

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Trifluridin/Tipiracil

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. Dezember 2016
von 10.00 Uhr bis 11.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Friedel
Herr Dr. Schymura

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

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

Frau Iannace
Frau Dr. Steinbach-Büchert

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

Herr Dr. Buhck
Herr Hildebrandt

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

Frau Brüderl
Herr Dr. Ezernieks
Frau Glaser
Frau Dr. Huttner

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Kühn
Herr Dr. Wilken

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 e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Seufferlein

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum der Universität München:**

Herr Prof. Dr. Heinemann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum Neuperlach, München:**

Herr Prof. Dr. Karthaus

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur mündlichen Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a, heute Kombination Lonsurf zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. November 2016, die Ihnen allen hinlänglich bekannt ist.

Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Servier Deutschland GmbH und zum anderen die DGHO, dann die DGIM und die DGVS Stellung genommen, dann Herr Professor Volker Heinemann von der Uniklinik München, dann Herr Professor Karthaus vom Klinikum Neuperlach in München, weiter Herr Privatdozent Dr. Kasper vom Westdeutschen Tumorzentrum an der Uniklinik in Essen, dann Herr Privatdozent Dr. Stein vom Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, außerdem Lilly Deutschland GmbH, Merck Serono GmbH, Roche Pharma AG, Medac GmbH, dann der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für die Firma Servier müssten anwesend sein Frau Brüderl – ja –, Herr Dr. Ezernieks – ja –, Frau Glaser – ja – und Frau Dr. Huttner – jawohl –, dann für den BPI Herr Dr. Kühn – ja – und Herr Dr. Wilken – er ist auch da –, des Weiteren Herr Professor Wörmann – ihn habe ich gesehen – für die DGHO. Herr Professor Seufferlein fehlt noch. Weiter müssten anwesend sein Herr Professor Heinemann von der Uniklinik München – ja – und Herr Professor Dr. Karthaus von Neuperlach – ja –, dann Frau Dr. Friedel von Lilly – ja –, Herr Erdmann, Medac – ja –, Frau Reim, Medac – ja –, dann Frau Iannace von Merck – ja –, Frau Dr. Steinbach-Büchert ebenfalls von Merck Serono – ja –, dann von Roche Pharma Herr Dr. Buck – ja – und Herr Hildebrandt – ja. Weiter sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner beide da. Sitzt noch jemand hinten, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie ganz herzlich.

Geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen, wenn Sie sich melden, und jeweils Institution oder entsendendes Unternehmen angeben.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG, anzusprechen. Für uns wäre es heute wichtig, auch über den Punkt zu sprechen, dass angesichts dessen, dass in der Nachbeobachtungsphase der Zulassungsstudie REOURSE über 40 Prozent der Patienten in beiden Studienarmen eine systematische Antitumorbehandlung erhielten. Hier stellt sich die Frage, inwieweit die Patienten in der Studie dem Anwendungsgebiet entsprechen; denn gemäß dem Anwendungsgebiet müssen die Patienten alle verfügbaren Behandlungsoptionen durchlaufen haben. Das ist ein Punkt neben vielen, über die auf alle Fälle gesprochen werden sollte.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Könnten Sie bitte das Mikrofon ein bisschen näher heranziehen, damit die Stenografen es einfacher haben? – Danke.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu können. Zunächst möchte ich kurz meine Kolleginnen vorstellen, die an der Dossiererstellung beteiligt waren.

Zu meiner Linken sitzt Frau Doris Glaser. Sie ist Ärztin und Gesundheitsökonomin. Sie hatte die Gesamtprojektleitung inne. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Huttner. Sie ist Apothekerin und kümmert sich um die regulatorischen Details für die Studien und Detailfragen zu unseren Studien. Nebenan sitzt Frau Brüderl; sie ist Biostatistikerin. Mein Name ist Juris Ezernieks; ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier Deutschland.

Für die nachfolgende Diskussion sowie für die Nutzenbewertung zu Lonsurf sind aus unserer Sicht die folgenden drei Aspekte von besonderer Bedeutung: Erstens besteht ein großer Bedarf an einem neuen Medikament in der letzten Therapielinie des kolorektalen Karzinoms. Die Patienten haben derzeit keine weitere auf dem deutschen Markt verfügbare Therapieoption.

Zweitens. Lonsurf bietet einen signifikanten, in diesem Therapiestadium signifikanten relevanten Überlebensvorteil von zwei Monaten bei gut vorhersehbaren Nebenwirkungen, die im Rahmen der Behandlungsroutine der dort tätigen Onkologen und Hämatologen (?) gut behandelt werden können.

Drittens. Der signifikante Überlebensvorteil ist in allen, wirklich in allen Patientenpopulationen gemäß Indikation zu erkennen und hängt nicht von der vom IQWiG geäußerten und vorgeschlagenen Effektmodifikation nach KRAS-Mutationstyp ab.

Ich halte es für wichtig, den Kontext, in dem wir uns hier bewegen, richtig zu verstehen. Daher werde ich kurz die Erkrankung des metastasierten kolorektalen Karzinoms vorstellen, zu deren Behandlung und den Behandlungszielen kommen und sodann den Zusatznutzen von Lonsurf kurz beschreiben.

Die Versorgungsrealität in Deutschland sieht so aus, dass das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Krebsart bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern ist. Jedes Jahr versterben circa 25 000 Patienten an den Folgen des Darmkrebses. Ziel der Behandlung ist es, wie bei allen anderen tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen, das Überleben zu verlängern, die Tumorprogression zu verlangsamen, Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu erhalten. Allerdings bleiben den Patienten in der letzten Therapielinie nur rund 5,5 Monate Überlebenszeit, und es bestehen, wie gesagt, in Deutschland keine weiteren Behandlungsmöglichkeiten, die die nötige Evidenz oder Zulassung für eine erfolgreiche Behandlung vorweisen können.

Regorafenib ist vom Markt gegangen, was die Versorgungslücke nochmals vergrößert hat. Patienten, die bis dato alle Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft haben, bleiben ohne zugelassene und im Markt befindliche Behandlungsmöglichkeiten zurück. In diesem Fall ist Lonsurf als orales Zytostatikum mit neuem Wirkansatz ein Medikament, das diese Lücke nun wirkungsvoll adressiert.

Lonsurf selbst hemmt das Tumorstadium durch Trifluridin. Der Kombinationspartner Tipiracil hemmt dessen Abbau, wodurch Trifluridin niedriger dosiert werden kann. Damit kann eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit gewährleistet werden. Trifluridin wird als falscher Baustein in die Tumorzellen-DNA eingebaut, wo es die DNA-Funktion stört und Zellteilung verhindert. Dadurch, dass sich dieser primäre Wirkmechanismus von bestehenden Therapien unterscheidet, kann Lonsurf auch noch in der letzten Therapielinie signifikante klinische Vorteile aufzeigen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in klinischen Studien nachgewiesen. Ebenso ist Lonsurf bereits in klinische Leitlinien eingegangen und wurde auch nach erster Erfahrung sehr gut in der deutschen Versorgungspraxis akzeptiert.

Das insgesamt beeindruckende Profil zeichnet sich besonders durch eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens aus, auf die ich nun kurz zu sprechen komme.

Lonsurf konnte in den klinischen Studien das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um zwei Monate verlängern und das Sterberisiko um 31 Prozent reduzieren.

Zu den unerwünschten Ereignissen ist Folgendes zu sagen: Das Nebenwirkungsprofil ist den Onkologen grundsätzlich bekannt. Es ist überwiegend hämatologischer Art, es ist reversibel und behandelbar. Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lonsurf, den das IQWiG als einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lonsurf auf Best Supportive Care und versus Placebo entsprechend anerkannt hat. Die vorherrschenden Nachteile, die unerwünschten Ereignissen des höheren Grades ≥ 3 , sind bei einem so wirksamen antineoplastischen Medikament in gewisser Weise zu erwarten, können aber, wie gesagt, gezielt beobachtet und frühzeitig behandelt werden. Diese beziehen sich im Wesentlichen auf hämatologische unerwünschte Ereignisse, also Laborwerte, und stellen daher per se keine symptomatische Beeinträchtigung der Patienten dar.

Im Hinblick auf die guten und frühzeitigen Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen sehen wir keine Negativsaldierung der Effekte mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine solche vom IQWiG getane Äußerung ist aufgrund fehlender Daten und Quellen für uns nicht nachvollziehbar. In der klinischen Praxis berichten die betreuenden Ärzte von einer guten Verträglichkeit, die mit einer guten Lebensqualität der Patienten einhergeht. Um eben solide evidenzbasierte Aussagen über die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Lonsurf treffen zu können, wird Servier eine Studie durchführen und die entsprechenden Lebensqualitätsdaten erheben. Ein entsprechendes Beratungsgespräch über die Studie hat mit dem G-BA bereits stattgefunden, Studienzentren sind selektiert, und die Studie soll im nächsten Frühjahr starten.

Nun zu dem wichtigen Punkt der Effektmodifikation auf Basis KRAS-Mutationsstatus. Hier können wir der Ansicht des IQWiG nicht folgen, dass die Ergebnisse zum Zusatznutzen getrennt für Patienten mit KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation abzuleiten seien. Eine Aufteilung dieser Ergebnisse gemäß KRAS-Status wurde vom IQWiG dadurch begründet, dass statistisch ein Hinweis auf Interaktion vorliegt. Beide Patientengruppen zeigen jedoch einen klaren Vorteil im Gesamtüberleben, und dies in beiden Zulassungsstudien, der RECURSE-Studie für die EMA und der japanischen Zulassungsstudie J003 für FDA. In anderen Endpunkten sieht man diese Effektmodifikation nicht. Zudem ist dieser Effekt im Gesamtüberleben in der japanischen Zulassungsstudie, der J003-Studie, sogar gegenläufig. Auch medizinisch gesehen gibt es für diese Unterteilung in KRAS-Subgruppen keinen Sachverhalt, der einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie mit Lonsurf vermuten lässt.

Aus pharmakologischer und pharmakodynamischer Sicht und nach dem aktuellen Wissensstand liegt keine Korrelation zwischen der Wirksamkeit der beiden Lonsurf-Komponenten Trifluridin und Tipiracil mit dem KRAS-Status vor. Dies stellt auch der Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde, der EPAR, für Lonsurf fest. Aus diesen Gründen halten wir es nicht für valide, in der Zusatznutzenbewertung nach KRAS-Status in Subgruppen zu unterscheiden.

Zum Zusatznutzen selbst: Zusammenfassend adressiert Lonsurf als innovatives Zytostatikum eine Versorgungslücke für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. Die klinische Wirksamkeit, das heißt zwei Monate Verlängerung des Überlebens im Median im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist besonders im Hinblick auf die starke Vorbehandlung der Patienten als beträchtlich zu erachten. Die Nebenwirkungen sind gut vorhersehbar und können auch in der Behandlungsroutine der vor allem Onkologen gut behandelt werden. Damit liegt für Lonsurf aus unserer Sicht ein klarer Zusatznutzen für alle Patienten gemäß Indikation vor, und dies unter Berücksichtigung des jeweiligen Schweregrades des metastasierten kolorektalen Karzinoms und des therapeutischen Ziels der Behandlung. – Herzlichen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, jetzt haben wir ein kleines Problem: Was bei uns zu leise war, ist bei mir zu laut. Ich mache es ohne Mikrofon. – Herzlichen Dank, Herr Dr. Ezernieks. – Ich habe zu Beginn eine Frage an die Fachgesellschaften. Sie haben ja zum Schluss auch an die Frage angespielt, inwieweit eine Subgruppenbildung nach dem KRAS-Mutationsstatus sinnvoll, adäquat und geboten erscheint, und haben das verneint. Vielleicht könnten die Praktiker uns dazu zwei, drei Takte sagen, zunächst Herr Professor Wörmann. Anschließend habe ich schon eine Frage von Herrn Eyding.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zum Hintergrund: Der KRAS-Status wird deswegen jetzt beim Kolorektalkarzinom in der metastasierten Situation bestimmt, weil die Zulassung von Cetuximab und Panitumumab daran gebunden ist. Sie wirken nur, wenn die Signalkette funktioniert, und nachdem wir das wissen, macht das jeder so. Das heißt, die KRAS-Bestimmung kommt nicht aus der Chemotherapie, sondern aus der Immuntherapie mit den EGFR-... (akustisch unverständlich) [Antikörpern]. Dann haben wir jetzt hier diesen Unterschied gesehen; darüber haben Sie Lonsurf abgebildet. In der ursprünglichen Arbeit aus Japan kam der inverse Unterschied heraus. Deswegen haben wir Sorge, dass das ein zufälliger Befund ist. ... (akustisch unverständlich) Wir haben Schwierigkeiten, weil es erst einmal keine biologische Rationale gibt. Natürlich sehen wir all solche Punkte als relevant an. Aber wir haben es in der ... (akustisch unverständlich), der anders herum gelaufen war. Deswegen halten wir den KRAS-Status erst einmal für schwer erklärbar.

Es gibt zurzeit ein anderes Problem. Wir haben, als diese Geschichte mit Cetuximab ... (akustisch unverständlich) aufkam, KRAS bestimmt. Inzwischen werden mehr Kolons sequenziert und NRAS mit bestimmt. Das heißt, der therapeutische Standard heute, also der diagnostische Standard, geht weit über die RAS-/KRAS-Bestimmung hinaus. Insofern hätten wir auch ganz formale Probleme: Das, was wir heute messen, ist in Deutschland weit mehr als das, was in dieser Studie damals verlangt wurde. Ich denke, es ist bestenfalls eine Hypothese.

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

Herr Dr. Eyding: Wir haben auch ziemliche Zweifel an der Voraussetzung für BSC, dass diese Patienten nämlich austherapiert waren. Das sieht ja erst einmal für die Studie gar nicht so schlecht aus, wenn man sich anguckt, wie die Wirkstärken in Abhängigkeit von der Zahl der Vortherapien aussehen, wenn man die Zahl der Vortherapien als einen Proxy dafür ansieht, wie austherapiert die Patienten sind.

Meine erste Frage bezieht sich darauf – sie geht auch in die Richtung KRAS –, dass wir die unglückliche Situation haben, eine Korrelation zwischen KRAS-Status Wildtyp und Zahl der Vorbehandlungen zu haben. Das hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass die Monotherapie mit einem EGFR-Antikörper in den KRAS-positiven, also Wildtypen, auch als Therapielinie gezählt würde. Momentan sehen wir ja auch eine Effektmodifikation bezüglich der Linien, und mit mehr Linien haben Sie einen besseren Effekt. Das ist für Sie ja erst einmal schön; wir können das im Moment aber noch nicht richtig beurteilen, weil wir eben diese Korrelation zwischen KRAS-Status und der Zahl der Linien haben.

Aus meiner Sicht wäre es sehr hilfreich, wenn wir eine Analyse bekämen, die die Linien noch einmal nach dem KRAS-Status auswertet, das heißt, dass Sie über den KRAS-Wildtypen gucken, wie die Interaktion bezüglich der Linien ist und wie sie bei den KRAS-Mutierten ist. Dann könnte man nämlich beurteilen, ob es tatsächlich der KRAS-Wildtyp oder die Zahl der Linien in der Vortherapie das Effektmodifizierende sind. Wenn Sie in dieser Analyse herausfinden sollten, dass es keine Effektmodifikation zugunsten der weniger Vortherapierten gibt, was ich jetzt erst einmal als

unwahrscheinlich ansehen würde, dann sieht es für Sie eigentlich ganz gut aus. Aber das wissen wir halt im Moment noch nicht.

Die Gegenprobe wäre auch hilfreich – dann wüsste man auch, ob KRAS tatsächlich als Effektmolekül bestehen bleibt –, wenn man in den Strata der Vortherapierten die KRAS-Interaktion misst, also sozusagen nach den vier Strata, die Sie haben – null, eins, zwei und größer drei oder so etwas Ähnliches an Vortherapien –, eben den KRAS-Wildtyp. (?) Das sind natürlich keine definitiven Analysen, das ist völlig klar; das ist unterpower, um dazu etwas Definitives zu sagen. Aber das würde die Einschätzung der Abhängigkeit von KRAS-Mutationsstatus bzw. Vortherapien ermöglichen. Wenn Sie eine solche Analyse liefern könnten, wäre das sehr hilfreich.

Das wäre das Erste. Es gibt noch eine ganze Menge anderer Fragen, die da noch im Raum stehen. – Ich weiß es nicht: Soll ich mit diesen Fragen gleich fortfahren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie.

Herr Dr. Eydung: Es wäre auch hilfreich zu sehen, wie sich die Nachbehandlungsrate in Abhängigkeit von den Vortherapien gestaltet hat. Sie haben ja immerhin 40 Prozent Nachbehandelte insgesamt. Auch da ist es so, dass man aufgrund dessen eigentlich daran zweifeln kann, dass die Patienten tatsächlich austherapiert waren. Da wäre es auch hilfreich, zu sehen, inwiefern sich das sozusagen in den Vorbehandlungsmengen unterscheidet. Es kann ja sein, dass diejenigen, die schon vier oder fünf Vortherapien bekommen haben, dann auch kaum noch nachbehandelt worden sind. Das wäre auch noch einmal eine hilfreiche Sache.

Dann wäre es hilfreich, zu wissen, wie viele Patienten eigentlich durch eine adjuvante Behandlung als Vortherapielinie gesehen worden sind, das heißt, wie viele Patienten eigentlich wirklich nur eine First-Line-Therapie bekommen haben. Es war in der Studie ja auch möglich, dass die Behandlung derjenigen Patienten, die nur sehr kurz in einer adjuvanten Therapie eine Response zeigten, als Linie gezählt wurde. Das heißt: Sind da auch Patienten enthalten, die nur First-Line-Therapie bekommen haben?

Es wäre auch hilfreich, zu wissen, wie viele insgesamt aufgrund des adjuvanten Versagens sozusagen als Linie gezählt worden sind und wie viele erst in zweiten, also sozusagen in der First-Line danach, gezählt wurden. Das wissen wir auch nicht.

Dann eine ganz wichtige Frage: Es gibt einige nicht zugelassene Fluoropyrimidin-Vorbehandlungen, die vermutlich nicht in Europa, sondern woanders angewendet worden sind, weil es eine internationale Studie ist. Da wäre es auch sehr hilfreich, zu wissen, wie viele Patienten das waren. Das war, glaube ich, Tegafur, ein Mittel, das S-1 heißt; dann gab es ein Mittel, das war NTU, STU, FTU. Wie gesagt, es gab jedenfalls einige nicht zugelassene Fluoropyrimidine. Wir wissen nicht, wie viele davon angewendet worden sind und was diese Therapien eigentlich sind. Das können Sie vielleicht auch noch einmal darstellen, ob das wirklich suffiziente 5-FU-analoge Therapieformen sind. Auf jeden Fall benötigten wir dazu ebenfalls die Zahlen.

Weiter haben wir auch keine Angaben dazu, wie viele Patienten noch einmal in einer Monotherapie mit EGFR-Antikörpern nachbehandelt worden sind; diese Angaben fehlen auch. Zudem fehlen generell die Angaben zur Nachbehandlung, welche Typen der Nachbehandlung es waren und ob es Kombinationen gab, ob sie ausdosiert waren usw. usf. Das sind auch Sachen, die wir noch nicht gesehen haben.

Es ist also ein ganzer Strauß von Daten, die man noch sehen müsste, um einigermaßen einschätzen zu können, ob die Patienten austherapiert waren und ob wenigstens in einer bestimmten Subgruppe,

bei denen man davon ausgehen muss, dass sie austherapiert sind, die Effekte auch bestehen bleiben, und dann könnte man dazu übergehen, zu sagen, ja, da gibt es tatsächlich einen Zusatznutzen. Aber das können wir im Moment noch nicht beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Ich habe zwei Wortmeldungen zur Beantwortung, zum einen von Herrn Professor Heinemann und zum anderen von Herrn Professor Karthaus. – Wer möchte beginnen? – Herr Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (Klinikum LMU): Ich würde gern das unterstreichen, was Herr Wörmann eingangs zum KRAS-Status schon gesagt hat, und auch Herrn Eyding entgegenhalten, dass wir nach meinem Dafürhalten zwei Ebenen vertauschen oder nicht richtig bewerten. Der KRAS-Status ist bekanntermaßen sicherlich ein wichtiger Prognosefaktor, die Mutationsentwicklung als Verursachung ... (akustisch unverständlich). Der KRAS-Status ist aber mitnichten für die Fluoropyrimidintherapie als prädiktiver Faktor zu werten. Das heißt, wir sind damit nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht in der Lage, die Effektivität eines Fluoropyrimidins zu beurteilen. Im Moment betrachten wir mit der KRAS-Mutation eine prognostisch ungünstige Gruppe mit schlechterem Überleben. Es ist nach meinem Dafürhalten immer so, dass man in prognostisch ungünstigeren Gruppen natürlich Effektstärken eines Medikaments deutlich schlechter belegen kann. Unter diesem Aspekt ist das Herauspicken der prognostisch ungünstigen KRAS-Mutationsgruppen in meinen Augen ein Irrweg, der hier besprochen worden ist, und ich würde im Grunde den Ausschuss bitten, diesen Irrweg nicht weiter zu verfolgen.

Was die Nachbehandlung anbelangt, um damit gleich weiterzumachen, wäre mein Statement, dass es sich bei Patienten, die sich als Last-Line-Patienten betrachten, nämlich solchen, die die typischen und zugelassenen Chemotherapien durchschritten haben, natürlich um verzweifelte Menschen handelt. Wenn diese Patienten gut genug sind, in eine klinische Studie zu kommen, dann sind sie immer noch verzweifelt genug, auch jede andere Therapie in Anspruch zu nehmen, was die nach meiner Erfahrung die sehr häufige weitere Therapie erklärt; die 40 Prozent entsprechen absolut meiner klinischen Erfahrung. Dies entspricht der Verzweiflungssituation, in der diese Patienten ja nur leben wollen, und das ist etwas, was Sie in einer Studie nicht kontrollieren können. Das kann man der Studie nicht vorhalten, aber es entspricht der Tatsache, dass die Patienten im Grunde weiter behandelt werden wollen.

Ich halte darüber hinaus, um zum letzten Punkt zu kommen, die Frage nach den verschiedenen kleinen Subgruppchen, in denen Patienten vor- oder nachbehandelt worden wären, im Grunde genommen für vollständig irreführend und überflüssig; denn wie Herr Eyding ja auch schon sagte, würden wir in so kleinen Subgruppen niemals statistisch relevante Aussagen treffen können. Das ist im Grunde ein Fischen im Trüben. Das ist nicht das klinische Bild, was man heutzutage darstellt, und deswegen würde ich auch hier raten, davon vollständig abzusehen und nach den primären und sekundären Endpunkten der Studien zu gehen und sich am Design der Studie zu orientieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Eyding dazu, dann Herr Professor Karthaus, dann Frau Müller, Frau Wieseler, Frau Teupen.

Herr Dr. Eyding: Meine Meinung ist, dass wir momentan eigentlich eher im Trüben fischen, weil wir einfach die Informationen nicht haben. Hinsichtlich dessen, was wir mit den Informationen hinterher machen, muss man sehr wohl abwägen. Mein Vorschlag der Stratifizierung der Analyse würde genau Ihr Problem aus meiner Sicht vermutlich sogar lösen. Werteten wir nach dem KRAS-Status die

Vorbehandlungsstratifizierung aus, sähen wir, ob die Menge der Vorbehandlungen sozusagen Effektmofikator ist oder eben keiner mehr und ob wir auch in allen Gruppen die Effekte sehen.

Dass ein prognostisch ungünstiger Marker immer dazu führt, dass Effekte sich nicht abbilden lassen, ist pure Spekulation. Es gibt viele Indikationen, bei denen das genau umgekehrt ist und die schwerer betroffenen Patienten in der schlechteren Prognose besser auf Therapien ansprechen. Darauf kommt es hier überhaupt nicht an. Das kann so herum oder so herum sein.

Der Punkt ist: Ich glaube, wir werden hinterher eine bessere Beurteilungsgrundlage haben, wenn wir diese Daten sehen. Natürlich sind das keine konfirmatorischen Auswertungen. Aber es wird auf jeden Fall hilfreich sein, um das, was wir gerade an Durcheinander haben, nämlich die vorhandenen Korrelationen zwischen KRAS-Mutationsstatus und Zahl der Vorbehandlungen, damit auflösen zu können, weil wir das nämlich sozusagen aus der Analyse herausnehmen. Somit hätten wir einfach einen klareren Überblick darüber, ob der KRAS-Status wirklich etwas bedeutet, was ich nicht vermute – ich stimme Ihnen da zu; biologisch gibt es meines Erachtens dafür auch keine Rationale –, oder ob es tatsächlich doch übrig bleibt und wir dann irgendwie zu gewichten haben, was davon bleibt. Insofern bleibe ich dabei, dass diese Analyse aus unserer Sicht sehr, sehr wichtig wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Karthaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Karthaus (Klinikum Neuperlach): Eines sollte man deutlich unterstreichen: Der RAS-Status ist ein prognostisch ungünstiger Parameter und ist kein objektiver Marker, gerade nicht in der Chemotherapie, die wir haben. Es ist sogar so, dass wir erstmals darauf abheben, dass ein Überlebensvorteil selbst für diese KRAS-mutierten Patienten gezeigt wurde, wenn auch nur um 1,6 Monate. Aber das ist immerhin ein Fortschritt. Alle anderen Studien ... (akustisch unverständlich) zeigen sozusagen immer, dass das eine prognostisch ungünstige Gruppe ist, wie jetzt auch wieder ... (akustisch unverständlich)

Zu dem Nebenwirkungsspektrum ... (akustisch unverständlich) balanciert. Diese ... (akustisch unverständlich)-Therapie ist extrem gut verträglich, und das, was man sieht, sind Laborveränderungen [Veränderungen der Laborwerte] bei den Patienten. Wenn Sie die Patienten sehen, dann ist das Nebenwirkungsspektrum völlig anders als das durch die Tyrosinkinasehemmer hervorgerufene, wodurch Patienten massiv beeinträchtigt werden, durch Diarrhoe, durch Übelkeit, Erbrechen, Fatigue. Das spielt hier überhaupt keine Rolle. Hier haben wir Laborveränderungen, die aber den Patienten nicht treffen, und dies zeichnet eben die Verträglichkeit dieser Therapie in Balance zu den Effekten aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Müller, Frau Wieseler und Frau Teupen. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Bin ich gut zu hören? – Okay. – Ich wollte noch einmal zwei Punkte ansprechen. Einer war schon kurz adressiert, und zwar von Ihnen, Professor Heinemann, zu dem Ausschlusskriterium der antineoplastischen Therapieoptionen, allerdings in beiden Therapiearmen. Da stellen sich ja zwei Fragen. Eine richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer, warum sie ausgeschlossen wurden: Gehen Sie davon aus, dass eine supportive Therapie auch symptomlindernde systemische antineoplastische Therapien, medikamentös oder auch eine palliative Radiotherapie, im Prinzip umfasst?

Die zweite Frage geht auch an die Fachgesellschaften; Sie hatten sich ja da schon positioniert, Professor Heinemann: Besteht für die Tatsache, dass die Patienten nach Ende der Studie auch

relativ balanciert in beiden Armen, zu ungefähr 40 Prozent, dann doch solche Therapien erhalten haben, die vorher ausgeschlossen waren, irgendeine medizinische Rationale? Würde man also von solchen Therapien zum Beispiel zumindest eine Symptomlinderung erwarten oder irgendetwas in der Richtung? Kann eine Strahlentherapie bei diesem Patientenkollektiv in palliativer Zielsetzung überhaupt noch in relevantem Umfang angewendet werden, oder handelt es sich – Sie haben das ja schon kurz gesagt – sozusagen um den Versuch, dass man in dieser Therapielinie noch etwas machen möchte, die Patienten behandelt werden möchten? Das sind die beiden Punkte.

Bei der nächsten Frage – ich weiß nicht, ob ich die danach stellen soll – geht es um den Punkt Progress bei den SUEs. Ich denke, das machen wir vielleicht separat; aber ich würde dann gleich – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als erstes dann, bitte schön, Herr Professor Wörmann. Danach kommt dann die Papiertoxizität. Oder Labortoxizität? – Nein, „Papier“ steht hier irgendwo in einer Stellungnahme. Da habe ich mich an die eine oder andere Diskussion erinnert gefühlt, die wir hier über Progress und das Wesen von progressionsfreiem Überleben führen. Insofern hilft es gelegentlich, unterschiedliche Stellungnahmen zu lesen. – Herr Wörmann, für unsere nächste Diskussion sollten Sie sich schon auf das Wort Papiertoxizität einstellen. – Aber bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Drohung.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie sollen vor Weihnachten ja noch friedlich gestimmt werden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Frage war, wie diese 40 Prozent Postprogressionstherapie zu erklären sind. Ich hätte gerne eine Liste, was sie alles bekommen haben, wenn das so ist. Herr Professor Heinemann hat völlig recht: Es wird Patienten geben, die nicht nichts kriegen wollen, und dann wird im Dokumentationsbogen angekreuzt, dass sie etwas bekommen haben, weil es ein ganz großer Druck war, weil sie starke Schmerzen hatten, weil sie zwei Jahre vorher schon einmal Oxaliplatin bekommen haben und gemerkt haben, dass es Schmerzen gelindert hat, und dann wollen sie es wieder haben. Dann muss der Doktor natürlich ankreuzen, dass er Oxaliplatin gegeben hat, obwohl er weiß, dass das Leben nicht verlängert ist; aber es ist potenziell eine symptomlindernde Behandlung gewesen. Oder wir wissen, dass der Patient noch einmal ... (akustisch unverständlich) Capecitabin (?) bekommen hat, weil er die 5-FU ganz am Anfang schon einmal bekommen hat und darauf gut angesprochen hat ... (akustisch unverständlich), während am Ende das alte ... (akustisch unverständlich) als Symptom ... (akustisch unverständlich)

Das kann ich mir alles vorstellen; aber die Liste fehlt eben, dass das so ist. Dann hätte man es besser zuordnen können, mit welchem Anspruch die Therapie gemacht wurde, ob das wirklich das ist, was wir jetzt denken. Wenn Sie wirklich versuchen ... (akustisch unverständlich) zu machen. Wie gesagt, uns ist die Liste nicht zugänglich, wodurch das für uns so schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nächste Frage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Das ging vielleicht auch an den pharmazeutischen Unternehmer hier. Ich glaube, da wird gerade noch etwas besprochen.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Wir haben eine Liste; sie würden wir dann auch nachreichen. Aber wie wir schon vorhin gesagt haben, gibt es kein Muster darunter. Es sind im Prinzip alle therapeutischen Möglichkeiten, die vormals eingesetzt wurden, unter den entsprechenden Maßgaben des

Therapeuten und den Wünschen der Patienten – so entnehme ich das – als Medikamente eingesetzt worden. Diese Liste können wir nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Da möchte ich noch einmal ganz kurz nachhaken. Es ging ja hier auch beispielsweise um Oxaliplatintherapie usw. Ich richte einfach noch einmal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Hätten diese systemischen Therapieoptionen oder auch Radiotherapie genauso wie nach Studienende auch parallel zu dem Verum- und Comparator-Arm eingesetzt werden können, oder hätte es da sozusagen aus medizinischen Gründen Bedenken gegeben?

Frau Glaser (Servier): Wir müssen jetzt aus unserer Sicht ein paar Punkte sortieren. Es sind sehr viele Punkte hineingekommen. Das ist einmal die Frage: Wie viele Patienten sind überhaupt im Verum vorbehandelt? Das haben Sie ja selber schon gesagt: Wenn man sich einerseits die Vorbehandlungsliste und andererseits das Label anschaut, was sie alles zuvor gehabt haben müssten, stellt sich die Frage, inwieweit die Patienten das hatten. Ich glaube, das ist schon einmal außer Zweifel.

Dann ist es folgende Frage: Wir waren zur Beratung hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss gewesen. In diesem Verfahren bezieht sich ja die Vergleichstherapie auf Medikamente, die prinzipiell zugelassen sind und die prinzipiell auch dem Standard entsprechen. Ich glaube, das ist genau der Punkt, dass das Zugelassene dem Standard entspricht und dies mit Best Supportive Care auch aus unserer Sicht abgedeckt war, weil eben in der spezifischen Behandlungssituation nichts zugelassen ist und es eben keinen Behandlungsstandard gibt.

Das ist auch das, was Professor Wörmann hier gesagt hat, dass es eben dann natürlich einen Punkt nach der vielleicht leitliniengemäßen Last-Line-Therapie gibt, an dem der Patient und der Arzt einen Angriffspunkt haben: Man macht irgendetwas, und man macht sicherlich auch etwas, was man selber in dieser Situation als sinnvoll erachtet. Aber das sind Einzelfallentscheidungen; es sind Einzelfallentscheidungen aufgrund des spezifischen, individuellen Vorkrankheitsgeschehens beim Patienten, der individuellen Therapieerfahrungen und der Erfahrungen des Arztes. Das ist aus unserer Sicht von einer generellen, allgemeinen Standardtherapie zu unterscheiden, die eben in dieser Situation nicht mehr existiert, und deshalb sehen wir ... (akustisch unverständlich) umgesetzt ist, hier auch entsprechend ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch einmal eine ganz kurze Nachfrage. Ich glaube, die Frage, die hier aufkam, bezieht sich darauf, dass möglicherweise Patienten, wenn das in der Studie zugelassen gewesen wäre, im BSC-Arm sozusagen auch entsprechende systemische antineoplastische Therapien hätten erhalten können, und lautet: Wäre der Unterschied dann noch so, wie wir ihn jetzt hier sehen?

Aber vielleicht jetzt einmal zum nächsten Punkt. Eine Frage hätte ich noch zu Folgendem: Progresssymptome waren bei den SUEs mit eingeschlossen. Das war auch eine Kritik des IQWiG daran, also bezüglich der Bewertbarkeit. Soweit ich gesehen habe, haben Sie da auch Daten nachgereicht. Können Sie dazu vielleicht noch einmal etwas sagen, inwiefern Sie hier eine Kausalitätsbeurteilung vorgenommen haben – sie muss man ja vornehmen, wenn man Ereignisse

herausrechnen will, die mit dem Progress beziehungsweise mit der Studienmedikation zusammenhängen –, wie das gemacht wurde und was Sie da nachreichen?

Frau Brüderl (Servier): Bei den unerwünschten Ereignissen war es in der Studie so, dass der klinische Begriffe (?) nicht unerwünschtes Ereignis berichtet werden sollten. Wenn Komplikationen bzw. Symptome auftraten, dann sollte das als unerwünschtes Ereignis berichtet werden. Im Patientenfragebogen war dann auch immer noch die Abfrage, sodass der Prüfarzt dieses unerwünschte Ereignis im Zusammenhang mit der Progression ... (akustisch unverständlich) Bei den nachgereichten, die wir jetzt noch eingereicht haben ... (akustisch unverständlich) – das ist dann auf Java –, wurde das herausgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Bewertet durch den Prüfarzt, –

Frau Brüderl (Servier): Genau.

Frau Dr. Müller: – die Kausalitätsbewertung, vor Ort von Anfang an?

Frau Brüderl (Servier): ... (akustisch unverständlich) Ob es jetzt kausal Progression war, kann man wahrscheinlich nicht sagen, aber es sollte ... (akustisch unverständlich)

Frau Dr. Müller: Okay, und die haben Sie jetzt vorgelegt für die schweren und für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit der Stellungnahme. – Gut, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Heinemann, Sie hatten sich zwischenzeitlich noch gemeldet? – Oder Herr Professor Karthaus? – Ja.

Herr Prof. Dr. Heinemann (Klinikum LMU): Ich wollte nur noch einmal ganz kurz auf die Frage kommen, dass eine Chemotherapie zusammen mit dem Prüfpräparat gegeben worden wäre. Das ist etwas, was wir in klinischen Studien ja immer aufgrund der Tatsache ausschließen, dass wir versuchen, die Nebenwirkungen allein zu prüfen, absichtlich ... (akustisch unverständlich) Insofern kann ich Ihre Frage zwar nachvollziehen; aber sie ist in einem Studiendesign überhaupt nicht abzudecken.

Vielleicht noch einmal als Antwort auf die Frage, warum so viele und welche Therapien nach der Studie gegeben worden sind und ob dies relevant ist. Ich sage noch einmal: In meinen Augen wird eine klinische Studie so durchgeführt, dass es einen Prüfplan gibt, dass es primäre und sekundäre Endpunkte gibt, und die primären und sekundären Endpunkte dieser Studienlage haben die posttherapeutische, die Poststudienphase nicht abgedeckt, und aus diesem Grunde allein ist es nicht sinnvoll, hier nachzuboahren. Sie werden damit nichts zu erklären, auch wenn Sie sich noch so große Mühe geben: Es ist schlicht und ergreifend unwissenschaftlich, und man müsste eine neue Studie machen, in der diese posttherapeutische Phase gezielt analysiert wird. Dann würden Sie gegebenenfalls zu Ergebnissen kommen. Man kann es jetzt fordern; aber es ist im Grunde nichts als eine große Nebelkerze.

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

Herr Prof. Dr. Karthaus (Klinikum Neuperlach): Ergänzend noch zur Strahlentherapie, jetzt aus klinischer Sicht: Wir sind ja in München eindeutig Großversorger, was die Kolorektalkarzinome

angeht. Dass jemand in dieser Situation am Ende der Fahnenstange bei Kolonkarzinom eine Strahlentherapie bekommt, ist die Ausnahme, nur für Patienten, die Schmerzen haben, wenn der Tumor ins Becken oder in die Knochen einbricht. Sie würden primär sowieso bestrahlt und nicht mit einer Kombination mit einer neuen Substanz behandelt. Von daher ist der Ausschluss für die klinische Studie, klinisch gesehen, sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Wieseler, Frau Teupen, Frau Grell und Herrn Eyding. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ja, da hat sich jetzt eine ganze Menge von Punkten angesammelt. Ich möchte noch einmal auf Ihren letzten Punkt kommen, Herr Heinemann, darauf, dass Sie sagen, sich jetzt hier über die Nachbehandlungen zu unterhalten sei unwissenschaftlich. Meines Erachtens geht es hier nicht primär darum, irgendwelche Strata und Effekte nach Nachbehandlung zu bilden; das ist nicht der Punkt. Die Frage, die wir uns stellen, ist, welche Population tatsächlich in diese Studie eingeschlossen worden ist, weil ja nur für diese Population die Effekte gelten; da gebe ich Ihnen recht: Wir sollten uns auf das konzentrieren, was in der Studie gemessen wird. Aber die Frage ist: Was ist das überhaupt für eine Population? Ist das eine Population, die der Zulassung entspricht, also die in dem Maße vorbehandelt ist, wie das Label es verlangt?

Die zweite Frage ist dann: Ist der Komparator richtig eingesetzt worden? Der Komparator ist Best Supportive Care, und wenn – das ist im Protokoll festgehalten – in dieser Komparatorgruppe zum einen die palliative Radiotherapie ausgeschlossen ist – ich habe jetzt verstanden, es mag Patienten geben, für die das zur Schmerzlinderung relevant ist – und zum anderen jegliche medikamentöse Krebstherapie ausgeschlossen ist, dann müssen wir uns, damit wir hier wirklich die Frage beantworten, ob Trifluridin einen Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care hat, folgende Frage stellen: Haben die Patienten tatsächlich eine Best Supportive Care bekommen oder hätte das, was im Nachgang der Studie zur Schmerzlinderung, zur Verringerung der Tumorlast eingesetzt wurde, nicht eigentlich während der Studie in der Best-Supportive-Care-Gruppe gegeben werden müssen?

Ich glaube, auf all diese Punkte haben auch Herr Eydings Fragen abgestellt, und deshalb glaube ich nicht, dass das unwissenschaftlich ist, sondern vielmehr eine klinisch hochrelevante Fragestellung ist, wenn wir hier die Frage beantworten wollen: Sagen uns diese Studienergebnisse etwas über die Population, für die das Präparat zugelassen ist, und ist der Komparator tatsächlich so eingesetzt worden, dass der Unterschied, den wir sehen, wirklich gegen einen adäquaten Komparator erreicht wird? – Dies vielleicht zu der Vorbehandlung.

Ich möchte kurz auf die unerwünschten Ereignisse und die Problematik eingehen, dass da – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler, können wir die Fragen hintereinander abarbeiten?

Frau Dr. Wieseler: Okay.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet von Servier?

Frau Glaser (Servier): Ich kann wirklich eingangs auf den Punkt zurückkommen, den wir gerade besprochen haben. Ich glaube, es ist nicht belegt (?), dass vom Prinzip her Einschlusskriterien bezüglich der Vorbehandlung der Patienten ... (akustisch unverständlich) Ich habe gerade noch einmal nachgeblättert. Sie sind praktisch zu 100 Prozent auch wirklich mit den im Label geforderten Substanzen vorbehandelt worden. In der japanischen KRAS ... (akustisch unverständlich) [KRAS-

Teilpopulation] waren es 80 Prozent der ... (akustisch unverständlich) ausgeschlossen. Aber ich denke, so wie es im Label gefordert ist, ist die Population vorher eingeschlossen.

Ich glaube, dass die Fragestellung, die wir aufgearbeitet haben, vielmehr/nicht mehr (?) gerechtfertigt ist. Ich glaube auch nicht, dass sie im Rahmen eines Verfahrens hier zu klären ist, in dem ein neues Medikament gegen Behandlungsstandard verglichen werden soll. Wir werden nicht weiterkommen, wir werden kein Ergebnis bekommen, wenn wir ein neues Medikament gegen Tausende Einzelentscheidungen sehen.

Ich verstehe die Fragestellung. Ich glaube nicht, dass wir sie mit irgendeiner klinischen Studie beantworten können. [Dazu bedarf es eines] Versorgungsforschungsinstruments über Gesamtpopulationen, prospektiv über Jahre und Jahrzehnte. Aber ich glaube nicht, dass wir das in der klinischen Studie [herausfinden können].

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Ezernieks. – Wenn Sie freundlicherweise Ihren Namen nennen! Dann würden wir es für das Protokoll festhalten.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Wir haben gesagt, Schmerztherapien und ... (akustisch unverständlich) sind alle in der palliativen Situation zu geben, wenn symptomlindernde Medikamente eingesetzt worden sind, ... (akustisch unverständlich) nachzuweisen, von Antiemetika ... (akustisch unverständlich) bis zur Schmerztherapie. Insofern ist das von der Seite her gemäß Definition und ... (akustisch unverständlich) vom G-BA entsprechend in der Studie auch durchgeführt worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich hatte den Eindruck, dass die Kliniker ergänzen wollen. Herr Professor Heinemann, Sie hatten sich gemeldet, ebenso Herr Karthaus.

Herr Prof. Dr. Heinemann (Klinikum LMU): ... (akustisch unverständlich)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es antwortet Herr Professor Heinemann. – Ich bitte um Nachsicht. Es wäre freundlich, wenn Sie zu Beginn immer für das Protokoll Ihren Namen nennen würden.

Herr Prof. Dr. Heinemann (Klinikum LMU): Sie fragen sicher, ob wir Ärzte nicht wissen, wie wir unsere Patienten behandeln sollen. Das ist ja möglicherweise der Eindruck ... (akustisch unverständlich) Deshalb will ich es noch einmal erklären.

Wenn ein Patient eine KRAS-Mutation oder eine RAS-Mutation hat, stehen uns Ärzten im Prinzip, wenn man so möchte, zwei Kombinations-Chemotherapienlinien zur Verfügung, FOLFOX und FOLFIRI. Dann wäre der Patient nach den Regeln der Kunst ausbehandelt – faktisch. Wie schnell geht das? Das geht im Grunde so, dass Sie gewöhnlich nach acht Monaten oder nach neun Monaten die erste Progression haben und dann noch einmal vier, fünf Monate zusätzlich mit einem zweiten Agens therapieren können, und dann sind Sie vielleicht im Schnitt nach 14, 15 Monaten so weit, dass Sie dem Patienten sagen: Sie sind jetzt ausbehandelt, gehen Sie nach Hause und sterben Sie.

Fakt ist, dass gerade Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von null bis eins dies im Grunde definitiv nicht akzeptieren, sodass wir auf der einen Seite die Situation haben, dass wir vor Recht und Gesetz im Grunde ausbehandelte Patienten haben, auf der anderen Seite die Patienten aber, die dann in eine solche Studie hineingehen, danach immer noch gut genug sind, um weitere Anforderungen an den Arzt zu stellen und dann auch alternative Therapien zu bekommen. Das ist die Erklärung dafür, warum das von außen so komisch aussieht: auf der einen Seite ausbehandelt und

auf der anderen Seite 40 Prozent Nachbehandlung. Das ist ja im Prinzip ein Riesenwiderspruch. Aber ich versuche Ihnen das damit zu erklären.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Karthaus, wollen Sie noch ergänzen? – Okay.

Herr Prof. Dr. Karthaus (Klinikum Neuperlach): Ich darf dazu etwas ergänzen. Normal erwarte ich als Testergebnis 50 Prozent im KRAS-Wildtyp und 50 Prozent im KRAS-mutierten Typ ... (akustisch unverständlich). Wenn man sich das jetzt hier anschaut, dann ist beim Einschluss die Verteilung 50 zu 50. Das heißt also, ich habe ein klassisches Patientengut, was man beim Kolorektalkarzinom erwarten würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Wieseler, wollen Sie noch einmal nachhaken?

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht einfach nur noch als Ergänzung zu Ihrer Anmerkung, was die Definition von BSC angeht: Es ist richtig, dass Medikamente in der Komparatorgruppe natürlich erlaubt waren; aber es waren eben explizit jegliche medikamentösen Krebstherapien ausgeschlossen. Die Frage, die wir hier jetzt diskutieren, ist nicht, ob es möglich war, ein Antiemetikum oder ein klassisches Schmerzmittel zu geben, sondern die Frage ist: Wäre als Komponente der BSC eine medikamentöse Krebstherapie in dieser Patientengruppe sinnvoll gewesen, also als palliative Unterstützung, die damit eine Komponente der BSC gewesen wäre? Auch diese Frage stellt sich, wenn man sieht, in welchem Umfang Patienten nachbehandelt sind und wozu auch, wenn ich mich richtig erinnere, Herr Heinemann geschildert hat, dass so etwas durchaus zur Schmerzlinderung eingesetzt wird. Das war in der Studie explizit ausgeschlossen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Ezernieks, wollen Sie sich noch einmal dazu äußern?

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Ich möchte auf die Zulassung der jeweiligen Medikamente und auf die Leitlinien verweisen ... (akustisch unverständlich) unser Standpunkt, dass sämtliche Therapien ausgeschöpft wurden, die gemäß Leitlinien und gemäß Zulassung Tatsachen sind. (?)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das müssen wir jetzt so stehenlassen. – Die zweite Frage von Ihnen?

Frau Dr. Wieseler: Ja, da ging es um die UEs. Ich meine, die Problematik, ein klinisches Ereignis tatsächlich als unerwünschtes Ereignis oder als Symptom eines klinischen Progresses einzustufen, ist uns bewusst. Sehr auffällig, dass wahrscheinlich klinische Progressereignisse da eine Rolle spielen werden, ist natürlich, wenn, wie bei den SUE geschehen, in einer Situation, da ich eine Best Supportive Care mit einer Best Supportive Care plus einem weiteren Medikament vergleiche, ich auf einmal in der Kombinationsgruppe weniger Ereignisse habe. Wenn ich Nebenwirkungen beschreiben möchte, ist das nicht plausibel. Da wird sichtbar, dass da Ereignisse des klinischen Progresses drin sind.

In Ihrer neuen Auswertung ist diese Effektrichtung immer noch so. Das heißt, die Analyse, die Sie gefahren haben und die ich jetzt auch nachvollziehen kann – aus der Stellungnahme geht nicht hervor, wie Sie das gemacht haben –, hat sicherlich immer noch nicht alle klinischen Progressereignisse da herausgenommen. Aber das Problem ist einfach da, dass man das nicht eindeutig zuordnen kann.

Was in Ihrer Stellungnahme fehlt, ist Folgendes: Sie haben hier lediglich die Effektschätzer dargestellt, die Hazard Ratio mit einem Konfidenzintervall. Wir sehen nicht, welche Ereignisse herausgegangen sind; wir sehen auch nicht, welche Ereignisse noch bestehen. Wir haben auch keine Häufigkeit der Ereignisse, wir haben keine Time-to-Event-Daten, keine Kaplan-Meier-Kurven. Wir haben also nur diesen nackten Effektschätzer, so sage ich einmal; er ist natürlich sehr schwer zu interpretieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf replizieren? – Frau Glaser.

Frau Glaser (Servier): Ich denke, das könnte man machen. Wir haben es entweder deshalb nicht gemacht, weil wir den Effekt eben noch genauso sehen. Ich glaube, die große Frage wäre, ob sie patientenrelevant sind. Ich glaube auf der anderen Seite eben, wie Sie selber darstellen, nicht, dass man ... (akustisch unverständlich) im Einzelfall bis auf das letzte Ereignis herunterbrechen kann, was dem Progress geschuldet ist und was nicht. Wichtig ist, dass Patienten hier eben einfach weniger unerwünschte Ereignisse haben, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm haben. Das mag sicher auch ... (akustisch unverständlich) dem Progress geschuldet sein, zeigt aber eben auch, dass wir keine überbordenden Nebenwirkungen durch die Therapie finden und dass die Therapie wirksam ist. Wenn man sich danach richtet, was der Behandler als dem Progress geschuldet sieht, ... (akustisch unverständlich) [würden wir] eben immer noch diesen günstigen (?) Effekt für die Behandlungsgruppe darstellen wollen. Das heißt, diese Aussage ist alles andere ... (akustisch unverständlich) Da kann man sich sicherlich in Einzelpunkten verzetteln. Aber ob wir der Wahrheit näherkommen, weiß ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Wieseler? – Ja? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten noch einmal kurz eine andere Frage zu einem anderen Themenkomplex. Die Daten der Lebensqualität liegen heute leider nicht vor. Sie haben angekündigt, dass Sie es schon angestoßen haben, dass wir Daten bekommen könnten. Die Frage ist: Wann könnten Daten geliefert werden? Vielleicht können Sie auch noch etwas zum Studiendesign sagen, in dem die Daten erhoben werden, wofür Sie sich also letztendlich entschieden haben.

Frau Glaser (Servier): Wir hatten ja dazu, weil wir das in individueller Bedeutung der Lebensqualitätsdaten sahen und sehen und natürlich gerade auch ... (akustisch unverständlich) im Sommer dieses Jahres ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir sind dabei gewesen und haben einen Studienplan aufgestellt, was hoffentlich die Anforderungen des G-BA erfüllt, und auch in Absprache mit den Fachgesellschaften geschaut. Es sieht letztlich so aus, dass für die Lebensqualitätserhebung ein QLQ-C30-Bogen eingesetzt wird. Das war das Instrument, was nach den Gesprächen beim [in der Strategie des] G-BA auch auswertbar ist, mit Time-to-Event ... (akustisch unverständlich)-Verfahren.

Wir machen eine ECOG-Analyse (?) dazu, sodass sich eine offene, konstruktive Phase-IV-Studie ... (akustisch unverständlich) in einer Situation, da ein ... (akustisch unverständlich) eines Medikamentes nachgewiesen ist. Ich erinnere, das war auch vom G-BA soweit konsentiert. Wir wollten aber, weil uns das als Grundrichtlinie dargestellt wurde, was ja auch ... (akustisch unverständlich) und worin die Bewertung besteht, den Vergleich eben mit einbringen. Eine Nichtbehandlungsgruppe, eine Gruppe, die nicht aktiv behandelt wird, lässt sich hier – mit BSC, was dann aber letztlich offen bleibt ... (akustisch unverständlich) behandelt wird. Das heißt, wir werden versuchen, Patienten zu rekrutieren, die ... (akustisch unverständlich) eine Gruppe ... (akustisch unverständlich), die für die Therapie infrage kommt, die das eben aber nicht wollen. Wir wissen, dass das sehr schwierig wird. Wir werden

auch im Weiteren ansonsten diese Patienten, die unter aktiver Behandlung sind und die Behandlung wegen eines Progresses abbrechen, weiter beobachten, um auch hier einen internen Vergleich innerhalb dieses Arms anstellen zu können ... (akustisch unverständlich) oder zu berechnen, ohne dass wir drei Jahre abwarten müssen (?), eben auch vor allem aufgrund der Schwierigkeiten der Rekrutierung der entsprechenden Vergleichstherapie hier ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Dr. Grell, Herrn Dr. Eyding und Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Grell: Ich wollte, Frau Glaser, noch einmal auf Ihr Statement zurückkommen, dass alle nach Standardtherapien behandelt wurden. Da brauche ich jetzt konkret Ihre Hilfe. UFT hat nach meiner Recherche eine gelöschte Zulassung in Deutschland. Oder kennen Sie ein UFT-Präparat, das in Deutschland eine Zulassung für das Kolonkarzinom hat?

Frau Dr. Huttner (Servier): Sie sprechen wahrscheinlich auf die Vortherapien an, die unter „Fluoropyrimidine“ zusammengefasst sind, und Ihre Frage war, ob es unter diesen Fluoropyrimidinen eben auch andere Gruppen von Fluoropyrimidinen – –

Frau Dr. Grell: Das ist keine Frage, das ist Fakt.

Frau Dr. Huttner (Servier): ... (akustisch unverständlich) Wir haben derzeit die Daten aktuell nicht hier. Wir können sie aber natürlich gerne nachliefern.

Frau Dr. Grell: Dann helfen Sie mir bei Folgendem auch noch nach: Teysuno S-1 ist ja nur für das Magenkarzinom zugelassen und wurde auch in der Studie eingesetzt. Was ich gar nicht gefunden habe, sind Doxifluridine.

Vielleicht können Sie mir auch noch helfen hinsichtlich Ihres Amendments. Sie haben exclude interacting Thymidine Analogues ausgeschlossen, als Amendment. Was ist das? Uns geht es natürlich auch darum: Wenn Sie sagen, diese Patienten sind adäquat vorbehandelt, dann gibt es ja einen Teil, der zumindest aus deutscher Sicht nicht adäquat vorbehandelt ist. Wie viele Patienten betraf das? Was sind das überhaupt, interacting Thymidine Analoga? Immerhin mussten Sie deswegen ja ein Amendment machen.

In Bezug auf 5-FU sind wir uns wohl alle einig: Fluoropyrimidine sind die Basis beim Kolonkarzinom. Wenn die nicht stimmt, stimmt gar nichts.

Frau Dr. Huttner (Servier): Wie gesagt, die Patienten waren eben vorbehandelt, und es wurde ja auch für die Zulassung hier in Europa – – Das war ja die internationale multizentrische Studie, und natürlich können im Rahmen einer solcher internationalen Studie in anderen Ländern auch Therapien zum Einsatz kommen, die vielleicht jetzt nicht alle in Deutschland zugelassen sind. Das ist natürlich prinzipiell möglich. Alle Patienten hatten Oxaliplatin und Irinotecan bekommen, und die Antwort auf Ihre Frage, wie viele Patienten es waren, die eben nicht 5-FU bekommen haben, liefern wir Ihnen, wie gesagt, gerne nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Eine weitere Frage ist, auch vor dem Hintergrund, dass es hier Patienten mit sehr gutem Performancestatus waren, bei denen man sehr gut nachvollziehen kann, dass Patientenwunsch auf Behandlung bestand: Prinzipiell wären ja Regorafenib, Ramucirumab und

Aflibercept in Frage gekommen? Das Aflibercept hat ja hier im Hause auch einen Zusatznutzen bekommen. Wieso ist das nicht eingesetzt worden, auch vor dem Hintergrund, dass bei der Vortherapie circa 20 Prozent nur insgesamt beim Kolonkarzinom zwei Therapien hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte zuvor die Frage mit dem Thymidin ansprechen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): – als Behandlungsstandard. Das wird in Deutschland ... (akustisch unverständlich) nur ganz wenige, nicht, dass das relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt – –

Frau Dr. Grell: Das ist überall geschwärzt bei der FDA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt die Frage: Wer macht das? – Frau Huttner.

Frau Dr. Huttner (Servier): Die Frage war, warum Aflibercept nicht verwendet wurde. Ich denke, das ist dann eine individuelle Entscheidung auch von den Ärzten bzw. welche Patienten eben was bekommen haben. Spätestens zu dem Zeitpunkt, als die Studie initiiert wurde, war Bevacizumab einfach weiter verbreitet, und alle Patienten haben Bevacizumab bekommen. Das ist ja eine Anti-VEGF-Therapie, und somit haben alle Patienten auch entsprechend dem europäischen Label eine Anti-VEGF-Therapie erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay. – Dann Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ja, meine Frage bezieht sich auch noch einmal auf die Population. Frau Wieseler hatte mich da völlig korrekt paraphrasiert – vielen Dank –, vielleicht auch verständlicher.

Wenn Herr Heinemann recht hätte, dann wäre ja vielleicht die patientenindividuelle Chemotherapie die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie gewesen. Wir versuchen ja jetzt herauszufinden, ob die Effekte in dieser Studie sich auch für die Population zeigen, die wirklich definitiv für BSC infrage gekommen wäre. Ich hatte ja eingangs eine ganze Menge an Fragen an den pU gestellt, an Servier; ich hatte gefragt, ob Sie jetzt diese Daten nachliefern können. Erste Frage: Haben Sie sich notiert, welche Nachauswertungen das waren? Zweite Frage: Können Sie die Daten und bis wann könnten Sie sie nachliefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Wir haben es notiert, und wir können sie nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war noch einmal Herr Ezernieks. – Okay. Dann haben wir Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf die Studie zur Lebensqualität zurückkommen, die Sie planen. Ihrer Stellungnahme hatte ich entnommen, dass das eine einarmige Studie sein soll. Jetzt habe ich verstanden, dass Sie versuchen, einen BSC-Kontrollarm von Patienten zu machen, die diese Therapieoption nicht wählen wollen. Ich glaube, es ist uns allen klar, dass Sie damit keine validen Daten zur Lebensqualität erheben können. Sie brauchen einen Vergleich, und Sie vergleichen

jetzt hier schon Patienten, die vollkommen unterschiedlich sind, nämlich diejenigen, die die Therapie noch wünschen, mit denjenigen, die die Therapie nicht mehr wünschen. Dass daran eine Lebensqualität hängt und dass irgendein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen überhaupt nicht zu interpretieren ist, ist wohl klar.

Ich kann nachvollziehen, dass Sie jetzt keine randomisierte Studie gegen BSC mehr machen wollen oder können. Sie haben in dieser Studie die Chance vertan, die Lebensqualität valide zu messen. Ich glaube nicht, dass das noch nachholbar ist, jedenfalls nicht mit dem Design, das Sie da vorschlagen. Ich meine, zudem ist das auch noch offen. Ich kann mir nicht vorstellen, wie da in irgendeiner Art und Weise interpretierbare, valide Effekte messbar sein sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Frau Huttner. – Nein, Frau Glaser; Entschuldigung.

Frau Glaser (Servier): Das ist genau der Punkt, den wir auch mit den Behandlern diskutiert haben, wie man valide Daten zur Lebensqualität bekommen kann. Wir haben die Erfahrungen auf deren Seite auch ... (akustisch unverständlich)

(Unruhe)

Wir haben einmal die Frage, welche Patienten ... (akustisch unverständlich) nach ECOG offener für eine Behandlung sind, sodass das auch mit aufgenommen wird. Es wird also eine ECOG-offene Studie werden – das ist das eine –, bei der man letztlich eben wirklich den Verlauf beobachten kann. Wir denken eben auch, dass es vor allem bei der Verlaufsbeobachtung ... (akustisch unverständlich) Wir würden sie gerne begleitend verbinden; aber es geht eben nicht. Wir werden sie nicht basteln können.

Die Fragestellung ist ja letztlich – so haben wir es zumindest wahrgenommen –: Ist diese Therapie, die den Patienten gegeben wird, in einer solchen Therapielinie geeignet, oder beeinträchtigt die Therapie per se die Lebensqualität der Patienten? Ist also durch Nebenwirkungen etc. – das ist ja die große Frage an die Daten – aus Patientensicht hier eben eine Beeinträchtigung da, die vielleicht sozusagen die ... (akustisch unverständlich) übersteigt. Das ist das, was wir als große, dahinter stehende Fragestellung gesehen haben. Wir werden keine Lebensqualitätsstudie basteln können oder Ihnen Daten vorlegen können, die analog zu den Ergebnissen ... (akustisch unverständlich). Das ist der Historie geschuldet.

(Unruhe)

... (akustisch unverständlich) Aber ich glaube, das ist das Beste, was wir in dieser Situation machen können, und wenn Sie weitere Vorschläge haben, wie wir Daten besser erheben können, dann sind wir mehr als offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Am besten wäre es gewesen, man hätte sie von Anfang an mit erhoben; dann hätten wir die Frage nicht. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich meine, die Fragestellung haben Sie ja ganz richtig beschrieben: Kommt es durch die Therapie zu einem Einfluss auf die Lebensqualität? Das können Sie nur in einer vergleichenden Studie beschreiben. Sie können einen Effekt Ihrer Behandlung nur im Vergleich zu einer anderen Behandlungsgruppe zeigen, und diese Gruppe können Sie nicht mehr generieren. Eine Patientengruppe, die Sie irgendwie mitführen, die sich gegen die Therapie entschieden hat, sieht derart anders aus, dass jeglicher Behandlungsunterschied bezüglich ihrer Lebensqualität vollkommen uninterpretierbar wird. Ich habe auch keine Idee, wie Sie da noch valide Daten generieren wollen. Ich glaube, die Chance ist vertan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell und dann Herr Professor Heinemann.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage zu – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen wir zuerst – –

(Zuruf)

– Na gut. – Herr Heinemann, dann Frau Grell, und dann würde ich auch Schluss machen wollen.

Herr Prof. Dr. Heinemann (Klinikum LMU): Man muss konzedieren, die Chance, die Lebensqualität prospektiv im Rahmen eines randomisierten Settings zu erheben, ist nicht wahrgenommen worden und ist in diesem Sinne nicht nachholbar. Aber Sie hatten ja im Grunde auch in der Studie mindestens ein Hilfsmittel, eine Krücke dahin gehend geboten bekommen, als die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des ECOG-Performance-Status evaluiert worden ist und hier ein Vorteil zugunsten des Prüfpräparats gesehen worden ist. Aber das haben Sie gesehen: Die Hazard Ratio war in einem Bereich von 0,66, der für uns klinisch interessant war.

Ich möchte noch einen anderen Punkt ansprechen. Natürlich ist die Lebensqualität ganz stark in den Vordergrund der Diskussion gekommen, ohne Frage. Gleichwohl haben wir jetzt mit Lonsurf natürlich ein Medikament auf der anderen Seite ... (akustisch unverständlich), das oral einnehmbar ist, das vom Nebenwirkungsspektrum sich für uns so darstellt, als ob es gut tolerabel wäre, auch in einer relativ fortgeschrittenen Behandlungssituation, sodass ich unter dem Aspekt, dass wir auch einen wirklich signifikanten Überlebensvorteil haben, sagen würde, dass wir die Frage der Lebensqualität in der heutigen Situation in gewisser Weise auch wieder an den Patienten zurückgeben können.

Was meine ich damit? Ich meine damit, dass wir ein erwiesenermaßen effektives Medikament in der Behandlung lassen sollten und dem Patienten die Möglichkeit geben sollten, selbst zusammen mit einem Arzt zu entscheiden, ob er das Medikament weiterhin nimmt oder nicht. Das sage ich jetzt nicht, um hier sozusagen ein Witz zu machen, sondern ich sage etwas ganz konzise: Wenn wir die Lebensqualitätsanalyse, die ja nur Mittelwerte evaluieren wird, letztendlich in den Vordergrund stellen, dann stellen wir den Patienten in seiner Selbstbestimmtheit am Ende in den Hintergrund. Wir brauchen die Situation, dass ein Patient in seiner verzweifelten Situation selbst zusammen mit seinem Arzt entscheiden kann, ob er diese oder jene Nebenwirkung ertragen möchte oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu direkt Herr Mayer, dann Frau Grell und dann Frau Teupen.

Herr Dr. Mayer: Da muss ich jetzt doch noch einmal kurz einhaken. Sie haben ja vorher lang und breit erklärt, wie groß der Druck der Patienten ist, die unlogischerweise nach dieser Studienmedikation noch Folgetherapien haben wollten, weil sie den Druck derart haben. Gerade in dieser Situation, mit 40 Prozent Folgetherapien und sozusagen ungeklärter psychologischer Drucksituation der Patienten, wäre doch die Lebensqualität noch umso wichtiger gewesen. Ich empfinde das eher als Gegenargument, dass man hier gerade die Lebensqualität noch viel mehr als Indikator dafür gebraucht hätte, was denn jetzt eigentlich die Beweggründe der Patienten sind, überhaupt noch diese Folgetherapie haben zu wollen. Für mich wäre das eher eine Bestätigung, dass die Lebensqualität gerade hier sehr wichtig gewesen wäre, in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Allgemeines Nicken. – Dann Frau Dr. Grell und Frau Teupen.

Frau Dr. Grell: Ich komme noch einmal auf den Fakt zurück, dass es ja in dieser Studie ungefähr 20 Prozent der Patienten gab, die nur zwei Therapielinien gehabt haben, und im Forest Plot sind das ausgerechnet diejenigen Patienten, die am schlechtesten ansprechen. Nun haben Sie die Daten zum zweiten Datenschnitt beim Bundesausschuss nicht eingereicht. Haben Sie sie im Rahmen der Anhörung jetzt nachgereicht oder nicht? Ich frage danach, weil das ja noch einmal dafür spräche, dass – – So sieht es ja auch der EPAR. Bei der Behörde spricht man ja auch davon, dass Patienten mit der zweiten Linie nicht profitieren, weil es ausreichend Therapien gibt, die in dieser Indikation zur Verfügung stehen.

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

Frau Dr. Huttner (Servier): Sie sprechen die Patienten mit zwei Vortherapien an. Das war eine kleine Gruppe in der RECURSE-Studie, weil nicht viele Patienten nur zwei Vortherapien bekommen hatten. Wir haben dagegen bei Patienten einen Vorteil im Overall Survival gesehen. Bei der unstratifizierten Analyse war da auch ein Vorteil im Hazard Ratio zu sehen, und auch das progressionsfreie Überleben zeigte einen signifikanten Vorteil eben für diese kleine Subgruppe. Deswegen denken wir, dass ... (akustisch unverständlich) hier momentan keine Schlussfolgerung zulässig ist, die auf eine unterschiedliche Wirksamkeit schließen lässt. Insofern halten wir unsere Ergebnisse in dieser Hinsicht durchaus für robust, auch für die Patienten mit nur zwei Vortherapien.

Sie haben auch noch einmal den zweiten Data Cut angesprochen, ebenso Oktober 2014. Da wurden eben nur die primäre Analyse und die sekundäre Analyse für die Subgruppe nach Stratifizierung gemacht. Die anderen Subgruppen wurden zu diesem Zeitpunkt, weil es ja nur eine Nachbeobachtung war, primär nicht gemacht. Das können wir Ihnen auch gerne nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Sie widersprechen also den Aussagen im EPAR, dass es zu der Subgruppe mit nur zwei Vortherapien kein Overall Survival ist? Habe ich Sie da richtig verstanden? – Also, ich nenne nur einmal das Konfidenzintervall dieser Gruppe. Das liegt von 0,6 bis 1,63.

Frau Dr. Huttner (Servier): Ich widerspreche nicht der Aussage des EPAR. Ich sage nur: Man hat ein Overall Survival gesehen, einmal unter Trifluridin von 6,2 Monaten versus 4,8 Monaten in der Vergleichsgruppe, das natürlich nicht signifikant war, eben weil die Subgruppe klein ist.

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

Frau Teupen: Ich denke, ich muss zu State of the Art von Patient Reported Outcomes nicht mehr viel sagen. Aber wir haben noch einmal eine andere Frage, weil Sie in Ihren Unterlagen ja auch den ECOG als ein relevantes Kriterium benannt hatten. Jetzt noch einmal die Frage: Wer hat den ECOG erhoben? War das der Arzt, der Prüfarzt?

Herr Dr. Ezernieks(Servier): Ja, das macht der Prüfarzt. ... (akustisch unverständlich)

Frau Teupen: Morbiditätsdaten hatten Sie auch nicht erhoben? – Daten zur Morbidität hatten Sie auch nicht erhoben?

Frau Dr. Glaser (Servier): Das wurde innerhalb der Studie gemacht. Das ist ein Kriterium ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Könnten Sie das bitte wiederholen? Das war für das Protokoll nicht zu verstehen.

Frau Dr. Glaser (Servier): Es wurden innerhalb des Studienberichtes Kriterien erhoben ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine ganz kurze Nachfrage dazu. Sie haben ja eben angeführt, Morbiditätsdaten haben Sie sozusagen nur aufgrund bildgebender Befunde erhoben, sonst nicht. Nun wurde ja diskutiert, dass symptomatische Progression zu Beginn unter Umständen zum größeren Anteil noch in der Erfassung der SUEs darin waren und jetzt in Ihren nachgereichten Daten – das muss man natürlich dann noch einmal ansehen – laut Frau Wieseler vermutlich immer noch welche darin sind, selbst wenn die als kausal zum Progress beurteilten Daten heraus sind, einfach, weil man nicht erwarten würde, dass unter einer aktiven Therapie add on zu BSC weniger unerwünschte Ereignisse auftreten.

Meine Frage ist jetzt: Würden Sie diese Ereignisse, die ja möglicherweise nicht genuin oder kausal mit der Arzneimittelsicherheit in Verbindung gebracht werden können, die die Patienten ja aber trotzdem merken, weil sie die Ereignisse berichten, möglicherweise der Morbidität zuordnen, natürlich nicht quantifizierbar, weil es dann Symptome eines Progresses sind, die Patienten merken, wenn denn solche Ereignisse bei den SUEs drin sind, wo sich ja ein Vorteil gezeigt hat? Vielleicht könnten Sie dazu noch ein Wort sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön. Wer macht das? – Frau Huttner.

Frau Dr. Huttner (Servier): Sie haben völlig recht: Es ist schwierig zu differenzieren, und sicherlich lässt sich das nicht abschließend trennen. Neben der radiologischen Progression wurde ja ein gewisser Anteil an Progression auch klinisch erhoben und berichtet, und es gab natürlich Progressionserhebungen sowohl radiologisch als auch klinisch. Ein gewisser Anteil von um die 8 Prozent wurde eben auch klinisch erhoben und ging in dieses progressionsfreie Überleben mit ein. Natürlich sind die Ereignisse eben auch unter Berücksichtigung derjenigen, die eventuell doch progressionsbedingt sind, für den Patienten relevant und kommen da in die Schiene der Morbidität mit hinein. Meines Erachtens ist das auch ein Grund, warum eben das IQWiG den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ebenfalls berücksichtigt und da eben auch einen Zusatznutzen gesehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit lassen, wenn Sie es wünschen, jetzt kurz die letzte Stunde und 15 Minuten Revue passieren zu lassen. – Bitte schön, Herr Ezernieks.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Wir bedanken uns für die sehr wichtigen Fragen, die wir in dieser Anhörung jetzt erörtern konnten. Zusammenfassend wollen wir hier die vier wesentlichen Punkte noch einmal ansprechen.

Erstens. Lonsurf als innovatives Zytostatikum adressiert eine bestehende Versorgungslücke für Patienten mit metastiertem kolorektalem Karzinom in der letzten Therapielinie.

Zweitens. Die Studienlage ist aus unserer Sicht robust und zeigt eine klinische Wirksamkeit, die eine Verlängerung des Überlebens um zwei Monate im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

im Median ermöglicht, und dies bei einem günstigen Sicherheitsprofil: Die Nebenwirkungen beziehen sich im Wesentlichen auf hämatologische unerwünschte Ereignisse, also Laborwerte. Diese sind reversibel und stellen daher per se keine symptomatische Beeinträchtigung der Patienten dar.

Drittens. In der klinischen Praxis berichten, wie wir gehört haben, die betreuenden Ärzte von einer guten Verträglichkeit von Lonsurf, die mit einer guten Lebensqualität der Patienten einhergeht. Hierzu werden wir mit der Studie, die wir im nächsten Jahr starten werden, solide Aussagen zu den gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdaten der Patienten treffen.

Als letzter Punkt ist für uns wichtig herauszuheben, dass eine getrennte Betrachtung der KRAS-Subgruppen aus methodischen und medizinischen Gründen nicht sachgerecht ist, sodass da die Ableitung eines klaren Zusatznutzens für Lonsurf im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für die gesamte Population gemäß Zulassung gerechtfertigt ist. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen. Danke, dass Sie hier waren.

Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, zu wägen haben, und Sie haben dann eine Reihe von Unterlagen, die Sie noch as soon as possible im Nachgang zu heute einreichen sollten. Deadline wäre also spätestens Ende der Woche, damit wir Heiligabend dann die entsprechenden Produkte unter dem Weihnachtsbaum lesen können. – Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.20 Uhr