

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ramucirumab (Kolorektalkarzinom)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Juli 2016  
von 13.00 Uhr bis 14.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Brück  
Frau Dr. Hanne  
Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Langer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr.-Ing. Garbe  
Frau Dr. Zaun

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda  
Frau Dr. Mornhinweg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Dr. Osowski  
Frau Dr. Steinbach-Büchert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Frau Reim

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

Herr Dr. Hess  
Frau Glaser

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

Herr Dr. Fetscher  
Herr Dr. Paulides

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Seufferlein

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Kolligs

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen heute Nachmittag hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss im Unterausschuss Arzneimittel zur Anhörung nach § 35a SGB V, zweimal hintereinander Cyramza.

Die erste Anhörung steht unter der Überschrift Kolorektalkarzinom. Als Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2016, in der das IQWiG für die Teilgruppe der Frauen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen sieht, bei den Männern hingegen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben zum einen Lilly als Hersteller, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, weiter die DGHO, die DGIM und die DGVS, ferner Sanofi, AMGEN, Merck Serono, Servier, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss jetzt wieder wie üblich die Teilnehmer abfragen, damit wir im Protokoll festhalten können, wer hier ist. Für Lilly begrüße ich als Erstes Frau Prof. Dr. Kretschmer, dann Herrn Dr. Brück, dann Frau Dr. Hanne und Herrn Dr. Langer. Für Sanofi begrüße ich Frau Dr.-Ing. Garbe und Frau Dr. Zaun. Für AMGEN begrüße ich Frau Lebioda und Frau Dr. Mornhinweg, dann für Merck Serono – Frau Dr. Osowski ist nicht da – Frau Dr. Steinbach-Büchert, dann für Medac – Herr Dr. Erdmann ist ebenfalls nicht da – Frau Reim ist ebenfalls nicht da. Dann begrüße ich für Servier Herrn Dr. Hess und Frau Glaser, dann für die AkdÄ Herrn Dr. Fetscher und Herrn Dr. Paulides. Dann begrüße ich für die DGHO Herrn Prof. Dr. Wörmann – Herr Prof. Dr. Seufferlein ist auch noch nicht da; er kommt nicht –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herrn Prof. Dr. Kolligs und dann Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner für den Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa). Ist jetzt noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann seien Sie herzlich willkommen.

Üblicher Hinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll; deshalb bitte Namen, entsendendes Unternehmen bzw. Institution nennen und Mikrofon benutzen.

Ich hatte bereits kurz angesprochen, was das IQWiG in seiner Dossierbewertung als Ergebnis für die heutige Anhörung in den Raum gestellt hat. Wir sollten uns heute in der Anhörung zum einen mit der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschäftigen, weil einige Stellungnahmen darauf mit der Frage eingegangen sind, ob FOLFIRI eine adäquate, zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Zum anderen sollten wir uns mit der Frage beschäftigen, ob die Patienten im Kontrollarm der Zulassungsstudie möglicherweise untertherapiert worden sind. Dann müssen wir uns mit der Fragestellung beschäftigen, ob die Studienpopulation in Bezug auf den Allgemeinzustand, auf Komorbiditäten und das Risiko für Blutungen nicht möglicherweise hoch selektiert ist, und damit, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Weiter geht es natürlich um folgende Fragestellung, die in faktisch allen Stellungnahmen angesprochen wird: Ist das, was sich an Unterschiedlichkeiten, bezogen auf das Merkmal Geschlecht, zeigt, belastbar, oder handelt es sich hierbei um zufällige Effekte, die dann für die Gesamtbewertung nicht diejenige Relevanz haben, die das IQWiG ihnen beimessen hat? Das sind aber nur so drei, vier Punkte.

Ich nehme an, Frau Professor Kretschmer, Sie möchten beginnen. – Dann hätte der pharmazeutische Unternehmer das Wort, um kurz in die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzuführen. – Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. – Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, bereits im letzten Jahr waren wir mit Ramucirumab schon einmal bei Ihnen; da ging es um das Magen-

karzinom, eine Orphan-Indikation. Heute sind wir mit zwei neuen Indikationen hier. Wir fangen mit dem metastasierten Kolorektalkarzinom an. Wir sind hier mit drei Experten erschienen, zu meiner Linken Frank Langer für die Statistik, zu meiner Rechten Herr Patrick Brück für die Medizin und rechts außen Cecilia Hanne, verantwortlich für die Dossiererstellung.

Das metastasierte Kolorektalkarzinom ist leider auch eine schwerwiegende Erkrankung mit schlechter Prognose, und wir befinden uns im Palliativsetting, also in der Palliativversorgung. Therapien, die heute angewendet werden, sind Chemotherapeutika, vornehmlich FOLFOX und FOLFIRI, in Kombination mit Antikörpern. Die Antikörper, die vorhanden und zugelassen sind, binden zum einen an dem endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor und zum anderen an dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor. Der VEGF-2, also der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor, zeigt sich als von großer Bedeutung für eine Tumorangio-genese. Eine Überexpression dieses Rezeptors geht mit einer schlechten Prognose einher und korreliert mit einem erhöhten Risiko für eine Metastasierung; dies ist damit ein gutes therapeutisches Feld, um einen Therapieerfolg zu erzielen.

Ramucirumab ist der erste humane Antikörper, der gegen den Rezeptor wirkt und über ihn die Signalkaskade blockiert. Der Vorteil, die sich daraus ergibt, besteht darin, dass beide Therapeutika, die bisher verwendet werden, nämlich VEGFR und EGFR, hier eingesetzt werden können, wenn Resistenzen auftreten. Das heißt, es bleibt eine Therapieoption, die dann zur Verfügung steht, wenn Resistenzen vorhanden sind.

Die Zulassung darüber hinaus ist eine sehr enge Zulassung: Sie können nur eingesetzt werden, wenn Patienten während oder nach der Therapie von Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX eine Progression zeigen. Das heißt, es ergibt sich eine kleine, überschaubare Patientenpopulation, die mit Ramucirumab in dieser Indikation behandelt werden kann. Wie bereits erwähnt, zeigt Ramucirumab eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei einer auf einem relativ hohen Niveau liegenden Lebensqualität und bietet daher für die Patienten eine Alternative, über die dann entschieden werden muss, um zur Anwendung zu kommen. – Vielen Dank.

Entschuldigung, ich habe noch etwas vergessen; ich muss noch weiter sprechen. – Der für uns heute wichtige Punkt ist natürlich die Geschlechterspezifität. Wir sehen keine Rationale für eine Geschlechterspezifität, denn weder der Wirkmechanismus noch die Tumorbiologie noch die anderen klinischen Studien, die wir für Ramucirumab durchgeführt haben, geben einen Hinweis auf eine Geschlechterspezifität. Für uns ist daher eine geschlechterspezifische Unterscheidung der Nutzenbewertung nicht relevant und damit nicht durchzuführen.

Der zweite Punkt, den wir ebenfalls noch anmerken möchten, betrifft die Lebensqualität. Wir haben eine Lebensqualitätsuntersuchung durchgeführt. Insgesamt ist die Lebensqualität trotz der schweren Erkrankung auf einem relativ hohen Niveau. Sie ist insgesamt zwar mit einer transienten Absenkung verbunden; allerdings erholt sich diese transiente Absenkung relativ schnell wieder und gleicht sich der Vergleichsgruppe oder der Kontrollgruppe an, und die Patienten verbleiben in diesem hohen, angeglichenen Lebensqualitätsniveau bis an das Ende der Beobachtungszeit, sodass wir mit Ramucirumab bei einem signifikant verlängerten Überleben mit einem vergleichbaren Lebensqualitätsniveau diese Therapie für Patienten anbieten können. – Jetzt aber danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Vielleicht darf ich die erste Frage oder einige Fragen anschließen, die auch diejenigen Punkte berühren, die Sie an die AkdÄ adressiert haben. Die AkdÄ hatte zum einen ausgeführt, dass sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht mehr zeitgemäß hält; das will ich einfach so in den Raum stellen.

Zum anderen sagt die AkdÄ aber auch – damit kommen wir jetzt so durch die einzelnen Fragen, die wir diskutieren müssen –, dass die Patienten im jetzt hier zu bewertenden Arm ein im Median um 1,4 Monate längeres Overall Survival gegenüber dem Placeboarm zeigen. Dieser Unterschied ist sicherlich statistisch relevant. Aber die AkdÄ bemerkt, dass sich bei einer Subgruppenanalyse nach geografischen Regionen für die in Europa randomisierten Patienten, die immerhin 43,8 % der Teilnehmer in der Studie waren, ein statistisch signifikanter Vorteil nicht zeigt.

Darüber hinaus sieht die AkdÄ einen statistisch signifikanten Unterschied nur für Frauen. Bei Männern wird, bezogen auf die Erscheinungen Appetitverlust, Verstopfung, globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktionen, emotionale Funktionen und Rollenfunktionen, ein geringerer Nutzen gesehen. Zudem sieht man eben schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen und Therapieabbrüche, die deutlich häufiger als im Placeboarm waren. Da stellt sich die Frage: Muss da noch spezifiziert werden, welcher Art und welcher Kausalität diese Nebenwirkungen waren? Die AkdÄ sagt aber hier sehr vorsichtig, aber gleichwohl, dass dies durchaus auf einen höheren Schaden hindeuten könnte. Weiter wird von der AkdÄ adressiert, dass die Patienten, die im Studienarm eingeschlossen waren, im Median jünger als 60,5 Jahre waren, während es sich eben bei der real zu behandelnden Patientenpopulation doch eher um Patienten handelt, die jenseits der 72 Jahre anzusiedeln sind. Daraus folgert dann eben auch ein relativ guter Allgemeinzustand.

Deshalb sieht die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft da einige Fragezeichen, und das ist meines Erachtens jetzt recht gut als Kontrast zu dem, was Frau Kretschmer gesagt hat, um das vielleicht am Anfang noch einmal kurz darlegen zu können, und dann können wir uns auf dieser Basis eben durchhangeln. – Bitte schön.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Herr Hecken, vielen Dank. Ich weiß nicht, ob ich es besser darstellen kann als Sie. Sie haben es ja gerade zusammengefasst.

Unser Statement war im Grunde genommen Folgendes: Statistisch ist das eine signifikante Verlängerung; auch im PFS ist es ja ähnlich. Was das klinisch bedeutet, ist ja gerade die Frage, die sich uns stellt. Die eigentlich noch spannendere Frage lautet: Was bedeutet es klinisch für die Real Life German Cancer Population der Patienten, die wir hier in Deutschland haben, die im Schnitt 72 bis 75 Jahre alt sind und eben einen älteren Organismus, einen anderen ECOG und andere Komorbiditäten haben, die hier ja praktisch heraus selektioniert worden sind?

Anders herum gesagt: Wenn man mit einer so eleganten, sportlichen, jungen Population ein so relativ knappes Ergebnis erzielt, fragt sich für uns, frage ich mich als Kliniker, der ich in den letzten 15 Jahren etwa 1 800 Patienten mit dieser Indikation, in dieser Situation behandelt habe: Wie ist es denn bei meiner Population? Würden denn die Ergebnisse bei 500 deutschen Patienten im typischen Alter gleich aussehen? Hinzuzufügen ist: Über die Hälfte von ihnen hatten im Schnitt nur ein bis zwei Metastasen. Das nennen wir oligometastasiert. Das ist noch einmal eine gute Gruppe; sie sind in der Regel auch lokalen Therapien zugänglich, und über die Posttherapien, die nach diesen Maßnahmen durchgeführt wurden, erfahren wir nichts. Wir glauben also, dass Folgendes die Hauptaussage ist: Die Population, die hier zu diesen Ergebnissen geführt hat, ist sehr schick. Sie ist ideal geeignet, diese Substanz einzuführen und darzustellen; aber sie ist nicht geeignet, eine Blaupause für den deutschen Patienten abzugeben, der diese Erkrankung in unseren Kliniken im Durchschnitt hat.

Hinzu kommt, dass wir über die Nebenwirkungen nicht in der Tiefe und Vollständigkeit informiert sind, wie wir es gerne wären. Dazu gehört auch das Konzept, dass bis zum ersten signifikanten Nebenwirkungsereignis protokolliert wird; aber es gibt ja Gott sei Dank auch Ereignisse, die überlebt werden, und danach können sich schwerere Ereignisse ergeben. Wir hätten dann durchaus gern eine kumula-

tive und komplette Darstellung sozusagen der Nebenwirkungsbiografie dieser Patienten bis zum Therapieende.

Zusammenfassend kommen wir zu der Empfehlung, dass eine Substanz, die sicherlich wirksam ist, wahrscheinlich sogar unter dem Strich von den Nebenwirkungen her gegenüber den anderen Hemmern dieser Faktoren verträglicher sein mag; dazu gibt es ja auch große amerikanische Datensätze. Aber ob sie sozusagen einen Zusatznutzen für unsere klinische deutsche Population bietet, bezweifeln wir. Deswegen plädieren wir für keinen Zusatznutzen, und deswegen äußern wir die Bitte um die Befristung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Fetscher. – Herr Dr. Brück, ich glaube, Sie hatten sich gemeldet. War das richtig, oder war das nur – Herr Dr. Brück, bitte schön.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Ich hätte eine Bemerkung. Es waren ja viele Fragen, die Sie, Herr Hecken, aufgeworfen haben und die auch Herr Fetscher aufgeworfen hat. Ich denke, wir sollten sie eine nach der anderen durchgehen. Ich möchte jetzt nicht versuchen, dies in einem ewig langen Statement abzuhandeln.

Nur zwei Bemerkungen: Sie hatten von oligometastasiert gesprochen, davon, dass die Patienten nur ein oder zwei Metastasen hatten. Das ist nicht richtig. Vielmehr hatten sie nur ein bis zwei befallene Organe. In diesen Organen waren aber durchaus mehr Metastasen, und es war klar, dass die Patienten keiner kurativen Resektion zugänglich waren. Das macht sicherlich zuerst einmal einen deutlichen Unterschied in der Einschätzung.

Das Zweite dreht sich vor allem um Folgendes: Was ist denn nach Ansicht der AkdÄ die VT, die geeignet wäre?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Fetscher.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** An FOLFIRI besteht eigentlich kein Zweifel, wenn man die Subgruppe abzieht, die Wildtyp ist und der wir zum heutigen Zeitpunkt den Benefit einer Vorbehandlung mit dem EGF-Rezeptor-Antikörper zugestehen würden. – Herr Wörmann, kennen Sie eine andere?

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):EGFR oder Antikörper!)

– Ja, die sozusagen optimale Therapie für einen Patienten in der zweiten Linie, der Wildtyp wäre, muss ja nicht ein Angiogenese-Hemmer sein, sondern könnte auch ein anderer Antikörper sein. Das wird jetzt ein Konkurrent um die Frage, was die optimale Zweitlinientherapie ist, wenn er nicht vorbehandelt ist.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es geht um die Frage, was die optimale Zweitlinientherapie ist. Zunächst noch kurz die Ergänzung zur Oligometastasierung: Das, was die Firma hierzu sagt, würde ich unterstützen. Es ging wirklich um Organe und nicht um Oligometastasierung. Da kommt eine lokale Therapie nicht mehr infrage. Meines Erachtens können wir das damit eigentlich abhaken.

Als entscheidende Frage stellt sich dann Folgendes: Bei diesen Patienten haben wir eine Zweiteilung der Indikationen, abhängig davon, ob sie EGFR-Mutationen, also KRAS-Mutationen, haben und für EGFR geeignet sind oder nicht. Wir würden heute davon ausgehen, dass es in der Erstlinientherapie bei denjenigen, die geeignet sind, ein EGFR-Antikörper ist, und dass bei denjenigen, die dafür nicht geeignet sind, ein Angiogenese-Antikörper hilfreich wäre. In der Zweitlinientherapie können wir nicht

mehr zeigen, dass ein Anti-EGFR-Antikörper einen Unterschied macht. Panitumumab ist nicht wirksam nach Cetuximab, aber anti-angiogenese-wirksame Substanzen sind meines Erachtens in der Zweitlinientherapie für beide Gruppen geeignet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Brück und dann Frau Dr. Grell.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Dazu möchte ich nur sagen: Wenn die Patienten in der Erstlinie mit einem Anti-EGFR-Antikörper behandelt waren, sind sie nicht im Label mit Ramucirumab behandelbar. Das heißt, diese Population fällt ja schon einmal weg. Wir sprechen also nur über diejenigen Patienten, die in der Erstlinientherapie, aus welchen Gründen auch immer, eben eine anti-angiogene Therapie mit Bevacizumab plus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin bekommen haben. Es kann Gründe dafür geben, eben der RAS-Mutationsstatus, dass sie nicht für eine EGFR-Antikörper-Therapie geeignet sind, oder dem kann auch der Patientenwunsch entgegenstehen, beispielsweise, dass die Patientin oder der Patient keine Hautausschläge will. Das heißt, da gibt es mögliche Gründe, warum ein Patient in der Erstlinie die vielleicht aktivere Substanz mit einem EGFR-Antikörper nicht bekommt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte grundsätzlich die Frage adressieren, über welche Patientenpopulation wir reden und ob die Vergleichstherapie ausreichend intensiv ist. Die erste Frage zu dem Punkt, die die AkdÄ stellt, ob wir hier in Studien mit zu jungen Patienten hantieren, könnten wir wahrscheinlich bei jedem Präparat stellen; das passt jetzt hier. Die Patienten sind nicht viel jünger als bei allen anderen. Grundsätzlich haben wir das Problem, dass sich in Studien selektierte Patienten befinden. Für uns ist es bei den Angiogenese-Präparaten ganz wichtig, dass Patienten mit einer ausgeprägten Komorbidität – Blutungszeichen, Hypertonie, also eher die Älteren – für uns regelhaft eher nicht für diese Substanzen infrage kommen, sodass wir eigentlich vorher schon eine Entscheidung für die etwas fitteren, jüngeren Patienten treffen. Zumindest wir machen das so; ich glaube, Sie machen es in Lübeck nicht anders.

Die Frage, die zu stellen ist, lautet: Kann man zum heutigen Zeitpunkt noch Placebo-kontrollieren? Sie haben Aflibercept hier bewertet und haben einen geringen Zusatznutzen ausgesprochen. Es gibt eine Studie, die fast identisch aufgebaut worden ist, die Bevacizumab, also Avastin, einfach fortgesetzt hat. Wenn man sich die Kurven ansieht, erkennt man, dass exakt dasselbe herauskommt: Wenn man ein Antiangiogenesepräparat einsetzt, kommt eine Überlebensverlängerung von 1,4 bis 1,6 Monaten heraus und fast auf den Punkt genau dasselbe für progressionsfreies Überleben. Das Wirkprinzip scheint das Entscheidende zu sein. Jetzt kann man sagen, ja, dann hätte man eigentlich gegen Aflibercept oder gegen Fortsetzung von Bevacizumab testen müssen. Ich glaube, zum damaligen Zeitpunkt war das noch nicht so als Standard etabliert. Aber für uns würden wir es deswegen alles in eine Gruppe packen.

Damit bin ich schon bei dem zweiten Punkt. Wir haben in unserer Stellungnahme auch noch einmal danach geschaut, ob es in den beiden anderen Studien einen Männer-Frauen-Unterschied gibt, um zu gucken, inwiefern eine biologische Plausibilität gegeben ist und ob grundsätzlich Angiogenese bei Männern bzw. Frauen sehr unterschiedlich ist, und haben dies nicht finden können. Außerdem ist es in einer der Studien genau umgekehrt, sodass wir im Moment den Eindruck haben, das könnte ein zufälliges Ergebnis sein.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich beziehe mich auf die Beschränkung auf ein Organ. Wenn ich in der S3-Leitlinie lese, dass eine Beschränkung auf M1a bei der Erstdiagnose auf 13 % bestand und dies hier in der Studie bei 31,9 % oder 29,3 %, also circa 30 %, lag, dann halte ich es schon für sehr auffällig, dass ich nicht in der Second Line eine höhere Beschränkung der Metastasierung auf ein Organ habe, auch wenn sie ausweislich des Protokolls nicht resektabel waren. Ich würde durchaus denken, dass das dann zum EPAR passt, der auch sagt, die Patienten lebten erstaunlich lange. Das heißt, dass es doch im Grunde genommen eine bessere Prognose ist, als wenn ich Mehrfachbefall habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Brück, bitte.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Es ist sicherlich so, dass es hinsichtlich der Population in einer Studie immer Unterschiede im Vergleich dazu gibt, wenn man alle Patienten in der Versorgung anschaut. Herr Wörmann hat schon bestätigt und Herr Fetscher hat schon gesagt, dass es eben Unterschiede gibt, dass in einer Studie gewisse Selektionskriterien notwendig sind, um bei einem bis dahin relativ unbekanntem Sicherheitsprofil der Substanz Patienten nicht zu gefährden. Das heißt, es werden gewisse Einschluss- und Ausschlusskriterien angelegt.

Zusätzlich ist es bei einer Substanz wie Ramucirumab mit einem antiangiogenen Wirkansatz notwendig, dass viele Patienten ausgeschlossen werden, die zum Beispiel in der Vorgeschichte Blutungsrisiken aufwiesen. Das zeigt zum einen, warum die Patienten jünger sind, weil komorbide Patienten ausgeschlossen werden. Zum anderen kommt es hierdurch über den Allgemeinzustand auch zu einer Selektion der Patienten, und es kann sein, dass sich dadurch Verschiebungen ergeben, was den Befall von Organen und die Zahl der betroffenen Organe angeht, all das, was Sie in einer epidemiologischen Übersichtsarbeit finden würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Frau Dr. Müller und dann Herr Dr. Mayer.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe jetzt keine Nachfrage, sondern eine neue Frage.

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

**Frau Dr. Müller:** Es geht um zwei kurze Fragen, gestellt eigentlich an AkdÄ oder die Fachgesellschaften. Aber Sie als Unternehmer können sich natürlich auch dazu äußern.

Das eine bezieht sich auf die beobachtete Effektmodifikation nach Geschlecht. Ich mache jetzt einmal einen kurzen Exkurs, da es ja hier nicht ganz die gleiche Besetzung ist. Wir bewerten ja denselben Wirkstoff auch in einer anderen Indikation, und da haben wir keine Effektmodifikation nach Geschlecht gesehen, aber dafür eine nach Alter und teilweise auch nach Histologie. Da stellt sich natürlich die Frage – es geht ja um eine mögliche biologische Rationale –, was der Grund hierfür sein kann. Wenn es mit dem Wirkstoff zusammenhängt, könnte man ja zumindest erwarten, dass es irgendetwas in dieser Richtung auch in der anderen Indikation gibt. Möglicherweise hängt es aber auch mit der Indikation zusammen. Daher ist meine Frage an die Fachgesellschaften oder die AkdÄ, wie Ihre Erfahrung in der Indikation kolorektales Karzinom ist, über die wir jetzt hier reden, ob da – insofern in der klinischen Realität – bezüglich der Geschlechter Unterschiede mit anderen Wirkstoffen zu sehen sind. Es geht nicht darum, jetzt ad hoc eine korrekte Aussage zu treffen. Aber gibt es da irgendetwas, was auffällt?



Die zweite Frage, eine davon ganz getrennte Frage: Die DGHO und andere Fachgesellschaften haben in der Stellungnahme auch auf die Therapieabbrüche rekurriert und hier noch einmal aufgedrösel, ob sie wegen Ramucirumab bzw. Placebo abgebrochen haben oder wegen der Chemotherapie, die ja in beiden Armen gegeben wurde, und dann herausbekommen, dass die Mehrzahl der Therapieabbrüche wegen Chemotherapie erfolgte; die Zahl dieser Fälle, bei denen die Chemotherapie als Grund für den Abbruch angegeben wurde, war im Ramucirumab-Arm mit 11 % deutlich höher als im Kontrollarm mit 4 %. Jetzt ist meine Frage – es wundert einen ja, weil es in beiden Armen die gleiche Chemotherapie war –, ob Sie da aus der klinische Erfahrung irgendetwas beobachtet haben oder kennen, dass Ramucirumab add-on zur Chemotherapie hier eventuell eine Potenzierung der typischen chemotherapeutischen Nebenwirkungen bewirken könnte. Anderenfalls lässt sich das ja schlecht erklären, außer mit einer zufälligen Verteilung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer fühlt sich angesprochen, wer möchte beginnen?

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich fange einmal mit den Fragen an. – Das Kolonkarzinom verschwindet ja ebenso wie das Bronchialkarzinom als Erkrankung, und es bricht in eine immer größere Zahl von Unterentitäten auf: Colon descendens, Colonascendens, Rektumkarzinom. Wir werden irgendwann einmal 25 bis 30 verschiedene Therapiealgorithmen für die Sonderformen haben. Die DGHO hat ja gezeigt: Dieser Baum wird wie bei den anderen Erkrankungen noch komplexer werden.

Interessanterweise ist mir jetzt nichts bekannt und bewusst, dass die Geschlechter da eine vergleichbar große Rolle spielen wie die uns jetzt zur Verfügung stehenden molekularen Differenzen zwischen den verschiedenen Tumorentitäten. Wenn man jetzt ein bisschen Gynäkologie und Endokrinologie im Umfeld hat, weiß man natürlich, dass hinsichtlich des Hormonhaushalts der Frau und der Gefäßalterung der Frau viele Dinge anders sind. Ob das eine Relevanz für diesen Mechanismus hat, ist nicht bekannt und meines Wissens auch nicht im großen Stil untersucht. Das wird sicherlich mit ein Thema sein und es noch einmal in einen femininen und einen maskulinen Therapiebaum aufbrechen, je nach molekularem Status.

Aber eigentlich ist auch mein Eindruck: Die Unterschiede, die sich hier zeigen, sind suggestiv; aber sie sind nicht biologisch plausibel nachzuvollziehen und sind also bis zum jetzigen Zeitpunkt als zufälliges Ergebnis einer aus sehr vielen Nationen zusammengesetzten, sehr großen Population mit vielen Zentren zu werten. Damit müssen Sie wahrscheinlich immer rechnen, relativ unabhängig davon, welchen Parameter Sie anschauen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange mit dem zweiten Punkt an. In der Studie, in der Bevacizumab über den Progress hinaus fortgeführt wurde und randomisiert wurde – wir haben sie in unserer Stellungnahme aufgeführt –, gab es einen Gewinn nur für Männer und nicht für die Frauen. Da gab es eine Hazard Ratio von 0,73 zugunsten der Männer und 0,99 bei den Frauen, exakt das Umgekehrte von dem, was wir jetzt hier sehen. Deswegen haben wir Sorge, dass das ein Zufallsergebnis ist: Korreli, korrela, wenn ich viel rechne, dann finde ich auch etwas heraus. – Entschuldigung. Ich kann es zumindest bisher nicht besser biologisch, rational erklären. Dafür dürften auch die Daten der anderen Ramucirumab-Studien sprechen. Wir haben hier ein Magenkarzinom diskutiert. Es gibt auch eine Mammakarzinom-Studie, die nicht positiv ausgegangen ist. Da kann man natürlich Männer und Frauen nicht vergleichen. Aber zumindest gibt es nicht ganz massive Unterschiede; die Männer sind in der anderen Indikation viel zu selten.

Zum zweiten Punkt mit den Abbrüchen: Die Zahlen, die uns vorlagen, waren 11 % Abbrüche im Ramucirumab-Chemotherapie-Arm und 4 % im Placebo-Chemotherapie-Arm. Explizit waren wohl Patienten befragt worden, ob sie wegen Ramucirumab oder Chemo abbrechen, und da war das Verhältnis 4 % gegen 1 %. Wenn man das jetzt aber abrechnet, dann bleiben noch 7 % Abbrüche für Chemo im einen gegen 3 % im anderen Arm. Das sind jetzt wirklich kleine Zahlen. Ich glaube, dass man daraus auch keine Statistik machen kann; das wäre jetzt mein Gefühl.

Ich kann schon sehen, dass grundsätzlich Hypertonie, Nebenwirkung von Angiogenese-Inhibitoren, potenziell ein mehr Männer belastendes Thema in der Gesamtkorrelation wäre; aber das ist jetzt auch ein bisschen spekulativ. Zumindest sehen wir es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Mayer, dann Herr Dr. Rodewyk, dann Herr Dr. Brück.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe drei Fragen oder Anmerkungen, noch zuletzt zu Herrn Professor Wörmann: Klar, wenn man viel rechnet, kann man vieles, möglicherweise Unterschiedliches, herausbekommen. Aber ich denke, es geht um präspezifizierte und sozusagen auch durch biologische Determinanten vorgegebene Männer-Frauen-Unterschiede. Es ist also nicht so, dass man sagt: Multiples Assessment, macht einfach tausend Subgruppen, und dann findet man das heraus. Das ist eigentlich eine immer vorgegebene, in jedem Alter bestehende Subgruppe, die zu untersuchen ist und die auch von der EMA oder von Behörden vorgegeben ist, um hier geschlechterspezifische Unterschiede möglicherweise zu identifizieren, sekundär natürlich, ob die Bildung in der Rationale stimmt, muss sie nicht auch noch geprüft werden. Aber bei einem präspezifizierten Endpunkt oder einer solchen Subgruppe muss man das multiple Testen nicht so sehr in den Vordergrund stellen, wie wenn nur nach Effektmodifikation identifiziert worden ist. Das war ja nicht der Fall.

Eine Frage habe ich noch an Herrn Dr. Brück bezüglich des Gefährdungspotenzials, dem Sie die Patienten nicht aussetzen wollten. Da würde ich jetzt einmal provokativ fragen: Ist es nicht besser, die Patienten im Rahmen einer Studie zu gefährden, statt in einer Versorgung, in der das Monitoring schlechter ist? – Das war nur einmal ein Statement von mir.

Diesbezüglich noch eine Frage an Herrn Dr. Fetscher: Sie haben gesagt, Sie haben über 1 800 Patienten behandelt, Herr Dr. Fetscher. – Entschuldigung, wenn ich gerade störe. – Eine Frage bezüglich Ihrer Patienten: Wie gut sah denn Ihr durchschnittlicher Patient von Ihren 1 800 Patienten aus, den Sie behandelt haben, also hinsichtlich Alter, Komorbidität, ECOG, Allgemeinzustand? Können Sie grob einordnen, wie der klassische Patient mit diesem Anwendungsgebiet aussieht, oder ist es komplett gestreut, und Sie haben alles? Oder gibt es einen solchen Durchschnittspatienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die erste Frage ging an Herrn Dr. Brück oder Frau Kretschmer, die nächste an Herrn Dr. Fetscher.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich fange einmal an, und dann ergänzen meine Kollegen. – Ich wollte noch einmal das Thema Männer/Frauen angehen. Wie die Kollegen hinter mir auch schon diskutiert haben, war es präspezifiziert; das stimmt. Es ist noch einmal zu bestätigen: Es gibt nach unseren Erkenntnissen – hier haben das unsere Präkliniker, Kliniker auch noch einmal ein bisschen bearbeitet – keine Hinweise auf die Tumorbilogie, es gibt keine Hinweise aus dem Wirkmechanismus. Ebenso ist noch einmal zu erwähnen, dass andere klinische Studien zu Ramucirumab vorliegen, alleine diejenige vom letzten Jahr zu Magenkrebs, weiter die zum Lungenkarzinom, was wir gleich noch zu besprechen haben. Wir haben andere Studien. Es gibt dort keine Hinweise auf eine geschlechterspezifische Differenzierung. – Dies noch einmal zum ersten Punkt.

Das Gefährdungspotenzial: Natürlich will Lilly Patienten nicht gefährden; das liegt in der Natur der Sache. Aber beide, Ein- und Ausschlusskriterium, sind mit bestimmten Cut-offs einfach zu machen; sie müssen eingezogen werden. – Jetzt würde Herr Langer noch ergänzend vortragen.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Zur Methodik der Subgruppenunterschiede bei den Männern und Frauen sei noch einmal gesagt, dass wir natürlich trotzdem noch ein bisschen weiter gerechnet haben, weil wir es nicht so stehenlassen wollten, einfach zu sagen, das ist zufällig, auch wenn es dort medizinische Gründe gibt bzw. wir keine Konsistenz gesehen haben. Natürlich fällt dann erstens auf, dass die beiden Punktschätzer gleichgerichtet und unter 1 im Hazard Ratio sind.

Zweitens fällt auf, dass man diese Wechselwirkung nicht bei der Progression-Free Survival sieht. Insofern lag die Vermutung nahe: Irgendetwas passiert nach der Progression, zwischen Progression und Überleben. Da sehen wir auch eine Unbalance in der Art, wie die Patienten nach der Studientherapie dann weiter therapiert worden sind, was sicherlich vielleicht einen Teil erklärt.

Weiterhin haben wir natürlich auch noch versucht, weitere verschiedene Strata in die Modellierung einzubeziehen, weil natürlich Geschlecht kein Faktor war, nach dem bei Randomisierung stratifiziert worden ist. Wenn man diese multivariaten Analysen macht, dann sieht man auch, dass sich der Wechselwirkungsterm, die Signifikanz, abschwächt. Insofern deutet auch methodisch, wenn man noch nähere Analysen macht, alles darauf hin, was die Kollegen aus der Medizin auch schon gesagt haben, dass es sich wahrscheinlich um einen zufälligen Effekt handelt.

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

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Letztes zu den Frauen und Männern: Die Unterschiede sind zwar signifikant, aber sie sind ja nicht so wahnsinnig groß. Wir bewegen uns relativ nahe an einem Nichtunterschied sozusagen. Ich glaube, in einer Studie, die sehr große Differenzen aufwies, würden wir diese Diskussion gar nicht führen, weil dieses Artefakt nicht vorkommen würde.

Den durchschnittlichen Patienten habe ich natürlich statistisch nicht. Aber die Patienten, bezüglich derer im Durchschnitt die Versorgung an uns mit der Frage herantritt, wie sie zu behandeln seien, sind einer komplexeren Summe von Komorbiditäten und auch onkologischer Vorgeschichte ausgesetzt. Natürlich ist diese Studie so gestaltet, dass diese zu komplexen Patienten auch mit Gefäßereignissen primär ausgeschlossen werden. Wir müssen halt später schauen, wenn die Substanz in die Anwendung, in die Breite geht, dass im Zulassungstext bewusst und klar gemacht wird, für welche Patienten diese Substanz wirklich absolut ungeeignet sein wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk, dann Frau Dr. Wieseler.

**Herr Dr. Rodewyk:** Es hat sich ja gezeigt, dass die Neutropenie ein Hinweis ist, dass es irgendwie besser wirkt. Diejenigen, die eine Neutropenie entwickeln, scheinen längere Überlebenszeiten zu haben. Wann tritt diese Neutropenie auf, und würde Sie das dazu veranlassen, möglicherweise bei nicht auftretender Neutropenie die Therapie abubrechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Brück, Herr Wörmann und Herr Fetscher.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Ich möchte noch einmal ganz kurz auf die Therapieabbrüche zurückkommen. Natürlich war der Hauptgrund für Therapieabbruch insgesamt der Progress der Erkrankung. Das war deutlich unterschiedlich. Es gab einen viel höheren Anteil progredienter Patienten unter FOLFIRI plus Placebo als unter Ramucirumab plus FOLFIRI. Demzufolge müssen natürlich die anderen Prozent-

zahlen im Ramucirumab-Arm unterschiedlich ausfallen. Aber der Hauptgrund – das ist ganz klar; zwei Drittel unter Ramucirumab, drei Viertel unter Placebo plus FOLFIRI – war Progress.

Zur Neutropenie: Das ist eine Analyse, die nicht nach einer Landmark-Analyse oder -Methodik durchgeführt wurde; vielmehr wurde geschaut: Diejenigen Patienten, die irgendwann, und sei es im Zyklus 15, eine Neutropenie jeglichen Grades entwickelt haben, also auch nur ein paar Neutrophile unter der unteren Schwelle, hatten ein längeres Überleben unter Ramucirumab als die Patienten unter Placebo. Das heißt, ich kann Ihnen nicht sagen, ob es sinnvoll ist, das abzubrechen, weil ich nicht in die Zukunft schauen kann. Ich kann auch als behandelnder Arzt, als Kliniker nicht in die Zukunft schauen und sagen, beim nächsten Zyklus wird er es auch nicht mehr machen. Solange er in der Therapie funktioniert, solange er anspricht, kann er auch unter dem Nichtvorhandensein einer Neutropenie einen Vorteil haben und kann auch im nächsten Zyklus vielleicht noch die Neutropenie entwickeln. Das heißt, die Neutropenie ist, so im Nachhinein betrachtet, natürlich ganz interessant, aber eben im Nachhinein betrachtet. Ich kann es leider nicht von vornweg anschauen, um die Therapie zu steuern.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zu demselben Punkt: Das ist ein spannender Marker dazu. Wir kennen das am besten von den Anti-EGFR-Medikamenten, die diese Hautexantheme hervorrufen: Patienten mit massiven Hautexanthenen sprechen besser an. Dann haben Sie Patienten, die da sitzen und Ihnen jeden Pickel am Körper zeigen, damit das Medikament nicht abgesetzt wird, damit sie in die höhere Gruppe hineinfallen. Das ist spannend, aber nicht prospektiv evaluiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Fetscher.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Zu den vielen Dingen, die wir nicht randomisieren und stratifizieren, zählt die Pharmakogenetik dieser Patienten. Sie wissen ja, es gibt Rapport in Fast und Very Rapid Metabolizern bei all diesen Substanzen, und die Neutropenie ist ja auch ein Ausdruck dessen, wie der Metabolismus funktioniert. Das können wir einfach noch nicht in diesen großen Studien untersuchen. Wenn wir es einmal könnten, bekämen wir das, was wir ja furchtbar gerne hätten, nämlich Biomarker für Ansprechen, Biomarker für Toxizität, Biomarker für die immerhin 23 Patienten, die hier therapieassoziiert in der Regel an Neutropenie gestorben sind. Sie hätten ja gerne alle vorher ausgeschlossen, und wir hätten auch gern den Mechanismus genutzt, der Neutropenien macht. Bei DPD/5-FU haben Sie manchmal Neutropenien von drei Wochen, wenn Sie den richtigen Enzymdefekt haben. Da gibt es ein paar, die wir kennen; hier gibt es das nicht. Wenn wir einmal besser sind, werden wir all diese Substanzen intelligenter einsetzen und die Gruppen noch einmal anders pharmakogenetisch gegeneinander differenzieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen dazu, Herr Brück.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Ja, danke schön. –Es ist kein Patient an einer Neutropenie gestorben, es ist kein Patient am Neutropen-Fieber gestorben; das möchte ich kurz richtigstellen.

Es ist richtig, natürlich haben wir auch weiter geschaut: Gibt es einen Zusammenhang der Konzentration des Studienmedikaments Ramucirumab mit dem Überleben und mit der Neutropenie? Leider besteht dies nicht. Also, es ist kein Effekt des Metabolismus, den wir da feststellen konnten. Soweit es uns eben möglich war, das nachzuschauen, haben wir leider auch keine gute Erklärung außer der, dass es wohl Unterschiede in der Verstoffwechslung von FOLFIRI insgesamt gibt. Aber zumindest

mit Ramucirumab scheinen sie nicht direkt zusammenzuhängen, weil Überleben, Exposure und die Neutropenie keine Korrelation zueinander aufweisen.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gern zwei Punkte ansprechen. Zunächst noch einmal, Herr Langer: Sie haben diese multivariate Analyse angesprochen, die Sie in der Stellungnahme noch nachgereicht haben. Da haben Sie für eine Reihe von Faktoren adjustiert. Wenn Sie die Gesamtgruppe betrachten, finden Sie da zunächst einmal für das Geschlecht keine signifikanten Effekte bzw. Einflüsse mehr. Wenn Sie in diesem adjustierten Modell aber dann das Treatment hineinnehmen, also die Behandlung hineinnehmen und eigentlich auf den Behandlungseffekt schauen, dann sehen Sie da auch keinen signifikanten Effekt mehr. Gegebenenfalls weist es auf etwas hin, was Herr Fetscher angedeutet hat: dass wir insgesamt so geringe Effekte haben, dass wir um diesen Nulleffekt herum diese Modifikation sehen. Wenn Sie in dem multivariaten Modell dann allein die Behandlungsinteraktion nach Geschlecht rechnen, dann sehen Sie nach wie vor den Effekt nur bei den Frauen, auch nach der Adjustierung mit all den vielen Faktoren, die Sie in das Modell hineingesteckt haben. – Das vielleicht nur noch zur Ergänzung.

Dann habe ich noch eine Verständnisfrage an Herrn Wörmann. Es geht noch einmal um die Abbrüche wegen UE. In Ihrer Stellungnahme haben Sie andere Daten als wir. Sie sprechen von 11 % und 4 % der Patienten; wir haben 29 % und 13 % der Patienten. Darüber hinaus sagten Sie, die Patienten seien befragt worden, ob sie wegen der Chemotherapie oder wegen des Antikörpers abbrechen, wenn ich Sie richtig verstanden habe. Da ist mir nicht klar, wie das möglich sein soll, wenn das eine doppelblinde Studie ist. Vielleicht können Sie mir das noch einmal erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Als Erstes Herr Dr. Langer, bitte, dann Herr Professor Wörmann.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Noch einmal ganz kurz zur Richtigstellung: Wir haben natürlich ohne die Stratifizierung einen Interaktions-p-Wert von 0,004, und wenn wir adjustieren, kommt ein p-Wert von 0,19 heraus. Im Prinzip sind wir also in IQWiG-Kategorien noch bei einem Hinweis; aber er hat sich schon sehr stark abgeschwächt. Man kann bezüglich des Subgruppenunterschiedes sehr viel aus der Stratifizierung erklären, und wir haben gesagt: Okay, dadurch schwächt er sich ab, und er ist in einem sehr viel größeren Bereich. Insofern haben wir dort methodisch einige Sachen erklären können. Aber wie gesagt, es ist in der Gesamtschau dadurch, dass es dann auch keine ... (akustisch unverständlich), plausibel, es gibt keinen Wirkmechanismus, und es ist keine Konsistenz mehr in der Studie vorhanden. In der Gesamtschau kommen wir trotzdem zu dem Ergebnis: Es scheint rein zufällig zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Dr. Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, einfach nur ergänzend: Aber auch in diesem Modell, wo Sie die relativ schwache Interaktion nur noch sehen, haben Sie einen statistisch signifikanten Effekt nur bei den Frauen, nicht bei den Männern, auch nach der Adjustierung mit all den Faktoren, die Sie in das Modell hineingenommen haben.

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

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Es ist und bleibt eine Subgruppe. Wie gesagt, ich glaube, wir haben das Thema jetzt diskutiert: Es sieht so aus; es gibt ziemlich viele Indikatoren, die darauf hindeuten, dass es rein zufällig ist. Wie gesagt, der Interaktionswert schwächt sich ab.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie hatten nachgefragt, woher wir die Daten hatten. Wir hatten sie aus der Publikation von Tabernerio, im „Lancet“ publiziert. Wir haben immer eine Affinität zu Peer-Reviewed Journals und solchen Daten. Da haben wir sie herausgezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Und die Einschätzung der Patienten, aufgrund welcher Komponente der Therapie sie abgebrochen haben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das weiß ich nicht. Das steht aber genauso zitiert in dem Paper.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, wie gesagt, das verwirrt mich jetzt, weil das eine doppelblinde Studie war. Aber vielleicht schauen wir dann auch noch einmal in das Paper hinein, um das zu verstehen.

(Frau Dr. Müller: Ja!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, war das die Bekundung, dass Sie eine Frage stellen wollten, oder nur Verwirrung?

**Frau Dr. Müller:** Zum einen das, worauf ich rekurriert hatte, was in der Stellungnahme war und wozu jetzt hier schon etwas andere – – Ich muss sagen, der Gedanke mit der Entblindung ist mir nicht – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er ist possierlich, ja. Okay. – Herr Dr. Brück, Sie verblinden jetzt wieder.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Ja, ich verblinde, natürlich. Die Studie war ja auch verblindet. Ich muss gar nichts verblinden.

Was ich noch sagen wollte, ist Folgendes: Sie hatten ja auch den Unterschied zwischen 4 % bzw. 11 % zu knapp 30 % angesprochen. Es geht dabei auch um zwei unterschiedliche Betrachtungsweisen des Ganzen, was es vielleicht auch ein bisschen auflösen kann. Bei diesen 29 %, die unter Ramucirumab plus FOLFIRI die Therapie „abgebrochen“ haben – ich setze dieses Wort einmal in Anführungszeichen –, ging es darum, dass eine einzelne Komponente der Therapie abgebrochen wurde, während es eben bei den 4 % bzw. 11 % darum ging, dass die Gesamttherapie abgebrochen wurde. Das erklärt sicherlich schon einmal gewissemaßen den Unterschied zwischen den zwei Zahlen und den Größenordnungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gern noch auf einen Punkt zu sprechen kommen, den die AkdÄ in ihrer Stellungnahme aufgemacht hat. Es geht noch einmal um die Erhebung und Auswertung von unerwünschten Ereignissen. Die AkdÄ hat angemerkt, dass sie sich auch kumulative Daten wünschte, um das Präparat bewerten zu können. Dafür möchte ich nur darauf hinweisen, dass wir zwar unsere Aussagen primär aufgrund der Überlebenszeitanalysen getroffen haben, dass die kumulativen Daten aber auch im Bericht in den Tabellen enthalten sind; sie sind also verfügbar.

Grundsätzlich können wir Ihre Bauchschmerzen bei dieser Art der Auswertung teilen. Wir sind insbesondere bei onkologischen Studien eben in der sehr schwierigen Situation, dass wir häufig unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studien haben, die in unterschiedliche Beobachtungsdauern

umgesetzt werden, und dies ohne Not. Dafür gibt es keinen Grund. Aus unserer Sicht ist es notwendig, auch die unerwünschten Ereignisse über die Behandlung hinaus zu beobachten, damit wir nicht immer diesen Bias in den Auswertungen haben: Einen Arm beobachten wir ganz lange, bei ihm schauen wir ganz lange, welche Ereignisse auftauchen, während wir den anderen kurz beobachten, und wenn dann Unterschiede auftauchen, wissen wir nicht, ob dies nur an der unterschiedlichen Beobachtungsdauer liegt oder ob da tatsächlich ein Unterschied sichtbar ist. Wir versuchen uns mit diesen Überlebenszeitanalysen zu behelfen; wir würden aber lieber eine Beobachtung der UEs bis zum Studienende sehen.

Wir haben das auch, weil wir das ja schon seit Jahren problematisieren und immer wieder über diese Schwierigkeiten stolpern, in entsprechenden methodischen Arbeitsgremien auf die Tagesordnung gebracht. Wir sehen fast mit Begeisterung, dass in der neuen Guideline der EMA das Problem jetzt auch angesprochen wird, weil die Tatsache, dass wir diese Studien so haben, wie wir sie haben, natürlich auch daran liegt, dass die EMA so etwas bisher für die Zulassung akzeptiert hat. Wir denken, dass es in Zukunft da eine verstärkte Diskussion geben wird und wir hoffentlich in Zukunft dann auch die Nebenwirkungen in einer adäquaten Art und Weise bewerten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Wieseler. „Fast mit Begeisterung“, das ist ja ein Maß an Emotionalität, das ich dem IQWiG gar nicht zugetraut hätte.

(Heiterkeit)

Frau Dr. Grell, bitte schön.

**Frau Dr. Grell:** Zurückkommend auf ein Argument der AkdÄ, geht die Frage hinsichtlich der Befristung an Lilly. Habe ich es richtig gelesen, dass Sie eine weitere Studie beim Kolonkarzinom zu First Line machen, oder gibt es auch noch zu Second Line eine Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Das mache ich ganz schnell. – Nein, es gibt keine weitere Studie für First Line Colon. Frau Grell, Sie verwechseln es vielleicht mit der Studie First Line Gastric; sie ist unterwegs.

**Frau Dr. Grell:** Und Second Line sowieso nicht?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Nein. Es ist ja Second Line hier im Augenblick. Wir reden ja – –

**Frau Dr. Grell:** Ja, wenn man sich fragt, ob man befristet, fragt man sich immer: Gibt es denn noch mehr, oder bleiben wir bei diesen sehr schmalen Daten, die wir einmal ins Negative auch für Europa sehen, was ja noch viel beunruhigender ist als der kleine Geschlechtsunterschied bei Männern und Frauen?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja.

**Frau Dr. Grell:** Das beunruhigt mich ja viel mehr.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja. – Dann vielleicht noch einmal grundsätzlich dazu; vielleicht will mein Kollege Herr Langer anschließend noch etwas zur Methodik sagen.

Grundsätzlich ist es eine Studie mit weit über 1 000 Patienten; so klein ist sie nach unserer Bewertung nicht. Das ist schon einmal ein bisschen was. Es gibt keine weitere Studie für Kolon; das ist nicht vorgesehen. Es wird andere Studien geben. Wie gesagt, nachher haben wir noch eine, und dann haben wir noch First Line Gastric, was kommen wird.

Zudem eine grundsätzliche Anmerkung zu der Lage bei der geografischen Auswertung zu Europa: Auch das ist eine Subgruppe, wodurch natürlich durch multiples Testen solche Dinge entstehen könnten.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Ganz kurz: Es ist ja auch nicht negativ; der Effekt für Europa ist ja noch in der richtigen Richtung; München, wenn ich mich richtig erinnere, das war 0,89.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vom Punktschätzer?

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Vom Punktschätzer.

**Frau Dr. Grell:** Ja, aber wenn ich mir dann das Overall Survival angucke, dann frage ich mich ja wirklich, die ich auch einmal klinische Studien beim Kolonkarzinom gemacht habe: Solche Patienten wähle ich Ihnen immer aus. Das macht man so aus dem Bauchgefühl heraus. Die Effekte sind ja hier schon in einer solchen Absolutdifferenz, dass man sich fragt: Würde ich das denn außerhalb klinischer Studien jemals beim Kolonkarzinom erzielen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Brück, dann Herr Rasch.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Ich möchte kurz für Deutschland hinzufügen: Die deutsche Subgruppe ist sicherlich sehr klein; es sind nur wenige Patienten, und deswegen ist nicht alles aussagekräftig. Hazard Ratio für das Overall Survival liegt bei 0,65. Das würde ich als ganz ordentlich bezeichnen wollen.

Es ist sicherlich so, dass man natürlich in Studien einen gewissen Effekt sieht und es nie ganz sicher ist, wie er sich in die Versorgungsrealität überträgt. Nichtsdestotrotz, wenn man in der Versorgungsrealität nachschaut, wie sich das Gesamtüberleben in den letzten Jahrzehnten für das kolorektale Karzinom verändert hat, dann sieht man, dass vor ungefähr 30 Jahren das Gesamtüberleben bei etwa einem Jahr lag. Inzwischen liegt es in manchen Subgruppen – der Mutationsstatus ist schon angesprochen worden – bei teilweise über 30 Monaten. Das heißt, es hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich etwas getan. Allerdings war das eben kein riesiger Sprung, der mit einer großen Innovation irgendwie alles gut gemacht hätte, sondern es waren kleine, schrittweise Verbesserungen. All die Substanzen, die wir heute hier schon angesprochen haben, Chemotherapien und zielgerichtete Antikörper haben eben kleine Schritte hierzu beigetragen, und Ramucirumab ist eine dieser Substanzen, die einen kleinen weiteren Schritt darstellen kann, für ein ausgewähltes, klar umschriebenes Patientenkollektiv, die eine sichere und effektive Möglichkeit haben, weiterhin eine Therapie zu bekommen.

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

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Um auf die Anmerkung von Frau Grell zu erwidern: Es gab gemäß der IQWiG-Bewertung weder einen Hinweis noch einen Beleg für die Effektmodifikation für die Länder oder die regionalen Effekte. Ich glaube, wir sollten uns auf eine vernünftige Art und Weise beim Umgang mit Subgruppen einer gewissen Beschränkung unterwerfen. Man kann jetzt nicht ein Stratum herausgreifen und sagen, dort ist der Effekt nicht signifikant. Das ist meines Erachtens kein sinnvoller Umgang.

Mit der zweiten Anmerkung komme ich noch einmal zu dem zurück, was Frau Wieseler gesagt hat, zu den Unterschieden in der Behandlungsdauer. Meines Erachtens wurde ein bisschen suggeriert, dass



wir regelhaft große Unterschiede haben. Das mag in anderen Studien so sein. In der vorliegenden Studie haben wir einen Unterschied von 5 bis 10 % zwischen den Studienarmen. Das ist kein großer Unterschied zwischen den Behandlungsdauern. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Ich schaue noch einmal: Fragen? – Keine. – Frau Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielleicht, wenn Sie erlauben, Herr Hecken: Es gab in der Stellungnahme von der AkdÄ den Wunsch nach einer Befristung. Das hören wir natürlich jetzt gerade zum ersten Mal. Könnten wir dazu, weil wir die Stellungnahme ja nicht kennen, zwei, drei Sätze mehr erfahren, warum das so ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die AkdÄ hat gesagt, die Daten sind so instabil und die Effekte, zum Beispiel der Unterschied zwischen Männern und Frauen, sind zu wackelig, und deshalb wäre es angezeigt, hier nach einer gewissen Zeit eben noch einmal zu schauen, ob sich der Evidenzkörper verändert hat. Aber das macht natürlich nur dann Sinn, wenn noch irgendeine Studie im Zulauf ist. Ich meine, wenn wir jetzt sagen, man befristet den Beschluss, egal, wie er ausfällt, jetzt um ein Jahrchen oder auf zwei Jahrchen, und es kommen keine Daten, dann können wir uns diese Mühe auch sparen. Aber der Punkt war schlicht und ergreifend, in der Hoffnung, dass möglicherweise noch etwas käme, zu sagen, dies dann eben auch sofort entsprechend in der Beschlussfassung einzupreisen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Okay, gut. – Vielleicht noch ein Hinweis darauf: Die EMA hat die Daten so akzeptiert und hat natürlich auch die Zulassung ohne Einschränkung und weitere Forderungen – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das mag ja sein. Es könnte nur für Sie möglicherweise je nach Ausgang der hiesigen Bewertung hilfreich sein, wenn man es befristen würde. Insofern mag die EMA das eine tun, und wir können gleichwohl das andere tun.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber, wie gesagt, wenn keine Studie kommt, dann hätte es relativ wenig Sinn; denn wenn Sie neue Evidenz haben, können Sie ja ohnehin jederzeit hier antreten. Vor diesem Hintergrund ist das, glaube ich, jetzt eher eine theoretische Diskussion, die wir führen. – Ich hatte Herrn Wörmann und Herrn Brück.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns ja hier etwas anders als die AkdÄ positioniert, ein bisschen vorsichtig positiv. Wir glauben, dass mit drei randomisierten Studien zu Antiangiogenesesubstanzen die Frage relativ klar beantwortet ist. Es gibt eine leichte Verbesserung der Überlebenszeit und eine leichte Verbesserung des progressionsfreien Überlebens unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Ich glaube durchaus, dass es korrekt ist, dass hier ein jüngeres Patientenkollektiv da war. Die entscheidende Studie in den USA, die größte zu Bevacizumab, hat ein mittleres Alter der Patienten von 59 Jahren gehabt. Das ist die Gruppe der Patienten, die man für so etwas aussuchen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann hatten wir Herrn Brück und anschließend noch einmal Frau Dr. Müller. – Herr Brück, bitte.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Zu den Studien ist natürlich noch zu sagen: Es wäre schwierig, in einer gleichen Indikation jetzt noch einmal eine Studie durchzuführen, die auf der einen Seite in ethischer Weise durchführbar wäre und die auf der anderen Seite noch einmal das gleiche Patientenkollektiv einschließt. Wir sprechen natürlich gerade mit nationalen und internationalen Experten, welche für die Patienten sinnvolle Weiterentwicklung, welche wissenschaftlich sinnvolle Weiterentwicklung stattfinden kann. Das ist aber ein sehr dynamisches Umfeld – Sie sehen, wie viele Mitbewerber Stellungnahmen eingereicht haben –, sodass auch viel Entwicklung in Richtung neuer Substanzen da ist, weshalb es eben nicht einfach ist, von vornherein zu erklären, jetzt noch einmal eine solche oder solche Studie zu machen. Deswegen ist zurzeit keine Studie genau geplant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, nein, die Frage war ja auch hinreichend beantwortet. Frau Dr. Grell hatte sie gestellt, und ich hatte den Hintergrund erläutert. Wie gesagt, wenn im Moment nichts da ist, dann würde es, selbst wenn Sie morgen mit hektischem Aktionismus anfangen würden, irgendetwas zu dichten, einige Zeit dauern, bis belastbare Ergebnisse vorlägen. Ich weiß ja, wie lange man dann eben eine Befristung vornehmen müsste. Also, vor diesem Hintergrund ist das damit meines Erachtens hinlänglich erörtert.

Frau Müller hat ihre Wortmeldung zurückgezogen. Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann würde ich Ihnen einfach noch einmal die Gelegenheit zu einem Schlusswort geben. Danach würden wir drei Minuten unterbrechen, damit wir einen fliegenden Wechsel machen können, und dann würden wir weitermachen. – Frau Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielleicht einmal etwas Grundsätzliches: Wir reden bei dem metastasierten Kolorektalkarzinom von 1,6 Monaten Overall Survival, Verlängerung des Gesamtüberlebens, nicht von 1,4 Monaten; diese Zeitspanne werden wir gleich haben.

Grundsätzlich möchte ich noch einmal zusammenfassen: Es gab eine Diskussion zur zVT, angeregt durch die AkdÄ. Aber was wir dann in der Diskussion festgestellt haben, ist, dass FOLFIRI mit Blick darauf, was im Augenblick aktuell und verwendbar ist, tatsächlich auch in Ordnung ist und so verwendet werden und damit bei unserer Studie in die Nutzenbewertung völlig eingehen kann.

Ein zweiter Punkt, hinsichtlich dessen wir glauben, der der Versorgungskontext berücksichtigt ist, betrifft speziell das Alter der Patienten. Herr Wörmann hat dort sehr intensiv ausgeführt, dass die Studien, die man grundsätzlich durchführt, jeweils ein Patientenkollektiv haben, was sich in diesem Altersschnitt befindet. Vergleichbare Beva-Studien, wie Herr Wörmann sagte, liegen bei 59 Jahren. Deshalb gibt es auch hier eine gute Übertragbarkeit der von uns vorgelegten Studie auf vergleichbare Studien, die über andere Produkte vorgelegt werden.

Die Subgruppendiskussion war sehr umfangreich. Aus den bekannten genannten Gründen – weder Tumorbiologie noch Wirkmechanismus noch andere Studien, Punktschätzer unter 1 für beide Gruppen – sehen wir keine Rationale für eine geschlechterspezifische Differenzierung der Nutzenbewertung. Diskussionen gab es auch noch zu den geografischen Regionen. Auch dort gab es Subgruppenanalysen, die für uns dann eben auf der Basis aller Subgruppenanalysen auch nur eine untergeordnete Rolle spielen; denn insgesamt gesehen, bieten wir mit Ramucirumab beim metastasierten Kolorektalkarzinom eine Therapiealternative für eine kleine, überschaubare Patientenpopulation an, weil sie eben vorher mit Bevacizumab behandelt sein müssen und erst dann, wenn sie einen Progress zeigen, mit Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI behandelt werden können, und dies bei einer Lebensqualität, die bei dieser Schwere der Erkrankung auf einem relativ hohen Niveau ist, womit für die Patienten insgesamt ein Gesamtüberleben von 1,6 Monaten zur Verfügung steht. Daher sollte es nach Abwägung im Patient-Arzt-Gespräch eingesetzt werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das zu wägen haben und in unsere Bewertung einbeziehen. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14.05 Uhr