

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ramucirumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. September 2016  
von 14.05 Uhr bis 14.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Frau Dr. Hell  
Frau Dr. Wecht

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

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

Herr Prof Dr. Al-Batran  
Herr Prof. Dr. Kolligs

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

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Dr. Thuß-Patience

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Nehls

Beginn der Anhörung: 14.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns heute im erneuten Bewertungsverfahren für Ramucirumab nach Wegfall des Orphan-Status und haben eine Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2016, die wir alle kennen und zu der auch eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen ist. Die Dossierbewertung des IQWiG kommt in beiden Untergruppen, nämlich zum einen beim Einsatz dieses Wirkstoffes in Kombination und zum anderen bei der Monotherapie zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt anzusehen ist. Dazu haben Stellung genommen zum einen die Lilly Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, dann die DGHO und die DGVS, dann Medac, Roche und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder entsprechend der üblichen Sitte Ihre Anwesenheit kontrollieren, damit wir das im Protokoll festhalten können. Für Lilly ist Frau Professor Kretschmer da, dann Herr Dr. Brück, Herr Borchardt-Wagner und Herr Dr. Langer. Dann sind für Roche Frau Dr. Hell und Frau Dr. Wecht anwesend. Sodann sind Herr Wörmann für die DGHO, Herr Dr. Johannes für die Medac und Herr Professor Kolligs für die DGVS entschuldigt. Die DGVS ist vertreten durch Herrn Professor Al-Batran. Die DGHO ist durch Herrn Dr. Thuß-Patience vertreten, und schließlich sind Herr Dr. Rasch und Herr Nehls für den vfa anwesend. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein. Dann seien Sie uns alle herzlich willkommen!

Da wir ein Wortprotokoll führen, gebe ich den üblichen Hinweis, dass Sie jeweils das Mikrofon benutzen und den Namen des entsendenden pharmazeutischen Unternehmens bzw. der entsendenden Organisation nennen.

Bevor ich Frau Professor Kretschmer die Gelegenheit zur einleitenden Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG gebe, vielleicht zwei, drei Punkte, die wir diskutieren sollten: Für uns ist natürlich wichtig, ob oder inwieweit Paclitaxel als Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bezeichnet werden kann. Dann ist die Frage ganz wichtig, welchen Stellenwert andere Therapieoptionen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren haben; das bezieht sich auf zugelassene Arzneimittel, aber möglicherweise auch Orphans, die hier eingesetzt werden. Das soll aber Ihren Einleitungsvortrag in keinerlei Weise beschränken. – Frau Professor Kretschmer, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. – Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, guten Tag! Heute sind wir wieder hier mit dem Wirkstoff Ramucirumab zur zweiten Bewertung; aber lassen Sie mich erst die Kollegen vorstellen, die heute dabei sind: Herr Langer ist für die Statistik zuständig, Herr Brück für die Medizin und Herr Borchardt-Wagner für das Dossier. Ich selber leite die Abteilung Market Access. Wie Sie erwähnt haben, sind wir heute zum zweiten Mal mit Ramucirumab hier, weil wir aufgrund von weiteren Zulassungen den Orphan-Drug-Status für Ramucirumab in der Indikation Magenkrebs aufgrund von formalen und arzneimittelrechtlichen Bedingungen der EMA zurückgeben mussten.

Das heißt aber auch, dass Magenkrebs natürlich weiterhin eine seltene Erkrankung ist, ein Orphan Disease; daran hat sich ja nichts geändert. Was charakterisiert ein Orphan Disease? Das sind sehr kleine Patientenzahlen und häufig keine bis sehr wenige zugelassene Therapieoptionen in den Indikationen. So ist es auch hier der Fall, Ramucirumab ist das einzige zugelassene Therapeutikum in der Zweitlinie nach Vorbehandlung mit Chemotherapeutika. Damit konnte in der Behandlung von Magenkrebs eine Versorgungslücke geschlossen werden, und es konnte Verordnungssicherheit für die verschreibenden Ärzte hergestellt werden. Tatsächlich wird Ramucirumab in den bereits aktualisierten Leitlinien als Standardtherapie geführt.

Wie es bei einer Wiederaufrufung aufgrund von Orphan-Drug-Verlust und damit der Zweitbewertung üblich ist, ist die Festlegung einer ZVT die Folge. Hier wurden für die Kombinationstherapie von Ramucirumab Therapeutika vorgeschlagen, die aus der ersten und zweiten Generation der Chemotherapie stammen. Das hat die Herausforderung, dass keine dieser Substanzen in den Leitlinien empfohlen ist, sie aber eine breite Zulassung haben und in dem Versorgungskontext heutzutage keine regelhafte Anwendung finden. Im Gegensatz dazu werden in den Leitlinien Substanzen empfohlen, die regelhaft Anwendung finden, also im Versorgungskontext in Deutschland und auch weltweit sehr starke Anwendung finden. Das sind Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan.

Das stellte uns bei der Erstellung des Dossiers natürlich in der Kombinationstherapie vor die Herausforderung: Was tun, der Empfehlung der ZVT folgen oder aber den Versorgungskontext und die Leitlinien in den Vordergrund stellen? Wir haben uns für Letzteres entschieden und haben auf der Basis der Rainbow-Studie eine umfängliche und sorgfältig durchgeführte klinische Studie gewählt und diese Datenlage in das Dossier eingefügt. Somit haben wir die Daten, die wir bereits in der Erstbewertung angeführt haben, hier erneut vorgelegt; denn an dem Datenstand hat sich seit dem letzten Jahr nichts geändert. Der G-BA hatte im letzten Jahr auf Basis der Rainbow-Daten in der Kombinationstherapie Ramucirumab einen Zusatznutzen anerkannt. Dies lag daran – so war die Begründung –: mehr als eine geringe Verbesserung des Nutzens. Das sehen wir logischerweise heute noch genauso. Wir sehen sogar aufgrund der einjährigen Erfahrung, die mittlerweile für Ramucirumab in der Kombinationstherapie vorliegt, auch einen beträchtlichen Zusatznutzen tatsächlich als adäquat an.

Wir haben noch einmal mit unserer Pharmakovigilanz gesprochen; es gibt keine Signale aus der Perspektive des Sicherheitsprofils. Das heißt, die Substanz hat gezeigt, dass sie alle Kriterien wie auch im letzten Jahr zum Sicherheitsprofil erfüllt.

In der Monotherapie wurde als ZVT Best Supportive Care festgelegt. Dem sind wir gefolgt, und damit haben wir die REGARD-Studie erneut angeführt; auch das ist eine umfangreiche RCT-Studie. Somit liegen Ihnen insgesamt von über 1.100 Patienten Daten für Ramucirumab vor.

Die Herausforderung in der Monotherapie – so wurde es im Bericht des IQWiG erwähnt – ist, ob die Patienten, die in der Monotherapie behandelt wurden, tatsächlich noch für eine Chemotherapie geeignet waren, in diesem Fall für Paclitaxel noch geeignet waren. Wir sind der Meinung, dass auf Basis der Auswahl der Patienten und dem Einschluss in die klinische Studie Patienten sehr wohl noch geeignet sind. Wie passiert das normalerweise? Therapien werden von ärztlicher Seite unter Beachtung aller klinischen Parameter sehr sorgfältig abgewogen. Bei Einschluss in klinischen Studien ist diese Sorgfaltspflicht noch stärker ausgeprägt; denn auch hier erfolgt eine sehr intensive Beratung von Arzt und Patient. Mit dem Einschluss in die Studie gehen wir davon aus, dass für den Arzt und den Patienten eine Chemotherapie aufgrund der umgebenden Parameter nicht mehr infrage kam. Der Einschluss in die Studie bedarf der schriftlichen Zustimmung des Patienten, und daher sehen wir es als gegeben an, dass diese Patienten nicht mehr für Paclitaxel geeignet waren.

Insgesamt haben wir also hier die Herausforderung, dass wir bereits im letzten Jahr umfangreiche Daten vorgelegt und einen Zusatznutzen erhalten haben, und heute die Diskussion führen, ob Paclitaxel für die Kombination im Vergleich die richtige Therapieoption ist, und ob die Patienten für die Monotherapie ausschließlich für die Monotherapie geeignet waren. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Bevor ich Herrn Kaiser das Wort gebe, zunächst einmal eine Frage an DGHO und DGVS: Sie schreiben in Ihren Stellungnahmen, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Gruppe mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes auch die Paclitaxel-Therapie abdecke, weil alle jetzt hier in der Praxis eingesetzten Arzneimittel für diese Situation nicht zugelassen seien. Insofern sei die Betrachtungsweise des IQWiG, dass die ZVT nicht umgesetzt sei, nicht richtig. Sie weisen darauf hin, dass in diesen Therapiesituationen regelhaft dann auch die Krankenkassen die Therapiekosten übernehmen. Vielleicht können Sie dazu noch zwei, drei Takte sagen, bevor wir dann in die Fragen von Herrn Kaiser gehen. – Wer möchte beginnen? Wir beginnen mit Herrn Professor Al-Batran.

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS):** Ich denke, dass seitens unserer Fachgesellschaft zu diesem Thema klar gesagt werden kann, dass Paclitaxel als eine zweckmäßige Therapie in diesem Setting und auch als Standard angesehen werden kann. Wir haben ja eine problematische Situation, die wir zunehmend beobachten, nämlich dass vor allem bei manchen seltenen Erkrankungen die Substanzen, die über eine Zulassung verfügen, schon seit Jahrzehnten nicht mehr eingesetzt werden, weil es Substanzen sind, die praktisch eine breite alte Zulassung hatten wie Carmustin, Mitomycin etc. Diese Substanzen werden nicht mehr eingesetzt, und tatsächlich war vor Ramucirumab der Einsatz von Irinotecan oder Paclitaxel, bzw. Taxanen allgemein als eine Art Standard angesehen worden und auch so praktiziert; es wird auch bis heute praktiziert. Man kann nicht sagen, dass es keine Alternative zu den Taxanen gibt; tatsächlich ist Irinotecan eine, aber auch Taxane und Paclitaxel sind eine Standardtherapie.

Meines Erachtens hätte man sowohl mit Paclitaxel als auch mit Irinotecan vergleichen können. Wir wissen aber, dass es auch eine Phase-III-Studie gibt, die zeigt, dass sogar tendenziell besser Irinotecan gelaufen ist. Bei einem Head-to-Head-Vergleich zwischen Irinotecan und Paclitaxel hat sich gezeigt, dass Paclitaxel auf jeden Fall nicht schlechter ist. Wir haben hier also eine zweckmäßige Standardtherapie, die natürlich aus formalen Gründen nicht zugelassen werden kann, aber angewandt wird. Die Monotherapie besprechen wir jetzt nicht, oder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hatte jetzt nach der Kombination gefragt. – Bitte schön, Herr Thuß-Patience.

**Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO):** Ich komme von der Charité und leite dort das Tumorboard Magenkarzinom. Wir haben tatsächlich sehr viele Magenkarzinome; es sind 150 pro Jahr, sodass wir auch einige Erfahrung damit haben. Es ist genau so, wie es Professor Al-Batran gesagt hat: Es gibt vier randomisierte Studien zur Second-Line-Therapie beim Magenkarzinom. Drei Studien vergleichen das mit Best Supportive Care, die erste war von uns mit Irinotecan versus Best Supportive Care, dann gibt es eine Studie mit Docetaxel versus Best Supportive Care oder Irinotecan und dann eine dritte Studie nur mit Docetaxel. Alle Studien zeigen einen klaren Überlebensvorteil, sodass wir in den Leitlinien auch empfohlen haben, dass eine Second-Line-Therapie Patienten angeboten werden sollte. Dann gibt es die wichtige Studie, die Paclitaxel mit Irinotecan in der Second-Line vergleicht; das ist auch eine große randomisierte Studie, die genau, wie es Herr Professor Al-Batran gesagt hat, zeigt, dass keines der Medikamente signifikant besser ist, aber im Trend sogar eher das Paclitaxel günstiger zu sein scheint, sodass wir schon befürworten, dass Paclitaxel auf alle Fälle eine sehr viel benutzte und auch in den Leitlinien empfohlene Vergleichstherapie darstellt. Wie sieht die Realität aus? Bei uns ist tatsächlich Paclitaxel das am häufigsten in der Second-Line-Therapie eingesetzte Medikament, weil es eben sehr gut verträglich ist und als am wirksamsten erscheint, sodass von unserer Seite das mit dem bestmöglichen Therapeutikum von diesen dreien, Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel, verglichen worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Dr. Kaiser, Sie haben Fragen.

**Herr Dr. Kaiser:** Es dreht sich jetzt natürlich alles erst einmal darum, was die zweckmäßige Vergleichstherapie ist; das haben Sie, Frau Kretschmer, völlig richtig dargestellt. Vielleicht noch eine Bemerkung dazu, dass Sie zu dem Übergang von Orphan Drug zu Non Orphan Drug gesagt haben, das sei ein formales Kriterium. Sie müssen natürlich auch zur Kenntnis nehmen, dass es eine deutsche Spezialität ist, dass Sie bei einem Orphan Drug auch das formale Kriterium haben, den Zusatznutzen nicht nachweisen zu müssen, sondern dass er als gegeben angesehen wird. Dieses formale Kriterium fällt dann eben weg. Insofern ist das hier nichts Besonderes, sondern einfach eine reguläre Bewertung wie für alle anderen Arzneimittel auch, dass Sie Ihr Medikament gegenüber der zu definierenden Vergleichstherapie als überlegen nachweisen müssen.

In der Beratung des G-BA sind zwei Punkte als wesentlich thematisiert worden. Das eine war Ihre konkrete Frage zu Paclitaxel. Hierzu hat sich der G-BA im Beratungsprotokoll, das so verabschiedet worden ist, sehr eindeutig geäußert: Paclitaxel ist nicht zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht berücksichtigt. Dieser Festlegung sind Sie erst einmal nicht gefolgt.

Die zweite Festlegung, die der G-BA in seiner Beratung getroffen hat, ist folgende: Für die Studienpopulation ist darzustellen, dass für jeden Patienten individuell die optimale Therapieoption nach Maßgabe des Arztes gewählt wurde. Auch dieser Festlegung sind Sie leider nicht gefolgt. Weiter heißt es, dass die patientenindividuellen Entscheidungen zu dokumentieren sind und die Nachweissführung im Dossier darzulegen ist. Auch diesen Punkt haben Sie in Ihrem Dossier nicht adressiert.

Wir sehen das Dilemma mit zugelassenen und nicht zugelassenen Therapien; das haben wir auch beschrieben. Letztendlich haben Sie sich von dem abgesetzt, wie der G-BA Sie beraten gehabt hat, und zwar sowohl bezüglich der Möglichkeiten, Paclitaxel als zweckmäßige Therapie zu nehmen, als auch hinsichtlich der Notwendigkeit, die individuelle Therapie zu adressieren.

Meine Frage ist jetzt folgende: Sie haben auch versucht, einen indirekten Vergleich durchzuführen. Es gibt ja verschiedene Argumente, die wir jetzt auch schon gehört haben, teilweise mit entsprechenden Zitaten unterlegt, aber teilweise leider auch ohne entsprechende Zitate, dass verschiedene Therapien miteinander vergleichbar wären. Wenn Sie gute Evidenz haben, um Therapien miteinander vergleichbar machen zu können, dann können Sie diese Evidenz eigentlich auch nutzen, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Wir haben in unserer Dossierbewertung dargelegt, dass Ihre Recherche aus verschiedenen Gründen nicht geeignet war, überhaupt nachzuweisen, ob ein indirekter Vergleich möglich ist oder nicht möglich ist. Sie haben ja selber keinen indirekten Vergleich durchge-

führt. Warum haben Sie mit Ihrer Stellungnahme diese Punkte zum indirekten Vergleich nicht adressiert und einen korrigierten indirekten Vergleich vorgelegt? Entweder gibt es Publikationen, die nachweisen, dass bestimmten Substanzen so gut sind wie Paclitaxel, oder umgekehrt Paclitaxel mindestens so gut ist, dann können Sie auch einen indirekten Vergleich durchführen, wenn solche Studien geeignet sind, oder es gibt sie nicht; dann ist aber auch die Behauptung falsch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Sie haben den Punkt aufgeworfen, ob indirekte Vergleiche rechenbar sind oder nicht. Ich glaube, wir haben eine Literaturrecherche durchgeführt, die eindeutig zeigt, dass es in der Literatur keine Evidenz für die vorgeschlagenen ZVTen aus dem Beratungsgespräch gibt. Wir haben es von den Kollegen in der klinischen Anwendung gehört, sie finden heute keine regelhafte Anwendung mehr, es sind alte Therapien der ersten und zweiten Generation der Chemotherapeutika, sehr breit, sehr alt. In den damaligen Jahren wurden sehr breite Zulassungen erteilt, die heute überhaupt nicht mehr Standard sind. Nehmen wir nur einmal den hypothetischen Fall, es läge Evidenz vor – es liegt aber keine vor; die Studien sind zu alt –, hätten wir einen indirekten Vergleich gerechnet; aber er wäre nicht anerkannt worden, weil die Studienpopulation eine andere ist, und die klinischen Studiendesigns heute völlig anders wären, spätestens daran wären wir gescheitert. Die Literaturrecherche liegt vor, und aus ihr kam heraus, dass es keine Evidenz gibt, die zu den ZVTen im heutigen Setting – nur Zweitlinientherapie, die Vortherapie mit Chemotherapeutika – überhaupt geeignet gewesen wäre, um dort einen Vergleich durchzuführen. – Nun möchte mein Kollege Brück noch etwas zu den anderen Punkten sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Brück und dann noch ergänzend Herr Professor Al-Batran und anschließend wieder Herr Kaiser.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Guten Tag, ich möchte noch etwas zu der patientenindividuellen Therapie sagen. Wir hatten gehört, welche Substanzen zur Verfügung stehen, welche in den damals gültigen Leitlinien empfohlen wurden. Es ist immer so: Bevor ein Patient in eine Studie eingeschlossen wird – das werden Ihnen die klinischen Experten sicherlich bestätigen, und das wissen sie bestimmt auch selbst –, erfolgen natürlich umfangreiche Gespräche zwischen Arzt und Patient über die verfügbaren Therapieoptionen. Das heißt, es wird patientenindividuell entschieden, ob die Studienteilnahme das Beste im Sinne des Patienten in der Situation wäre oder ob eine andere Therapie für den Patienten geeigneter wäre, sodass wir durchaus davon ausgehen, dass auch für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Ramucirumab gilt, dass ganz klar die Patienten und der Arzt partizipativ entschieden haben, dass es patientenindividuell am besten ist, an der Studie teilzunehmen.

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

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS):** Ich möchte eigentlich auf Folgendes hinweisen: Wäre die Firma Lilly oder auch sonst jemand dem IQWiG gefolgt und hätte eine andere Vergleichstherapie aus denen genommen, für die in Deutschland Zulassung besteht, wäre das meines Erachtens unethisch. Ich weiß, was das formale Problem ist. Das formale Problem ist bekannt; wir beobachten das auch mit Sorge, dass das IQWiG Firmen dazu zwingt, für die Zulassungsstudien ältere Behandlungen zu verwenden, damit sie dem Gesetzestext entsprechen, nämlich dass nur grundsätzlich zugelassene Therapien eine zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Dies gilt beispielsweise für die Verwendung von Oxaliplatin statt Cisplatin. Die ganze Welt verwendet diese Substanz; aber wir dürfen sie nicht mehr in Zulassungsstudien verwenden. Also benutzen wir immer die alten Schemata, hier also das toxische Cisplatin, und fügen dem Patienten mehr Nebenwirkungen zu, nur um später hier eine etwas bessere Stellung zu haben. Deswegen denke ich, dass der G-BA natürlich dazu da ist, auch einmal Ausnahmen zu machen. Ich sehe hier eine Studie mit einer anderen Substanz. Gut, Irinotecan hätte man vielleicht auch machen können. Aber eine nicht zugelassene Therapie wäre in Deutschland aus ethischen Gründen nicht möglich, weil kein Arzt ein solches Medikament dem Patienten gibt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich fange einmal mit dem Letzten an, von wegen, was das IQWiG alles verursacht und nicht verursacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wollte ich auch Ihnen überlassen.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich bitte Sie, Herr Al-Batran, zwischen dem zu unterscheiden, was Aufgabe des IQWiG und was Aufgabe des G-BA ist. Der G-BA legt die Vergleichstherapie fest; der G-BA wird sicherlich keine Therapie fordern, deren Verwendung in einer Studie unethisch wäre, wenn Sie hier von „unethisch“ sprechen. Einen indirekten Vergleich auf Basis publizierter Studien vorzunehmen, ist alles andere als unethisch, das kann man machen; das muss man nur technisch sachgerecht durchführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zumal der G-BA hier ja von patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes gesprochen hat; aber darüber regen wir uns nicht auf.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann komme ich gerne noch auf das zurück, was Frau Kretschmer und Herr Brück gesagt haben. Frau Kretschmer hat gesagt, der indirekte Vergleich wäre sowieso nicht anerkannt worden. Das ist Spekulation; da müssen Sie erst einmal einen richtigen indirekten Vergleich durchführen, dann kann man sich darüber unterhalten. Wenn Sie das von vornherein nicht machen, dann ist das Ihre Behauptung.

Herr Brück, ich kann nur noch einmal darauf hinweisen, dass wir in unserer Dossierbewertung geschrieben haben, dass Ihre Recherche ungeeignet war, um die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Meine konkrete Frage, die Sie nur einfach damit beantworten haben, dass Sie eine Recherche durchgeführt hätten, war, warum Sie in Ihrer Stellungnahme auf die Kritikpunkte zu der Recherche nicht eingegangen sind, die nämlich letztendlich offen lässt, ob ein indirekter Vergleich durchführbar gewesen wäre oder nicht. Ich kann Ihnen das nicht sagen. Sie haben ja die Verpflichtung, im Dossier das vollständig zu machen. Ihre Recherche war ungeeignet, Sie sind auf die Argumente nicht eingegangen, und Sie sind auch jetzt wieder nicht darauf eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Borchardt-Wagner.

**Herr Borchardt-Wagner (Lilly):** Ich kann nur noch einmal für unser Dossier und auch für die Literaturrecherche, die wir durchgeführt haben, sagen, dass wir sie natürlich nach bestem Wissen und Gewissen gemacht haben. Nach unserem Kenntnisstand, und dem, was wir an Recherche durchgeführt haben, wäre es nicht möglich gewesen, einen indirekten Vergleich, der den erforderlichen Kriterien der Güte genügt hätte, durchzuführen; die Daten, die wir gefunden haben, sind dazu nicht geeignet gewesen.

In einem Punkt muss ich Ihnen recht geben: Sie haben in Ihrer Stellungnahme angemerkt, dass wir in einer Recherche eine fehlerhafte Benennung eines Arzneimittels, Camustin, im Hinblick auf die englische und die deutsche Sprachweise übersehen hatten. Da ist sicherlich ein Lapsus passiert. Nach unserer Auffassung ist dies aber angesichts der Fülle der von uns durchgeführten Recherchen ein vernachlässigbarer Punkt gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Thuß-Patience, bitte.

**Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO):** Ich kann noch einmal von der praktischen Seite aus argumentieren. Wir haben ja im Rahmen der Leitlinien eine ganz umfangreiche gut akzeptierte Literaturrecherche durchgeführt, als wir uns zu der Second-Line-Therapie beim Magenkarzinom geäußert haben. Das ist eine anerkannte Literaturrecherche gewesen. Danach gibt es keine andere Therapie, die die Kriterien erfüllt, als Second-Line-Therapie empfohlen zu werden, außer den Medikamenten Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel. So steht es in den Leitlinien nach unserer Literaturrecherche. Daher muss ich schon Herrn Al-Batran recht geben, dass es für einen Kliniker nicht zumutbar wäre, einen Patienten mit einer anderen Therapie zu behandeln außer einer von diesen drei Medikamenten, die bewiesenermaßen besser sind als Best Supportive Care. Für einen Kliniker ist die Sache wirklich re-

lativ eindeutig und nicht zu verstehen, dass man eine andere Therapie als Second-Line eventuell hätte einsetzen oder vergleichen sollen.

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

**Herr Dr. Vilbrandt:** Sie heben jetzt immer auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ab, die in den Leitlinien empfohlen wird mit Taxanen oder Irinotecan. Sie haben drei Studien genannt, wenn ich es richtig im Kopf habe, waren es Kang und Ford und Ihre eigene, Herr Thuß-Patience, und die vierte, die eigentlich als einzige Paclitaxel untersucht, ist eine asiatische Studie. Wie sehen Sie denn da die Übertragbarkeit in den europäischen Bereich? Ich sehe das sehr kritisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thuß-Patience, bitte.

**Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO):** Das ist eine sehr große Studie, die Irinotecan mit Paclitaxel vergleicht, und es ist in der Tat so, dass Asiaten oft ein längeres Überleben als Europäer haben; aber es kommt hier ja auf die Wirksamkeit der beiden Medikamente an. Vielleicht liegt der Unterschied auf einem etwas höheren Niveau; aber es wird gezeigt, dass beide Medikamente bei dieser Gruppe von untersuchten Patienten gleich wirksam sind. Es gibt keinen Hinweis, dass sich die Wirksamkeit von Taxanen bei Asiaten und Kaukasiern unterscheidet. Wir glauben schon, dass diese Studie im Hinblick auf die Wirksamkeit von Paclitaxel im Vergleich zu Irinotecan auch auf kaukasische Patienten übertragbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine kurze Nachfrage?

**Herr Dr. Vilbrandt:** Eine kurze Nachfrage! Aber Evidenz dafür haben Sie nicht?

**Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO):** Es gibt Phase-II-Studien mit Taxanen bei Kaukasiern, und da haben sie auch eine gute Wirksamkeit; aber es gibt keine Phase-III-Studie. Es gibt die vier Phase-III-Studien, die wir erwähnt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Al-Batran und dann Herr Kaiser.

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS):** Vielleicht zu diesem Punkt: Ich gebe Ihnen recht, dass, wenn es zum Beispiel um adjuvante Studien geht, man vorsichtig sein sollte, alle Ergebnisse der Japaner oder der Asiaten auf die westliche Bevölkerung zu übertragen, weil da natürlich die Operationstechniken, die verschiedenen Stadien etc. eine sehr große Rolle in dem metastasierten Bereich spielen. Gerade Second-Line fühlen wir uns wirklich gut dabei, zu sagen, es gibt überhaupt keine Hinweise, die bei Asiaten, was Tumorschrumpfung oder Ansprechen im Bereich der metastasierten Erkrankung angeht, wirklich anders laufen als bei westlichen Patienten, sodass man jetzt nicht noch eine Phase III braucht. Die gilt natürlich nicht bei Biologicals; das ist etwas anderes. Aber ich denke, wenn man Taxane mit Irinotecan vergleicht, kann man das wirklich sagen.

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

**Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO):** Es gibt ja auch – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach, so, Moment, wir machen hier jetzt freies Schülerparlament. – Dann gebe ich zunächst Herrn Thuß-Patience das Wort, und dann sind Sie dran, Herr Kaiser, damit es wegen des Protokolls ein bisschen strukturiert abläuft. Wir erfreuen uns an solchen Diskussionen, aber unsere Stenografen müssen das irgendwie noch mitschreiben können.

**Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO):** Also noch einmal: Es gibt natürlich Daten zu Ihrer Frage, ob Paclitaxel bei Kaukasiern ähnlich wirksam wie bei Asiaten ist; das sind die Subgruppen aus der Rainbow-Studie, in der sich eben kein klarer Unterschied zeigt bezüglich der Wirksamkeit bei Asiaten und bei Kaukasiern. Das war jetzt noch zu ergänzen.

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



**Herr Dr. Kaiser:** Ich fange erst einmal mit dem Letzten an, weil es mich doch überrascht, dass noch gar nicht untersucht worden ist, ob Paclitaxel unterschiedlich wirksam ist, sondern Sie sehen keine Effektmodifikation für die Ethnie im Vergleich zu Ramucirumab plus Paclitaxel versus Paclitaxel. Das gibt überhaupt keine Aussage über das, was Sie gerade gesagt haben, dass Paclitaxel unterschiedlich wirksam wäre oder nicht; dazu ist die Studie nicht geeignet.

Ich wollte nur den Hinweis geben, dass Sie in der Studie, die Sie die ganze Zeit erwähnen, Paclitaxel versus Irinotecan, und wo Sie sagen, Paclitaxel ist tendenziell überlegen, Irinotecan unterdosiert haben. Es gibt eine deutlich geringere Dosierung als das, was Sie in Ihren Leitlinien für Irinotecan empfehlen. Dann muss man natürlich schon ein bisschen aufpassen bei der Übertragbarkeit und der Behauptung, dass es da irgendeinen Nachweis gebe, dass das gleichwertig oder vielleicht tendenziell sogar besser wäre, wenn das Arzneimittel, mit dem man vergleicht, eigentlich unterdosiert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thuß-Patience, dann Frau Kretschmer.

**Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO):** Soweit ich mich erinnere, war in der japanischen Arbeit Irinotecan mit 160 bzw. 180 mg alle zwei Wochen dosiert; ich glaube, es waren 160.

(Herr Dr. Vilbrandt: 150!)

– 150, okay, 150. In unserer Studie hatten die allermeisten Patienten 250 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan alle drei Wochen; das ist ungefähr die ähnliche Dosis wie 150 mg alle 14 Tage. Deshalb sehe ich da keine Unterdosierung.

**Herr Dr. Kaiser:** Wenn Sie es ausrechnen, sind es 20 Prozent weniger. Jetzt kann man sagen, das ist egal, oder man kann sagen, da sollte man ein bisschen zurückhaltend sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt Frau Kretschmer, dann Herr Professor Al-Batran.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Nur grundsätzlich noch einmal der Hinweis darauf, dass genau diese Diskussionen eine Orphan-Indikation auszeichnen. Es liegt limitierte Information vor, eine ist aber eine S3-Leitlinie, die hier die Empfehlung gibt, und die beruht ja tatsächlich auf Daten. Aber grundsätzlich ist in einem Orphan Disease keine bis wenig Evidenz für andere Indikationen, und Ramucirumab füllt hier eindeutig die Lücke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei ich an dieser Stelle darauf hinweisen möchte, dass wir es jenseits des Orphan-Status, der jetzt wegen Überschreitung der maßgeblichen Schwelle weggefallen ist, hier auch schon außerhalb der Orphan Diseases mit Zulassungen der besonderen Art wie Adaptive Pathways zu tun haben, wo wir trotz dieser Limitationen dann auch immer versucht haben, auf der Basis bestverfügbarer Evidenz irgendetwas zusammenzuflicken und dann zu einem Ergebnis zu kommen. Insofern sage ich, dass das eine das andere nicht ausschließt; das Bestreben nach Gewinnung maximal belastbarer Evidenz, indem man sich zum Beispiel der Frage genähert hätte, die Herr Kaiser eben adressiert hat, wieweit wir jetzt indirekt oder historisch oder sonst wie irgendwelche Daten verwenden; das wäre ja ein Weg gewesen. Deshalb sitzen wir heute nicht zum ersten Mal hier, sind fürchterlich nervös und sagen, oh Gott, jetzt haben wir einen Orphan, was machen wir jetzt? Wir müssen schon versuchen, zu schauen, was geht und was nicht geht. Dass wir etwas objektiv Unmögliches von Ihnen verlangen würden, das ist bis zur Stunde für mich jedenfalls an dieser Stelle noch nicht beantwortet, sondern die Frage ist schlicht und ergreifend: Hätte man hier in einer anderen Verfahrensweise die Dinge vielleicht auch belastbarer darstellen können? Das aber nur als Zwischenwand – Ich habe jetzt Herrn Al-Batran und Herrn Brück.

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS):** Ich stimme hier Herrn Thuß zu. Wenn wir jetzt anfangen, bei einer Erkrankung, für die es keine Medikamente mit einer modernen Zulassung gibt und wo die Studien auf der Welt von Investigators durchgeführt werden, über 20 Prozent Unterschied in einer Dosierung, wenn er wirklich da ist, zu reden, dann ist das schon sehr kleinlich.

(Herr Dr. Thuß-Patience [DGHO]: 10 Prozent!)

– Es sind 10 Prozent, sagt Herr Thuß gerade. Erstens glaube ich, dass wir schon über den Teller- rand gucken müssen. Paclitaxel wird weltweit angewandt; das ist ein angewandter Standard, daran besteht kein Zweifel. Es steht in allen Leitlinien, auch in den amerikanischen und in denen aus anderen Ländern. Zweitens haben wir es wirklich mit einer Studie bei einer Entität zu tun, wo eigentlich nichts Modernes zugelassen ist. Dann kommt jemand und nimmt sogar Paclitaxel, er sagt nicht, dass er mit Placebo vergleicht; vielmehr nimmt er sogar eine effektive Substanz, und dann ist die Studie deutlich positiv, was die Responstrate anbelangt, was PFS anbelangt, was Overall Survival anbelangt, und auch noch in der westlichen Untergruppe deutlich positiv. Natürlich kann man in jeder Studie etwas Negatives finden; aber jetzt zu sagen, die Paclitaxel-Studie war mit 10 Prozent unterdosi- ert, und deswegen lassen wir alles fallen und die Patienten sollen suchen, was sie sonst kriegen können, das empfinde ich als kleinlich. Von daher muss man sagen, Paclitaxel ist ein angewandter Standard mit allen negativen und positiven Aspekten, die wir haben. Hier haben wir eine Add-on- Studie, die eine Superiorität gezeigt hat. An dieser Stelle eine kleine Anekdote: Es gab eine sehr große Phase-III-Studie der Firma Roche, die versucht hat, gegen Taxane – meistens wurde hier Paclitaxel eingesetzt – ein neues Medikament für die Therapie zu implementieren. Die Studie war negativ; man konnte Paclitaxel nicht schlagen. Ich möchte nur sagen, das ist nicht irgendetwas, sondern eine wirksame Substanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, wir brauchen jetzt nicht darüber zu diskutieren, ob eine Unter- oder Überdosierung von 10, 15 oder 20 Prozent kleinlich ist. Wenn das die Fragestellung wäre, dann müssten darüber diskutieren, wo die Kleinlichkeit endet und in eine Relevanz umschlägt. Es gibt ja immer Dosierschemata, die eine gewisse Relevanz haben. Aber das spielt hier keine Rolle. Es geht mir auch gar nicht um die Frage, ob man jetzt hier generell sagt, nun haben wir eine Sub- stanz eingesetzt, die eben Therapiestandard ist. Entscheidend war die zweckmäßige Vergleichsthe- rapie, aus der Herr Kaiser eben ein bisschen vorgelesen hat. Da war von patientenindividueller The- rapie nach Wahl des Arztes die Rede, wo dann eben im Einzelfall zumindest hätte begründet werden müssen, wieso man hier auf diese Off-Label-Substanz gegangen ist; das hätte man ja tun können. Ich weiß nicht, warum das unterblieben ist. Die Fragestellung, die sich für mich stellt, ist nicht, was in Leitlinien abgebildet wird; das kommt relativ häufig, und da hören wir durchaus unterschiedliche Din- ge. Wir haben heute Morgen schon eine Anhörung gehabt, in der es hieß, was in den Leitlinien steht, sei eher belanglos, weil es eben überholt ist. Dann hat es unterjährig eine Änderung der Leitlinien gegeben. Die entscheidende Frage ist, was man hier an Evidenz hätte generieren können. – Herr Brück und Herr Vilbrandt, bitte schön.

**Herr Dr. Brück (Lilly):** Ich möchte noch ein Wort zu der Literaturrecherche verlieren, wenn Sie erlau- ben. Ich habe den Eindruck, dass hier im Raum geblieben ist, dass sie völlig ungeeignet sei. Dem möchte ich erst einmal widersprechen. Bei einer Literaturrecherche durchsucht man verschiedene Datenbanken. Mein Kollege hat es fehlerhaft genannt; ich würde einmal sagen, wir haben nach Car- mustin gesucht, und wir hätten in einer von diesen Datenbanken auch nach der englischen Schreib- weise mit „e“ am Ende noch suchen können. Das heißt, zwei andere waren vollständig, sind nicht kri- tisiert worden, und die publizierten Daten, die wir ja hätten benutzen müssen, um einen indirekten Vergleich zu rechnen, diese Datenbank war nicht betroffen. Das heißt, was in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar war, um einen indirekten Vergleich zu berechnen, hätten wir auch gefunden. Wenn irgendwann einmal irgendwelche Studien mit Carmustine gelaufen wären, die wir deswegen nicht ge- funden hätten, hätten wir wahrscheinlich heutzutage auch Schwierigkeiten, an diese Daten zu be- kommen und einen indirekten Vergleich zu rechnen.

Zum zweiten Punkt, den Leitlinien! Wir reden ja nicht darüber, was jetzt Leitlinien, damals oder heute überholt oder nicht, das Richtigste wären, sondern das, was in der Versorgungsrealität eingesetzt und empfohlen wird. Das waren früher, vor fünf oder sechs Jahren, als es mit dieser Studie losging, letzt- endlich die Taxane, Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan, und das ist auch heute noch so. Das ist in den aktualisierten Leitlinien der Fall, und das ist in den noch nicht aktualisierten Leitlinien oder den

Leitlinien der damaligen Fassung der Fall. Wie Ihnen die klinischen Experten schon bestätigt haben, gibt es keine anderen sinnvoll einsetzbaren wissenschaftlich fundierten Substanzen, die zur Verfügung stünden.

Zum Stichwort „patientenindividuell“: Wir gehen immer noch davon aus, dass durch die Teilnahme an der Studie es patientenindividuell erfolgt ist und dass natürlich in der jeweiligen klinischen Dokumentation der betreuende Arzt die Gründe niedergelegt hat, warum er den einzelnen Patienten in die Studie eingeschlossen hat; das hat er ja auch mit dem Patienten besprochen. – Danke schön.

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

**Herr Dr. Vilbrandt:** Ich hatte nur einen Nachsatz zu der Studie von Herrn Thuß-Patience. Irinotecan konnte bis auf 350 mg hochgerechnet werden, und dann wird es mit dem „minimal“ auch schon ein bisschen kritischer. – Das haben nicht alle gehabt, das weiß ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Thuß, bitte.

**Herr Dr. Thuß-Patience (DGHO):** Eine ganz kurze Ergänzung: Ich meine, man muss das dann ja auch mit der anderen asiatischen Studie vergleichen, und da war Irinotecan auch mit 150 mg/m<sup>2</sup> dosiert worden, und die zweite asiatische Studie zeigt eben, dass Paclitaxel zu der für Asiaten bewiesenen Dosis mindestens gleichwertig, wenn nicht gar besser ist. Die gesamte Datenlage ist schon komplex.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Gibt es noch Fragen? – Keine. Ich schaue noch einmal in die Runde. – Wir haben noch eine Anmerkung von Herrn Professor Al-Batran.

**Herr Prof. Dr. Al-Batran (DGVS):** Nur eine kleine Anmerkung! Paclitaxel hin oder her, wir behandeln die Patienten schon ein Jahr damit, und wir sehen schon, dass die Verläufe gut sind; die Patienten vertragen auch die Therapie gut. Das wollte ich Ihnen noch mit auf den Weg geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich gucke noch einmal, ob es weitere Fragen gibt. – Keine. Frau Kretschmer, wenn Sie möchten, bitte eine kurze Zusammenfassung.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich fasse zusammen, was wir diskutiert haben: Zur Diskussion steht, ob Paclitaxel geeignet ist, als ZVT für die Kombinationstherapie zur Verfügung zu stehen. Aus der Diskussion hier erschließt sich uns kein Widerspruch, was für die für eine ZVT vorgeschlagenen Therapien nicht besteht. Ich möchte auch noch einmal darauf hinweisen, dass die Datenlage, die wir für Ramucirumab im Magenkrebs vorgelegt haben, sowohl in der Kombinationstherapie als auch in der Monotherapie auf Daten von 1.100 Patienten beruht. Sie haben darauf hingewiesen, dass die Bewertung im letzten Jahr auf einer Orphan-Indikation beruhte, wo der Zusatznutzen grundsätzlich belegt ist; aber der G-BA hat an dieser Stelle festgestellt, dass es ein geringer Zusatznutzen ist, der eben mehr als nur eine geringe Veränderung im Vergleich zu den bestehenden Therapien ist. Diese Entscheidung ist entstanden, indem wir bei der Kombinationstherapie ein Overall Survival von 2,2 Monaten und eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen konnten und beim Sicherheitsprofil mit „beherrschbar“ abgeschnitten hatten.

In der Monotherapie hatten wir ein Overall Survival von 1,4 Monaten, wir waren positiv bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes und hatten beim Sicherheitsprofil sogar ein verbessertes Profil gegenüber Best Supportive Care. Die Datenlage insgesamt, die wir vorgelegt haben und hinsichtlich derer der G-BA im letzten Jahr einen geringen Zusatznutzen anerkannt hatte, hat sich nicht geändert. Wir sind der Meinung, dass Paclitaxel als ZVT in der Kombinationstherapie geeignet ist und in der Monotherapie die Daten der REGARDS-Studie ebenfalls eine sehr starke Evidenz aufweisen, die weit über das hinausgeht, was für die alten Therapien bisher gezeigt werden konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, herzlichen Dank an alle, die jetzt die 50 Minuten mit diskutiert haben. Wir werden uns mit den Fragen zu beschäftigen haben, insbesondere mit der Frage, was die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie

ist; das ist ganz selbstverständlich. Danke, dass Sie bei uns waren. Diese Anhörung ist hiermit beendet.

Ende der Anhörung: 14.50 Uhr