möglich. Wir haben uns da auch mit dem BfArM beraten. Zum anderen wäre es natürlich in 18 Monaten nicht möglich gewesen. Deswegen wollen wir noch einmal festhalten, dass wir durch die zweite Studie, die glücklicherweise lief und in diesem Zeitraum auch beendet wurde, natürlich neue Evidenz vorliegt und man gerade das Thema Repräsentativität der Daten jetzt noch einmal unter dem jetzigen Zeitpunkt bewerten muss. Denn vor zwei Jahren, denke ich, war die Substanz gerade auf dem Markt, und wir waren uns möglicherweise alle noch nicht so sicher, bei welchen Patienten sie tatsächlich zur Anwendung kommen würde, weil man möglicherweise davon ausging, dass durch das Last-Line-Setting viele Patienten in einem schlechten Zustand sind. Aber wir sehen – das bestätigt die Ausführungen von Herrn Wörmann – tatsächlich, dass im Behandlungsalltag die Behandler mit der Substanz gut umgehen können und Patienten in der absoluten Mehrheit in einem Gesundheitszustand von ECOG 0 oder 1 behandeln. Daher können wir nur wiederholen, dass die Daten, die wir hier vorlegen, nicht allzu fernab von dem deutschen Versorgungsalltag sind und wir sie als repräsentativ erachten.

Um zum Abschluss unserer Diskussion zu kommen: Das mit der Lebensqualität kann man hier wahrscheinlich noch länger ausführen. Es ist auch eine wichtige Diskussion. Wir haben uns, wie Sie sehen können, große Mühe gegeben und sehr sorgfältig analysiert und Daten vorgelegt, und wir können nur schlussfolgern, dass aus den nicht signifikanten Unterschieden bzw. den Unterschieden, die wir hier nicht sehen, sich das Bild ergibt, dass die Substanz im Alltag natürlich vernünftig angewendet werden kann, weil sich die Toxizitäten sonst sicherlich deutlicher in der Lebensqualität widerspiegeln würden. Wir haben zwei RCTs vorgelegt, dadurch eine neue Evidenz, ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorgelegt. Wir halten weiterhin das Argument mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Best Supportive Care bzw. den Antitumorthapien für nicht haltbar und sehen es als durch den G-BA-Beschluss bereits abgedeckt an. Wir halten fest, dass in der Mortalität und in der Morbidität bzw. im PFS wirklich zwei wichtige Endpunkte vorliegen, bei denen die HR gerade beim PFS in Betracht gezogen werden muss, und dass die Nebenwirkungen temporär und in der Regel gut behandelbar und handhabbar sind. Für uns liegt hier, auch wenn wir uns den Behandlungsalltag anschauen, ein Zusatznutzen vor. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank auch dafür, dass Sie Verständnis für die Wartezeit hatten. Es hat jetzt alles eine Dreiviertelstunde länger gedauert als geplant. Aber das lag nicht an Ihnen, sondern an unserem verzögerten Beginn. Wir werden das jetzt zu wägen haben und dann eine entsprechende Bewertung vornehmen. Ich erkläre die Anhörung für beendet.

Schluss der Anhörung: 16.52 Uhr