

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Cabozantinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. März 2017  
von 10.06 Uhr bis 11.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Koops  
Herr Dr. Braun  
Herr Dr. Scheffold  
Herr Menghé à Menghé

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Glockner  
Herr Dr. Kusick

Angemeldete Teilnehmerinnen der **Firma Eisai GmbH:**

Frau Dr. Schmitz  
Frau Dr. Hüber

Angemeldete Teilnehmerinnen der **Firma Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Göbel  
Frau Mauser

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich begrüße die Gäste ganz herzlich. Seien Sie herzlich willkommen hier in den Räumen des G-BA zur heutigen einzigen Anhörung. Es geht um den Wirkstoff Cabozantinib, Handelsname Cabometyx, von der Firma Ipsen Pharma.

Ich stelle mich kurz vor. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich bin der Stellvertreter von Herrn Hecken, der heute aus persönlichen Gründen verhindert ist, diese Anhörung zu leiten. Sie müssen mit mir vorliebnehmen. Ich mache das allerdings nicht zum ersten Mal.

Zu Anfang ein paar Hinweise für diejenigen, die immer wieder hier erscheinen, aber erst recht für diejenigen, die neu sind. Wir führen ein Wortprotokoll. Es läuft ein Tonband mit. Meine Bitte wäre, laut und deutlich zu sprechen, damit die Protokollantin Ihre Ausführungen richtig notieren kann. Wenn Sie sich melden, sagen Sie bitte sehr deutlich Ihren Namen, damit das notiert werden kann. Äußern Sie sich bitte relativ kurz, präzise und prägnant.

Hintergrund für die heutige Anhörung ist eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 1. Februar 2017. Das Ergebnis der IQWiG-Nutzenbewertung ist ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Es sind verschiedene Punkte, Mortalität, Morbidität etc. pp., angesprochen worden. Meine Bitte wäre, sich zu den verschiedenen Punkten zu äußern.

Ich muss zunächst für das Protokoll feststellen, wer heute anwesend ist. Die Reihenfolge ist keine Bewertung des Ranges. Von Ipsen Pharma sind anwesend Herr Koops, Herr Dr. Braun, Herr Dr. Schefold, Herr Menghé à Menghé, von BMS Frau Dr. Glockner und Herr Dr. Kusick, von Eisai Frau Dr. Schmitz und Frau Dr. Hüber, von Novartis Pharma Frau Dr. Göbel und Frau Mauser, von der DGHO Herr Professor Dr. Wörmann sowie vom vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner.

Stellung genommen haben im Verfahren zunächst der pU Ipsen Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, BMS, Eisai, Novartis Pharma und der vfa. Ich stelle fest, dass sich niemand weiter gemeldet hat.

Wir können dann einsteigen. Ich will zwei, drei Punkte nennen, die heute noch von größerer Bedeutung sind. Es geht insbesondere um das Thema der UEs, der unerwünschten Ereignisse. Da sollte thematisiert werden, wie das mit dem zweiten Datenschnitt ist, wann der vorgelegen hat, aus welchen Gründen er gemacht worden ist, vielleicht ein Hinweis, warum die Daten nicht im Modul 4 präsentiert wurden. Dann müssen wir uns mit dem Thema gesundheitsbezogene Lebensqualität beschäftigen, wie das mit dem Fragebogen und den Post-hoc-Analysen aussieht. Wie gesagt, es sollte inhaltlich zum Thema der UEs gesprochen werden. Ich nehme an, dass heute die Berechnung des Herstellerrabatts auch thematisiert werden wird. Da gibt es Differenzen zwischen dem Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband.

Damit will ich meine Einführungen beenden. Wir gehen vor wie sonst auch. Wir fangen an mit einer grundsätzlichen Positionierung des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht es von Ihnen? – Herr Koops, Sie scheinen mir der Gerüstetste zu sein. Sie hätten, wenn Sie wollten, jetzt das Wort. Meine Bitte wäre, nicht die komplette Stellungnahme vorzutragen, sondern sich auf die wesentlichen Punkte zu konzentrieren. Sie haben das Wort.

**Herr Koops (Ipsen):** Herr Vöcking, vielen Dank für Ihre einleitenden Worte. Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns recht herzlich für die Möglichkeit, die uns im Rahmen dieser Anhörung gegeben wird, näher auf die Substanz Cabozantinib-L-malat in der Indikation des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms einzugehen. Bevor ich mit den Ausführungen fortfahre, möchte ich ganz kurz unser

Team vorstellen. Privatdozent Dr. Braun ist bei uns in der Forschung zuständig für die Bereiche Onkologie und Endokrinologie. Dr. Christian Scheffold ist ebenfalls Privatdozent. Er ist von der Firma Exelixis. Das ist die Partnerfirma, die das Cabozantinib entwickelt hat. Herr Menghé à Menghé ist der Gesundheitspolitiker bei uns in der Gruppe und bei Ipsen für den Bereich Market Access zuständig. Ich bin Joachim Koops, General Manager bei Ipsen.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, heute möchten wir Ihnen gerne nach einem kurzen Abriss über die Indikation Nierenzellkarzinom begründen, warum wir die Substanz Cabozantinib-L-malat als innovativen Multityrosinkinase-Inhibitor sehen. Dann werden wir auf die Studie METEOR, die Grundlage unseres Nutzendossiers, eingehen. Schließlich werden wir einige Eckpunkte des Dossiers bzw. der Nutzenbewertung des IQWiG ansprechen. Dabei werden wir auch einige Punkte, die Sie, Herr Vöcking, schon angesprochen haben, erwähnen.

Nierenkrebs ist eine seltene, bösartige Erkrankung, die 2,4 Prozent aller Krebserkrankungen ausmacht. Das Nierenzellkarzinom ist die häufigste Form von Nierenkrebs bei Erwachsenen. Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Das mediane Überleben liegt zwischen 5 Monaten bei Hochrisikopatienten und 22 Monaten bei Patienten, die ein vermeintlich besseres, günstigeres Risikoprofil haben. Knapp die Hälfte aller Patienten verstirbt innerhalb eines Jahres.

Tyrosinkinase-Inhibitoren haben die Therapie des Nierenzellkarzinoms seit ihrer Einführung 2006 revolutioniert und stellen heute die Basis in der Erstlinienbehandlung und teilweise in der Zweitlinienbehandlung dar. mTOR-Inhibitoren und seit kurzem Checkpoint-Inhibitoren sind wichtige Neuerungen. Keines der zugelassenen Arzneimittel in der Zweitlinientherapie konnte bisher eine signifikante Besserung gegenüber den drei wichtigsten Wirksamkeitsendpunkten, dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und der objektiven Ansprechrates, zeigen. Der innovative Multikinase-Inhibitor Cabozantinib-L-malat ist die erste und bislang einzige Substanz, die diese drei klinischen Endpunkte in der Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms signifikant verbessert.

Cabozantinib blockiert zahlreiche Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum, Angiogenese, pathologischem Knochenumbau und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Es ist die einzige zugelassene Substanz beim Nierenzellkarzinom, die neben den VEGFR-1, -2 und -3 ebenfalls C-Met- und AXL-Rezeptoren inhibiert. C-Met und AXL sind ganz wesentlich an der Entstehung von Arzneimittelresistenz infolge von Therapien mit VEGF-Inhibitoren beteiligt. Hiermit wird nicht nur die primäre VEGF-Abhängigkeit des Nierenzellkarzinoms inhibiert, sondern auch der vorrangigen Resistenzentwicklung entgegengewirkt.

Die überzeugenden Daten der METEOR-Studie sind auch der Grund, dass seit Mitte 2016 die drei wichtigsten internationalen Leitlinien, von der EAU, ESMO, NCCN, Nivolumab und Cabozantinib gleichrangig für die Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfehlen.

Für die Nutzenbewertung von Cabozantinib-L-malat haben wir die METEOR-Studie zugrunde gelegt. METEOR ist eine randomisierte offene Phase-III-Studie mit einer Population von insgesamt 658 Patienten. Geprüft wurde die Wirksamkeit von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus bei Patienten, bei denen das Nierenzellkarzinom nach einer VEGF-zielgerichteten Therapie fortschreitend war. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben. Als sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Ansprechrates gesetzt. Zusätzlich wurden Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Diese Studie wurde vom IQWiG als relevant eingestuft und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ergänzend wurden mehrere Post-hoc-Analysen insbesondere hinsichtlich der klinischen Endpunkte Sicherheit und Lebensqualität durchgeführt, zum einen, um die im Dossier dargestellten Ergebnisse zu konkretisieren, zum anderen, um den Anforderungen des IQWiG nachzukommen.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Sitzung vom 20. Dezember 2016 hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA die am 30. Juni 2016 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus um Nivolumab erweitert. Da es keine Vergleichsstudie von Nivolumab und Cabozantinib-L-malat gibt, wäre eine Gegenüberstellung beider Substanzen ohne valide Aussagekraft. Wir haben daher auf die Vorlage eines indirekten Vergleichs mit Nivolumab verzichtet.

Zur Nutzenkategorie Mortalität. Wir begrüßen ausdrücklich, dass das IQWiG Cabozantinib-L-malat hinsichtlich der Mortalität mit einem Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Everolimus bewertet hat.

Zur Nutzenkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Auffassung des IQWiG, skelettassoziierte Ereignisse als patientenrelevant einzustufen, haben wir befolgt. Wir haben Überlebenszeitanalysen zum Datenschnitt der ersten Interimsanalyse vom 22. Mai 2015 nachgeliefert, an dem die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse letztmals erhoben wurden. Es zeigte sich mit einer Hazard Ratio von 0,77 ein numerischer Vorteil für Cabozantinib-L-malat im Vergleich zu Everolimus.

Den in der METEOR-Studie verwendeten FKSI-19 bezeichnet das IQWiG als nicht validiert und hat daher die Lebensqualität nicht bewertet. Hier vertreten wir zwar eine andere Auffassung, sind aber dennoch dem Wunsch des IQWiG nachgekommen und haben Post-hoc-Analysen sowohl zum FKSI-15 als auch zum FKSI-DRS nachgeliefert. Es ließen sich keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in der symptombezogenen Morbidität durch die Instrumente FKSI-19 und FKSI-15 bzw. FKSI-DRS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen.

Zur Nutzenkategorie unerwünschte Ereignisse. Die Auffassung des IQWiG, unerwünschte Ereignisse mit und ohne Progression der Erkrankung darzustellen, können wir nicht nachvollziehen. Hierfür sehen wir weder eine medizinische noch eine statistische Rationale. Ungeachtet dessen haben wir aus Transparenzgründen Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne diejenigen Ereignisse dargestellt, die mit Krankheitsprogression zusammenhängen können. Wir schlagen jedoch vor, diese zur Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzuziehen. Dieses haben wir in unserer Stellungnahme vom 22. Februar dieses Jahres ausführlich dargestellt.

Zusammenfassend kann man zu Cabozantinib-L-malat festhalten, dass der Zusatznutzen von Cabozantinib bezüglich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der objektiven Responserate über alle Patientensubgruppen hinweg konsistent war und dass die Nebenwirkungen von Cabozantinib-L-malat dem typischen Nebenwirkungsprofil von Tyrosinkinase-Inhibitoren entsprechen. Diese waren unter anderem durch Dosisreduktion bzw. supportive Maßnahmen sehr gut behandelbar und führten nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Mit den zusätzlichen Daten können wir belegen, dass Cabozantinib-L-malat eine ausgezeichnete Wirksamkeit bei gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität der Patienten gegenüber Everolimus bietet. Die wichtigsten unerwünschten Ereignisse sind bekannt, können gut behandelt und antizipiert werden und sind reversibel. Wir sind daher überzeugt, dass Cabozantinib-L-malat die Gesamtbewertung „Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen“ verdient.

Wir freuen uns auf eine spannende Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Koops. Ich würde gerne einen Punkt aufgreifen und damit eine Frage an Herrn Professor Wörmann verbinden. Sie haben das Thema Nebenwirkungen intensiv angesprochen und darauf hingewiesen, dass die Dosisreduktionen – ich sage es mit meinen Worten – üblich seien. Das sind 60 Prozent. Ist dieser Wert von 60 Prozent wirklich üblich, oder ist es außergewöhnlich? Wie würden Sie es beurteilen? Sie haben es in der Stellungnahme auch aufgegriffen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir halten das schon für einen relevanten Punkt, der zu berücksichtigen ist. Wenn so viele Dosisreduktionen erforderlich sind, heißt das, dass diese Patienten in den ersten Wochen sehr intensiv gemonitort werden müssen. Das heißt nicht, dass sie dadurch kränker werden, aber es muss mehr Aufwand betrieben werden, wie wir es auch von anderen Therapien kennen. Es ist nicht ungewöhnlich, dass Multikinase-Inhibitoren das machen. Was für uns ein bisschen erstaunlich war, war – bei einer sehr viel höheren Dosierung, die bisher für das medulläre Schilddrüsenkarzinom zugelassen war, haben wir damals angemerkt, dass so viele Nebenwirkungen da waren –, dass selbst in der jetzt insgesamt niedrigeren Dosis, die als Einstiegsdosis verwendet wird, noch relativ viele Nebenwirkungen da sind. Das kann verschiedene Gründe haben. Einer der möglichen Gründe ist, dass viele dieser Patienten mit Multikinase-Inhibitoren schon vorbehandelt sind. Ich kann nur spekulieren. Aber es wäre möglich. Dadurch, dass sie schon eine Geschichte haben, könnte es sein, dass das eher wieder auftaucht.

Also: Wir halten es schon für einen relevanten Punkt, der zu berücksichtigen ist, aber nicht – Sie haben es gesehen –, weil die Lebensqualität schlechter wird, aber die Intensität der Überwachung gerade in den ersten Wochen ist wichtig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Gibt es Fragen? – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich habe eine Reihe von Fragen. Vielleicht machen wir das nacheinander. Zunächst würde ich gerne auf die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen zurückkommen. Das war ein Punkt, den Herr Vöcking schon angesprochen hat. Zu dem Zeitpunkt, als Sie das Dossier erstellt haben, lag der zweite Datenschnitt schon vor, zum 31. Dezember 2015. Sie haben im Dossier, im Modul 4, das die Grundlage für die Bewertung ist, ausschließlich Daten zum Overall Survival dargestellt. Ihnen lagen aber Daten zu den unerwünschten Ereignissen zu diesem Datenschnitt vor; denn Sie haben sie publiziert. Wieso waren sie nicht im Dossier für die Bewertung verfügbar?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Vielleicht können Sie gleichzeitig die ergänzende Frage beantworten: Sie sind von der EMA aufgefordert worden, einen zweiten Datenschnitt zu machen, zum Thema Gesamtüberleben, haben aber von sich aus – so habe ich das interpretiert – das Thema UEs aufgegriffen.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Ich möchte zunächst auf die Datenschnitte eingehen. Zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben gab es einen deutlichen Trend hinsichtlich einer Verbesserung des Überlebens. Deswegen wurde nach Vorstellung der Interimsanalyse mit Beratung der Zulassungsbehörden empfohlen, einen weiteren Datenschnitt mit längerem Follow-up zu machen, mit etwas weniger Events als die geplante finale Analyse. Das erfolgte am 31. Dezember 2012. Zu diesem Zeitpunkt war das Minimum-Follow-up der Patienten 13 Monate und erreichte statistische Signifikanz, zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil. Das Protokoll, wie Sie es alle kennen, hatte nach einer minimalen Eventrate von 408 Events einen weiteren Überlebensdatenschnitt gefordert. Nachdem das erreicht wurde – auch auf Anfrage von europäischen Zulassungsbehörden –,

wurde das durchgeführt. Der Schnittpunkt war der 2. Oktober 2016. Die Ergebnisse liegen jetzt vor. Sie sind vergleichbar mit den Ergebnissen vom Dezember 2015. Das wollte ich nur nachreichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für die Ausführungen. Noch nicht eingegangen sind Sie auf den Punkt, warum Sie die Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen zum zweiten Datenschnitt nicht mit dem Dossier eingereicht haben, obwohl sie vorlagen. Ich meine, Sie haben den Overall Survival im späteren Datenschnitt vorgelegt, was sinnvoll ist, weil die späteren Datenschnitte mehr Informationen enthalten. Aber natürlich wollen wir das nicht nur für das Overall Survival bewerten können, sondern auch für die unerwünschten Ereignisse, insbesondere weil wir zu einer Abwägung von positiven und negativen Effekten kommen. Da macht es keinen Sinn, für das Overall Survival auf späte Datenschnitte und für unerwünschte Ereignisse auf frühe Datenschnitte zuzugreifen. Offensichtlich wurde das Problem in der Publikation, die Sie erstellt haben, ähnlich wie durch uns gesehen; denn da haben Sie die unerwünschten Ereignisse des späteren Datenschnittes vorgelegt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Scheffold, Sie müssten jetzt eigentlich darauf hinweisen, dass das Dossier im Grunde richtig vollständig war. Ich will das jetzt nicht weiter thematisieren. – Wer antwortet?

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Wir hatten im Dossier alle Daten eingereicht, die zum Endpunkt 22. Mai 2015 erhoben wurden. Das sind die Daten, die wir eingereicht haben, wo der primäre Endpunkt PFS bewertet werden sollte. Das sind die Daten, die wir im Dossier eingereicht haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Sie haben darüber hinaus für das Overall Survival den zweiten Datenschnitt vom Dezember 2015 eingereicht, aber nicht für die unerwünschten Ereignisse. Das war für uns erst einmal nicht nachzuvollziehen, insbesondere weil Sie diese Auswertung offensichtlich gemacht und in einer Publikation vorgelegt haben.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Die spezifischen Analysen bezüglich der Time-to-Event-Analysen sind in diesen Publikationen nicht vorliegend. Es besteht natürlich die Möglichkeit, diese nachzureichen, falls sie benötigt werden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Von mir aus die Frage: Haben die Daten vorgelegen, oder haben sie nicht vorgelegen? Ich habe Ihren Worten entnommen: Sie haben vorgelegen, aber sind nicht eingereicht worden.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Die spezifischen Analysen fehlen.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Die Daten haben nicht vorgelegen, und wir haben sie nicht etwa bewusst nicht eingereicht. Das heißt, wir haben die Analyse erst im Nachgang für das Dossier gemacht, wohlgedenkt: im Rahmen der Stellungnahme.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Zur Klarstellung. Es lagen keine Time-to-Event-Analysen in der Publikation vor, auch nicht in Ihrem Dossier, in der Form, wie wir sie brauchen, sondern in einer anderen Form, nämlich

mit den Progressionsereignissen. Aber worauf es hier ankommt, ist: Die Daten waren zu diesem Zeitpunkt erhoben, und Sie haben Auswertungen gemacht. Sie haben Auswertungen naiver Raten gemacht und die in der Publikation präsentiert, aber nicht im Dossier. – Das scheint mir ein Hin und Her zu werden. Vielleicht können wir das so stehen lassen.

Ich würde gerne auf einen zweiten Punkt zurückkommen. Das sind die Daten zu Morbiditätsendpunkten, zu den skelettalen Ereignissen und zu dem Symptomfragebogen. Da haben Sie in Ihrer Einführung richtigerweise darauf hingewiesen, dass Sie Analysen zu den skelettassozierten Ereignissen und auch Auswertungen zu dem Symptomfragebogen für die validierte Komponente nachgereicht haben. Vielen Dank dafür. Auch für diese Auswertung haben Sie ausschließlich Daten aus dem ersten Datenschnitt vom Mai 2015 nachgereicht. Sie haben hier ausgeführt, dass die Erhebung zu diesem Zeitpunkt beendet hat und Sie deshalb keine weiteren Analysen vorlegen können. Das ist für mich nicht nachvollziehbar. In Ihrem Protokoll steht: Skelettale Ereignisse und diese Fragebögen werden so lange erhoben, wie bildgebende Tumorbewertungen durchgeführt werden. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes haben Sie bei 40 Prozent der Patienten noch keinen Progress erreicht. Ich nehme an, dass Sie diese Patienten nach dem ersten Datenschnitt weiter beobachtet haben und auch weiter Bildgebung durchgeführt haben. Deshalb würde ich davon ausgehen, dass Sie in dieser Studie – alles andere würde mich wundern – skelettale Ereignisse, die Sie auf Basis der Bildgebung beurteilen, erhoben haben und auch den Fragebogen weitergeführt haben. Ansonsten wären Sie aus meiner Sicht Ihrem Protokoll nicht gefolgt. Vielleicht können Sie das noch erläutern. Das ist mir im Moment nicht klar.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Um das zu konkretisieren: Zu dem Zeitpunkt, als das Resultat vorlag und die Studie ihren primären Endpunkt erreicht hatte, wurden damit die zusätzlichen Endpunkte ebenfalls beendet, wie Sie auch festgestellt haben. Man muss vielleicht anmerken, dass die Zahl der Rückläufe der Fragebogen für die Lebensqualität nach dem Erreichen des Endpunktes deutlich vermindert war. Das hat zwei Gründe. Einmal waren nicht mehr so viele Patienten aktiv zum Zeitpunkt der Primäranalyse des primären Endpunktes. Zum Zweiten ist wahrscheinlich die Motivation der Patienten zurückgegangen. Deswegen wurde die Erhebung nur bis zum ersten Datenschnitt 22. Mai berücksichtigt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Eine Rückfrage dazu. Haben Sie nach dem 22. Mai die Patienten, bei denen noch kein Progress vorlag, weiter untersucht, ob ein Progress eingetreten ist?

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Die Tumorausbreitungsanalysen sind von den Prüfarzten weitergeführt worden. Wir haben aber keine weiteren Daten erhoben. Das wurde beendet. Das Independent Radiology Committee, das unabhängige radiologische Komitee, hat die Untersuchung beendet, nachdem der primäre Endpunkt das Ziel erreicht hatte. Aber die Prüfarzte haben natürlich weiterhin ihre therapeutischen Entscheidungen aufgrund von weiterführenden Untersuchungen getroffen. Das stimmt schon.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Aber haben Sie für die Studie weiterhin Daten aus der Bildgebung dokumentiert oder nicht?

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Die Daten wurden von den Prüfarzten weiterhin in die Datenbank eingegeben, wurden aber nicht weiter analysiert.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler, haben Sie noch eine Nachfrage?

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, eine Nachfrage habe ich noch. – Ihr Protokoll sagt, dass die Fragebögen und die skelettassoziierten Ereignisse kontinuierlich bis zum Tag der letzten Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren erhoben werden sollen. Wurden die weiter erhoben und in der Datenbank dokumentiert, so wie die Ärzte die Ergebnisse des bildgebenden Verfahrens weiter erhoben haben, oder nicht?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Scheffold.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Der Rücklauf bei den Daten war unter 50 Prozent für beide Behandlungsarme, sodass die Analyse zu diesem Zeitpunkt von der Auswertbarkeit her keinen Sinn mehr machte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe es so verstanden: Es wurde in der Tat erfasst, dokumentiert, aber nicht analysiert.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, das habe ich jetzt auch verstanden. Das gilt für den Fragebogen. Die skelettalen Ereignisse werden von den Prüfern bewertet. Ich würde denken, dass die Prüfer die skelettalen Ereignisse weiterhin erheben, so wie sie auch die Ergebnisse der Bildgebung weiter erheben. Das wäre sicherlich eine sinnvolle Auswertung.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Die Sache ist, dass wir nach 20 Wochen im Everolimus-Arm bzw. 32 Wochen im Cabozantinib-Arm ungefähr noch 50 Prozent der Patientenpopulation hatten, die ursprünglich da war. Somit war das Einschlussprinzip nicht mehr umsetzbar. Man muss bedenken, dass 32 Wochen nach Beginn der Studie nicht mehr alle Patienten da sind. Das führt dazu, dass eine Auswertung, was diesen Endpunkt angeht, nicht mehr sinnvoll ist. Deswegen haben wir das sein lassen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das müssen wir so zur Kenntnis nehmen. – Okay. Weitere Fragen? – Frau Wieseler?

(Frau Dr. Wieseler: Im Moment nicht, danke!)

Gibt es andere Fragen? – Herr Braun, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. Braun (Ipsen):** Vielleicht eine Erklärung. Das Studienprinzipdesign ist ein „Trial in a Trial“-Design. Der primäre Endpunkt PFS wurde erreicht, und damit wurden die damit im Zusammenhang stehenden Analysen eingestellt. Selbstverständlich haben die untersuchenden Prüfer weiterhin Progression erfasst. Das ging allerdings nicht mehr in Analysen ein, die für eine Analyse herangezogen werden wie für den primären Endpunkt. Vielmehr wurde auf das Überleben der Patienten Wert gelegt. Das war das zweite Trial-Design. Vielleicht erklärt das den etwas ungewöhnlichen Designaspekt und warum die Daten nicht komplett durchgehend für das PFS erhoben wurden: weil der primäre Endpunkt zu diesem Zeitpunkt erreicht war und damit die spezifischen Untersuchungen eingestellt wurden. Ist das vielleicht die Erklärung dafür? „Trial in a Trial“-Design als Stichwort, um das einordnen zu können. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Müller, wenn Sie erlauben, stellt zuerst Frau Wieseler eine Nachfrage.

**Frau Dr. Wieseler:** Es ist eher eine Anmerkung. Das kann ich für das PFS nachvollziehen. Aber für die anderen Endpunkte, die skelettalen Ereignisse und die Symptomatikerhebung, wäre es wichtig gewesen, die Daten, die vorliegen, auszuwerten. Denn ich denke, das erlaubt zusätzliche Aussagen über die Effekte der Behandlung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das nur allgemein beantworten. Bei skelettalen Ereignissen nach Progress, wenn es nicht Teil des Protokolls ist, wird regelhaft symptomorientiert behandelt. Das heißt, man hat eine Verlagerung zu denen, die Schmerzen haben und die Ereignisse haben. Ich bin völlig Ihrer Meinung, Frau Dr. Wieseler: Es wäre spannend. Aber wenn es nicht im Protokoll drin war, nach Progress noch sichere Bildgebung, zum Beispiel Skelettszintigrafie, zu machen, dann sind die Daten möglicherweise nicht ganz repräsentativ. Da eine Untersuchung dieser Art immer eine Belastung für die Patienten ist, würden wir es regelhaft wirklich nur symptomorientiert machen, nach Progress, wenn es nicht im Protokoll vorgesehen ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Wörmann, ich gebe Ihnen recht: nach Progress. Aber im Protokoll ist vorgesehen, dass die erhoben werden, bis die Bildgebung endet. Es gibt zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes 40 Prozent der Patienten, die keinen Progress haben. Um diesen Teil der Population geht es mir. Die werden weiter behandelt, beobachtet bis zum Progress. Für diese Patienten hätte man diese Endpunkte weiter auswerten können oder in die Gesamtauswertung einfließen lassen können. Das sind zusätzliche Informationen, die in die Gesamtauswertung zu diesen Endpunkten sinnvollerweise eingeflossen wären.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Braun.

**Herr Dr. Braun (Ipsen):** Ich gebe Ihnen völlig recht, das hätte man machen können. Ich möchte darauf zurückkommen: Das Design dieser Studie war konzipiert als „Trial in Trial“. Der erste Teil war PFS-bezogen, vollständige Untersuchung und all diese Aspekte. Ich glaube, Sie haben das richtige Wort dazu genannt: Es sind zusätzliche Populationen, die man hätte erheben können. Das war in der Analyse so nicht geplant. Deshalb wurde es auch nicht gemacht.

Der zweite Teil der Studie war eine Überlebensstudie. Darauf wurde sehr fokussiert analysiert. - Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Braun. – Frau Wieseler, ich glaube, man muss das einfach so stehen lassen und der entsprechenden Bewertung zuführen. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eine Frage zu etwas, was Sie zu Anfang gesagt haben. Es geht darum, dass Sie Auswertungen zur Safety nachgereicht haben, in der die Progressereignisse herausgerechnet wurden. Aber gleichzeitig haben Sie darauf hingewiesen, dass es eigentlich eine korrekte Auswertung wäre, wenn man die gemeinsam anschaut, also Progressereignisse auch bei der Safety mit anschaut. Sie wollen diese Daten nicht herangezogen sehen. Korrigieren sie mich, wenn ich das falsch sehe. Meine Frage ist: Wir haben hier eine Situation, wo wir einen Überlebensvorteil haben, der nicht ganz gering ist, von einigen Monaten, und man möchte gerne wissen: Wird der mit irgendetwas erkaufte? Es ist bekannt, dass der Wirkstoff, den wir jetzt bewerten, Cabozantinib, bestimmte Safety-Risiken hat. Ich nenne ein paar: Hand-Fuß-Syndrom ist vielleicht das, was für die Patienten subjektiv am gravierendsten ist, Hypertonie ist ein weiteres. Wenn Sie jetzt eine Auswertung propagieren, die eine Mischung aus Safety-Endpunkten und Wirksamkeitsendpunkten ist – Progress ist zumindest Ihrer Ansicht nach, Sie haben ihn als primären Endpunkt gewählt, ein Wirksamkeitsendpunkt –, und das gegen einen Vorteil beim Overall Survival abwägen, halten Sie das für gerechtfertigt? Ich meine, Sie haben einen PFS-

Vorteil. Im Komparator-Arm unter Everolimus-Monotherapie sind mehr Progresse aufgetreten. Wie wollen Sie eine Abwägung bei dem machen, was Sie propagieren?

**Herr Dr. Braun (Ipsen):** Ich denke, das ist eine wichtige Frage. Nochmals zur Klärung, was wir darstellen: Wir stellen den Überlebensvorteil dar, und wir stellen die Gesamtheit sämtlicher unerwünschter Ereignisse dar, ohne wie auch immer geartete Beeinflussung, Meinung eines Investigators oder unserer Seite, ob dieses unerwünschte Ereignis nun durch Progress zustande kam oder durch die Medikamentenwirkung. Das heißt, wir stellen exakt das dar, was Sie sich wünschen, nämlich die Gesamtheit des Kaufpreises für den Überlebensvorteil. Das haben wir dargestellt. Es ist eine relativ harte Analyse. Jedes unerwünschte Ereignis wird absolut registriert, ohne die Einführung einer Meinung, einer Bewertung dieser Nebenwirkung, sondern wir nehmen sie als Totalität zur Kenntnis. Wir sagen: Das ist das, was der Patient als Kaufpreis in Kauf nehmen muss, um diesen Überlebensvorteil zu bekommen. Das halten wir für eine sehr ausgewogene, transparente Darstellung. Wir sehen es als schwierig an, gewisse Symptome von der Bewertung auszugrenzen, um das Profil günstiger darzustellen, als es tatsächlich ist. Das ist das, was wir vorgeschlagen hatten. Wenn Sie ein anderes Verständnis von dem haben, was wir gemacht haben, können wir das kurz diskutieren. Das ist das, was wir gemacht haben. Wir haben die Totalität der unerwünschten Ereignisse transparent dargestellt und nicht ausgeschlossen, wenn wir meinten, das eine oder andere unerwünschte Ereignis wäre progressionspezifisch.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, einverstanden damit?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Einverstanden nicht, aber mir ist schon klar, was Sie gemacht haben: dass Sie alle unerwünschten Ereignisse erfasst haben, egal ob Progress oder nicht. Meine Frage war eigentlich nur: Sehen Sie eine vernünftige Möglichkeit, mögliche Nachteile, wofür es deutliche Hinweise gibt, und Vorteile, die beim Overall Survival belegt sind, Ihrer Meinung nach auch beim PFS, gegeneinander abzuwägen, wenn ich auf der einen Seite für diese Abwägung – ich spreche nicht von der Erfassung an sich, sondern von dem, was man sich anschaut –, der Safety-Seite, eine Durchmischung habe? Das war eigentlich meine Frage. Sie haben gesagt: Sie erfassen das so, und Sie machen es so. Das nehme ich zur Kenntnis.

**Herr Dr. Braun (Ipsen):** Mir ist nicht ganz klar, was Sie unter Vermischung verstehen, weil wir die Nebenwirkungen, die unerwünschten Ereignisse, gesamt erfasst haben und darstellen und das PFS wie das OS als Nutzen, als Vorteil der Patienten sehen. Dem stellen wir die unerwünschten Ereignisse gegenüber. Ich glaube nicht, dass wir etwas vermischen. Aber vielleicht verstehe ich etwas nicht ganz klar. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Eine Ergänzung, Herr Koops.

**Herr Koops (Ipsen):** Frau Müller, die Richtung, in die Sie wollen, ist: Kaufen wir quasi ein bisschen Vorteil bei dem Überleben mit sehr vielen schweren Nebenwirkungen? Wir haben in der Studie gezeigt, dass die Wirksamkeitsparameter deutlich vorteilhaft gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Wir konnten auch in der nachgereichten Stellungnahme vom 22. Februar noch einmal die verschiedenen Daten zur Lebensqualität zeigen, die bezeichnend sind, weil keine Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stattfindet. Der Punkt, den wir nicht verheimlichen können und nicht verheimlichen wollen: Multikinase-, Tyrosinkinase-Inhibitoren sind sehr wirksame Substanzen, und viele Patienten erleben Nebenwirkungen. Für uns ist – das klingt ein Stück weit komisch – ein Vorteil, dass die Anwender seit zehn Jahren diese wesentlichen Nebenwirkungen kennen, ob das das Hand-Fuß-Syndrom ist, ob das Diarrhöen sind und andere. Viele Patienten sind

heute, wenn sie in der Klinik eingestellt werden, schon auf mögliche Erkrankungen, die sie kennen, vorbereitet. Ganz entscheidend ist auch: Diese Nebenwirkungen sind reversibel. Man kann sie – zum Beispiel bei der Diarrhö – mit relativ einfachen Mitteln handhaben, mit – vielleicht klingt das ein bisschen blöd – Hausmitteln wie geschredderten Äpfeln, die man etwas braun werden lässt, schlimmstenfalls auch mit Loperamid 4 mg therapieren. Der ganz große Vorteil ist, dass alle Mediziner in Deutschland – Onkologen, Urologen –, die diese Substanzen in der Zweitlinientherapie einsetzen, den Umgang mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, ihren positiven Wirkungen und den kritischen Dingen, wirklich hervorragend handhaben können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Koops. – In der Agenda habe ich jetzt Herrn Müller.

**Herr Müller:** Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaft. Können Sie berichten, wie der aktuelle Stand der Leitlinienempfehlungen in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms ist?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz zum Wirkprinzip und der Vordiskussion, ob es überhaupt plausibel ist, dass TKIs diesen Unterschied machen. Da gab es eine lange Diskussion, die wir mit Ihnen schon bei Axitinib geführt haben. Da hatten wir die Erfahrung gemacht, dass zum ersten Mal Sorafenib als Zweitlinientherapie besser als Sunitinib war, was das progressionsfreie Überleben angeht. Ganz grundsätzlich finden wir die Ergebnisse also erst einmal plausibel, dass Cabozantinib, obwohl aus derselben Substanzklasse kommend, nach Vortherapie einen besseren Effekt haben kann, wenn es die bessere Substanz ist, ein besserer TKI.

Wir entwickeln gerade unsere Onkopedia neu, und wir setzen zurzeit gleich. Wir schreiben für diese Situation ein „oder“ hinein, also „Nivolumab oder Cabozantinib“. Die Gründe, warum wir das machen, sind zwei. Die direkten Vergleiche fehlen, beide sind wirksam, beide machen nach den jetzigen Daten einen Überlebensvorteil, und dann geht es ganz wesentlich nach den Nebenwirkungen. Patienten, die nach vorheriger TKI-Therapie wenig Nebenwirkungen hatten, würden eher auf Cabozantinib gesetzt, weil da gute Erfahrungen bestehen. Man hält sich dann Nivolumab in der Hinterhand. Patienten, die erheblich unter Nebenwirkungen gelitten haben, würden wir wahrscheinlich eher mit dem PD-1-Antikörper behandeln. Aber das ist wirklich subjektiv, nach Maßgabe des Arztes. Diese Maßgabe des Arztes – das müssen wir ganz kritisch sagen – ist ganz oft eine Entscheidung des Patienten selbst. Frau Müller hat es angedeutet, aber unsere Erfahrung ist nicht ganz so. Wir haben eher den Eindruck, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen für den Patienten die dominierenden sind, am Anfang mit Diarrhö, Appetitlosigkeit, manchmal abdominalen Schmerzen. Wenn ein massives Hand-Fuß-Syndrom da ist – ich weiß nicht, ob Sie es einmal gesehen haben, es ist so, als ob eine Frau einen heißen Topf angefasst hat und es nicht gemerkt hat, so sehen die Hände aus –, der nimmt dann lieber Nivolumab. Wer gut damit zurechtgekommen ist, der kommt gut mit Cabozantinib zurecht. Ich denke, es ist meistens eine Abstimmung der Patienten, wenn man ihnen die Nebenwirkungen darstellt. Für uns ist es ein „oder“, gleichgestellt

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Müller, ist Ihre Frage zu den Leitlinien beantwortet? – Okay. Gibt es weitere Fragen zu diesem Themenkreis? – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gerne auf die Diskussion zu den unerwünschten Ereignissen zurückkommen. Es ist – Frau Müller hat das schon ausgeführt – richtig, dass natürlich auch ein Tumorprogress ein unerwünschtes Ereignis ist und als solches erst einmal dokumentiert werden kann. Uns interessieren aber die Nebenwirkungen der Präparate, die in der Studie sind, damit wir die den positiven Effekten gegenüberstellen können. Das Nebenwirkungsprofil wird verschleiert, wenn wir jetzt ausschließlich auf

die unerwünschten Ereignisse schauen, die diese Progressereignisse enthalten. Sie haben die Analyse vorgelegt, wo die Progressereignisse herausgerechnet sind, und haben in Ihrer Stellungnahme sehr transparent gemacht, welche Ereignisse Sie da herausgerechnet haben. Das heißt, man kann auch beurteilen, ob das eine sinnvolle, neue Analyse ist oder Sie da etwas weniger Sinnvolles gemacht haben. Aus meiner Sicht sieht das sinnvoll aus. Sie haben Metastasenereignisse herausgerechnet, Sie haben Nierenzellkarzinom selbst herausgerechnet und im Wesentlichen Tumorschmerzen. Damit haben wir bei den verbleibenden Ereignissen – da mögen immer noch einzelne Progressereignisse dabei sein – ein Bild, das sehr viel näher an den Nebenwirkungen der Präparate dran ist als bei dem Blick auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse. Deshalb würden wir diese Auswertung nach wie vor für die bessere halten. Dass das Ganze relevant ist, sehen wir auch daran, dass diese Auswertung andere Ergebnisse ergibt als der Blick auf die Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Will jemand von Ipsen dazu etwas sagen? – Herr Braun.

**Herr Dr. Braun (Ipsen):** Ich stimme Ihnen zu, dass man diese Analyse sehr wohl durchführen kann. Ich denke, es bleibt eine argumentative Auseinandersetzung, was man für relevanter hält. Es tritt einfach eine Unschärfe ein. Ich gebe Ihnen recht, wenn ich eine Metastase herausrechne, die zum Beispiel im Knochen aufgetreten ist. Ich kann allerdings nicht überprüfen: Ist es ein Trauma, ein Schmerz, ein Symptom aufgrund von Osteoporose? Das tue ich in dieser Analyse nicht. Ich führe also eine Unschärfe hinein. Deshalb haben wir uns eigentlich dagegen entschieden. Die Patienten werden in ihrer Erkrankung mit einem Medikament behandelt. Die Erkrankung hat bestimmte Charakteristika. Das Gesamtbild ist, denke ich, letztendlich für den Arzt entscheidend, diese Therapie durchzuführen und eine Nutzen-Risiko-Analyse vorzunehmen. Das ist immer ein Gesamtbild. Ich verstehe, warum Sie das herausrechnen wollen: um einen klareren Blick zu bekommen, was die Eigenschaft der Substanz an sich ist. Aber das Gesamtbild des Patienten wird dadurch zumindest aus unserer Sicht – deshalb haben wir uns gegen diese Analyse entschieden – etwas verzerrt. Das ist einfach unser Plädoyer als Mediziner und auch in der Gesamtsicht auf die Patienten. Deswegen haben wir es so durchgeführt. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Gibt es aus dem Kreis weitere Fragen? Wollen Sie das Thema Kosten thematisieren?

**Herr Dr. Mayer:** Es ist jetzt ein anderer Themenkreis. Ich hätte eine Frage. Sie haben in der Stellungnahme auf die Kritik des IQWiG Bezug genommen, in der Kostendarstellung den Preismoratoriumsabschlag nicht zu berücksichtigen. Andererseits haben Sie in der IFA-Listung nicht den Erstattungsbetrag gelistet, sondern einen APU, der anders geartet ist. Ursache ist meines Erachtens Ihre Argumentation, dass es sich bei Cometriq und Cabometyx um unterschiedliche Wirkstoffe oder Wirkstoffsalze handelt. Da müssten Sie mich jetzt etwas aufklären. Sowohl im Orange Book bei der FDA als auch im EPAR der EMA wird unisono und auch in der Fachinformation der amerikanischen Version dieser Arzneimittel immer von Cabozantinib-S-malat, also Äpfelsäure, gesprochen. Es ist immer identisch. Nur in der deutschen Fachinformation wird für das jetzt hier relevante Arzneimittel eben von Cabozantinib-L-malat oder Cabozantinib-S-malat – das ist identisch, das macht keinen Unterschied – gesprochen. Sie haben Schilddrüsen-Ca, das Cometriq, Sie schreiben in der Fachinformation Cabozantinib 2S-Dipropio-irgendwas. Wenn man aber den kompletten chemischen Namen analysiert, taucht auch bei Cabozantinib-S-malat im EPAR und überall diese Silbe auf. Mir ist nicht so ganz klar, wie Sie auf unterschiedliche Salze, auf unterschiedliche Wirkstoffe abstellen können, wenn es sich definitiv um identische chemische Namen, identische chemische Substanzen handelt. Selbst in Ihrer Publikation zur PK, Pharmakokinetik, der 180-mg-Kapseln und Tablettendosierung unterscheiden Sie nicht in der Kinetik zwischen unterschiedlichen Wirkstoffen, sondern es wird immer von einem Wirkstoff ausgegangen. Sie wollen

einfach eine Bioäquivalenz zwischen Kapsel und Tabletten nachweisen, die eben gescheitert ist, weil die Cmax nicht erreicht worden ist. Aber auch da wird, glaube ich, in der Publikation argumentiert, dass das möglicherweise an diesen Kapseln liegen kann. Man muss ja vier Kapseln gleichzeitig schlucken. Die intraindividuelle Bioverfügbarkeit der verschiedenen Kapselstärken ist möglicherweise so variabel, dass die vergleichende Bioverfügbarkeit zwischen Kapseln und Tablette einfach deswegen an Cmax gescheitert ist. Noch einmal meine Frage: Wie erklären Sie mir, dass es sich hier um unterschiedliche Wirkstoffe oder Salze handelt, wo doch eigentlich mit Ausnahme der deutschen Fachinformation alle verfügbare Literatur von dem identischen chemischen Wirkstoff spricht?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet für Ipsen? – Herr Menghé.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Ich beginne mit dem ersten Schritt. Ich nehme an, Sie reden von der Nguyen-Studie 2016, wo quasi dargelegt wurde, dass beide Substanzen nicht bioäquivalent sind, Cabozantinib-L-malat in der Darreichungsform Filmtablette und Cabozantinib[(2S)-2-Hydroxybutandioat], als Cometriq in der Darreichungsform Hartkapsel. Ich gehe davon aus, dass Sie genau das meinen. Wir sind in dem Punkt anderer Meinung: dass die nicht gegebene Bioverfügbarkeit tatsächlich dargelegt wurde. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt. In der Diskussion mit der Zulassungsbehörde, in diesem Fall der EMA, wurden ganz klar beide Substanzen als Cabozantinib-L-malat als ein neues Arzneimittel gesehen. Deswegen wurde hier quasi ein neues Verfahren eingeleitet, das heißt, wir haben eine Typ-II-Variation attestiert bekommen. Das ist der Grund, warum wir in der Tat der Meinung sind, dass für Cabozantinib-L-malat § 130a Satz 3 SGB V nicht greift.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Daran scheitert es wohl in der aktiven Kommunikation. Daher meine Frage. Die aktive Substanz von Cabozantinib-S-malat ist N-{4-[(6,7-Dimethoxy-4-chinolinyl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorphenyl)-1,1-cyclopropandicarboxamid, gefolgt von Hydroxybutandioat. Diese letzten Silben, „Hydroxybutandioat“, welches der chemische Name von Cabozantinib-S-malat ist, nehmen Sie her, um für das Arzneimittel Cometriq den chemischen Namen zu kreieren. Aber der ist – in der Kurzform – in „malat“ auch drin. Ich verstehe nicht, warum Sie auf zwei unterschiedliche chemische Salze schließen, wo doch der chemische Name völlig identisch ist. Sie haben sich praktisch nur eine andere Bezeichnung aus dem langen Namen herausgesucht. Aber beides ist das Äpfelsäuresalz. Deswegen verstehe ich es nicht. Die Bioverfügbarkeit ist nicht gezeigt worden, da haben Sie Recht. Die EMA hat deswegen daraus zwei Arzneimittel gemacht. Aber es ist immer noch der identische Wirkstoff. Das gibt es in der Welt der Arzneimittel häufiger, dass zwei unterschiedliche Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff existieren. Jetzt ist mir noch nicht hinreichend klar, was die Grundlage ist. Um noch einmal auszuholen: Sie sagen, es sind unterschiedliche Wirkstoffe. Dann würde möglicherweise der Erstattungsbetrag des ersten Arzneimittels nicht greifen, und dann müssten Sie eigentlich den Abschlag nach § 130a Satz 3 SGB V zahlen. Den wiederum nihilieren Sie gleichzeitig, weil Sie sagen, es sind unterschiedliche Salze. Mir ist immer noch nicht klar, wie Sie hier unterschiedliche Wirkstoffe kreieren können. Aber wahrscheinlich kommen wir nicht zu einer Lösung. Ich würde nur gerne wissen, wie Sie den chemisch identischen Namen unterschiedlich auslegen bzw. bezeichnen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Menghé.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Es geht nicht unbedingt um die unterschiedlichen Salze. Wir wissen, nach § 24b Absatz 2 AMG werden diese unterschiedlichen Salze vom Gesetzgeber selbst als quasi

identisch angesehen, es sei denn, es bestehen erhebliche Unterschiede in der Wirksamkeit bzw. dem Bedenklichkeitsprofil. Genau da liegt der größte Unterschied zwischen beiden Substanzen. Ich glaube, wahrscheinlich werden wir es nicht hinbekommen, diese Thematik an dieser Stelle ausführlich zu diskutieren. Aber Sie merken schon die unterschiedlichen Positionen in den Auffassungen. Selbstverständlich haben wir es intensiv geprüft und unsere Unterlagen selbstverständlich durchgecheckt. Wir sind zu dem Schluss gekommen, dass wir beide Substanzen nicht als gleich ansehen können, dadurch, dass Cabozantinib-L-malat eine unterschiedliche Erzeugnisform darstellt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, Herr Mayer, Sie bekommen in dieser Veranstaltung da keinen Konsens hin. – Herr Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Nur weil Sie Cabozantinib, das Salz der Äpfelsäure, einmal als „malat“ mit dem Trivialnamen und einmal in der IUPAC-Bezeichnung benennen, wird es nichts anderes, es bleibt das Salz der Äpfelsäure. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist folgender. Es ist tatsächlich eine interessante Frage. Das heißt, Sie führen für diese beiden Arzneimittel unterschiedliche Safety-Datenbanken bei der EMA, weil sie sich unterscheiden. Wo ist denn hier von der EMA etwas festgestellt worden? Dann wäre es ja die Feststellung einer New Active Substance. Das wäre die logische Folge. Wenn sich zwei aus meiner Sicht identische Wirkstoffe – nicht nur gleiche, sondern identische Wirkstoffe – irgendwie unterscheiden, müsste die EMA irgendetwas daraus machen. Das Mindeste wäre ein New-Active-Substance-Status, denn eine neue Substanz braucht den irgendwie. Weiter gäbe es eine getrennte Safety-Datenbank. Das heißt, der ganze EPAR dürfte nie, was die Safety angeht, Bezug nehmen auf Ihr anderes Äpfelsäuresalz, weil es etwas anderes ist, was sich signifikant unterscheidet, also nicht nur in der Bioverfügbarkeit, sondern in Wirksamkeit und Schaden. Entweder geht hier etwas massiv durcheinander, oder es stimmt einfach die Aussage nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Menghé, wollen Sie etwas dazu sagen, Safety-Datenbanken, EMA?

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Das ist genau die Diskussion, Herr Ermisch. Offensichtlich werden wir in diesem Kreis schwer zu einem Konsens kommen. Wir behaupten das nicht. Wir akzeptieren – darüber gibt es überhaupt nichts zu diskutieren – § 24b Absatz 2 AMG. Der zweite Halbsatz ist überhaupt kein Thema. Aber dass wir hier zwei unterschiedliche Erzeugnisformen haben, die ein anderes Wirksamkeits- und Safety-Profil aufweisen, da sind wir definitiv der Meinung, hier greift das. Aufgrund dessen können wir nicht irgendwie unter § 130a Absatz 3a SGB V fallen. Diese Diskussion führen wir sowieso bereits mit dem GKV-Spitzenverband. Ich bin sehr gespannt auf die Fortsetzung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, den Streit werden wir heute nicht klären, Herr Mayer. Die Frage von Herrn Ermisch war: Werden zwei unterschiedliche Safety-Datenbanken bei der EMA geführt? – Herr Menghé.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Wir haben immer gesagt: eine Datenbank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dann habe ich es überhört. Okay. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Eine kleine Nachfrage zu diesem Thema, auch wenn wir es schon relativ erschöpfend diskutiert haben. Sie gehen also davon aus, dass es sich um unterschiedliche Salze handelt. Ist das richtig? Einfach nur Ja oder Nein. Unterschiedliche Salze oder nicht?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Menghé.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Nein.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Nein, okay. – Sie gehen aber davon aus, dass sie sich unterscheiden. Könnten Sie uns vielleicht freundlicherweise im Nachgang – ich weiß nicht, ob das jetzt auf die Schnelle geht -- für beide den vollständigen chemischen Namen liefern, dann könnten wir es ganz einfach verifizieren oder auch nicht? Das wäre schön.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Sehr gerne, das tun wir.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Danke schön.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Dabei ist klar zu sagen, dass nur mit der Formel, so wie der Kollege sie eben vorgetragen hat, man das Gesamtbild nicht erfassen können. Wenn Sie wollen, werden wir weitere Unterlagen einreichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also, der Nachtrag kommt, Herr Menghé hat es zugesagt. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Zwei kleine Anmerkungen. Es scheint einfach an der Darreichungsform zu liegen. Wir sind uns dann einig, dass die Kapsel anscheinend anders freisetzt als die Tablette. Sie haben für das erste Arzneimittel eine umfangreiche Multiple-Dose-Kinetik gemacht. Für dieses neue Arzneimittel sind Sie relativ sparsam mit einer Single-Dose-Kinetik geblieben und haben da einfach wenig gemacht. Das heißt, möglicherweise liegt es einfach an dem Umfang der unterschiedlichen Kinetikdaten, die Sie für die Bioäquivalenz und für das Primärprodukt gemacht haben. Möglicherweise würde, wenn Sie das neu machen würden, am Ende eine Bioäquivalenz herauskommen. So kann es theoretisch sein. Auch ich bin Pharmakologe.

Noch einmal für mich aus Interesse. Wie kann es, wenn es in der Safety so unterschiedlich ist, sein, dass Sie in der Fachinformation zu Cabometyx stehen haben, die Kapseln und die Tabletten „sollten nicht“ – nicht „dürfen nicht“ – ausgetauscht werden, und wenn sie ausgetauscht werden, dürfe die Dosis der Tabletten 60 mg nicht übersteigen? Das ist für mich ein Widerspruch: Denn wenn es ein unterschiedlicher Wirkstoff ist, weil er anders bioverfügbar ist, dann darf man gar nicht austauschen. Aber hier steht, man kann die austauschen. Man soll sie zwar nicht, aber man kann sie austauschen, und wenn man es macht, wird sogar eine Dosierungsempfehlung gegeben. Das ist für mich widersprüchlich. Die Daten für Cabometyx sind in einer anderen Studie erhoben worden, eben Nierenzell-Ca, als die Daten für Cometriq: bei Schilddrüsen-Ca. Für mich ist unklar, wie ein Schilddrüsenpatient, der auf Kapseln eingestellt wird, problemlos auf eine Tablette eingestellt werden kann, welche bei Niere geprüft worden ist. Das kann doch nur dann möglich sein, wenn die Wirkstoffe gleich sind. Ansonsten würde ich praktisch Daten von einer Krankheitentität auf die Daten einer anderen Krankheitentität übertragen können. Das, glaube ich, wäre ein Novum.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Antwort, Herr Braun.

**Herr Dr. Braun (Ipsen):** Wenn man die Diskussion vonseiten der Bioverfügbarkeit aufzieht, wird klar, dass diese beiden Formulierungen nicht identisch sind, also die Tablette und die Kapsel sind nicht identisch. Die Übersetzung aus dem Englischen mit dem „sollten“, „should“, führt oftmals zu Verwirrungen, da gebe ich Ihnen absolut recht. Ich denke, das liegt hier vor. Es existieren hier keine Daten von

Patienten zu Umstellungen. Es wäre klarer und wünschenswerter gewesen, hätte man ein klares, striktes Nein hineingeschrieben. Sie wissen, die Engländer tun das sehr ungern. Vorzugsweise wäre es das gewesen. Ich denke, es ist eine Übersetzungsdiskussion, die wir hier führen. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer, gerne noch eine Zusatzfrage. Für mich ist die Frage: Wir bekommen hier keine definitive konsensuale Einigung.

**Herr Dr. Mayer:** Einen Konsens will ich gar nicht. Ich glaube, es ist hier relativ eindeutig. Mich wundert nur, wenn Sie sagen, es liegt am „should“. Das wäre ganz einfach nachzuvollziehen. Dann würde der Nachsatz, wenn sie denn austauscht werden – dann werden Dosierungsempfehlungen gegeben –, überflüssig. Das heißt, man hat schon eine Konsequenz daraus gezogen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Menghé.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** Herr Vöcking, ich bin Ihrer Meinung, dass die Diskussion in diesem Kreis dazu tatsächlich ad infinitum geführt werden könnte. Wir wünschen uns, an dieser Stelle Transparenz zu bekommen. Deswegen suchen wir das Gespräch zum GKV-Spitzenverband. Ich würde diese Diskussion, wenn die Kollegen einverstanden sind, sehr gerne weiterführen, unsere Wunschvorstellung ist, im Sinne des Patienten und selbstverständlich des Systems hier einen Konsens zu finden. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, wir sollten das Thema abschließen. Herr Rasch, wollen Sie sich dazu äußern?

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Eine kurze Anmerkung. Nach unserer Auffassung handelt es sich hier um eine eigenständige Zulassung, ein eigenständiges Arzneimittel. Es gibt hier offensichtlich aus eigenen Interessen eine eigenständige Auffassung des Spitzenverbandes, die gegenteilig zu der des pU ist. Ich würde es begrüßen, wenn man die Überlegungen zur Geltung des erweiterten Preismoratoriums nicht in die Nutzenbewertung hineintragen würde. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, nehme ich so einmal zur Kenntnis. – Herr Bartmann.

**Herr Dr. Bartmann:** Ich möchte zurückkommen auf die zugrundeliegenden Studien, die zur Bewertung eingereicht wurden. Wir haben über die Safety-Aspekte, die unerwünschten Ereignisse gesprochen. Da wollte ich noch einmal nachfragen, wie das mit den nachfolgenden Therapien nach Progression aussah. Können Sie dazu noch etwas sagen, auch dazu, ob in den Vergleichsarmen zum Beispiel Nivolumab eingesetzt worden ist? Ich hätte dann noch eine andere Frage. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Scheffold.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Zu den zwei letzten Datenschnittpunkten, das heißt, sowohl dem 31. Dezember als auch dem 2. Oktober, an denen das Überleben festgestellt wurde, liegen Post-Progressions-Therapie-Daten vor. Die müssten den Kollegen hier intern auch vorliegen, vom letzten Datenschnitt allerdings nicht. Hinsichtlich der Nivolumab-Therapie oder Checkpoint-Inhibitor-Therapie ist es zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Man muss aber sagen, dass hinsichtlich der absoluten Anzahl von Post-Progressions-Therapien der Vergleichsarm bevorzugt wird, und zwar in beiden Datenschnittpunkten. Das heißt, es sind Post-Progressions-Therapien bei Patienten im Vergleichsarm häufiger appliziert worden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bartmann, war das zufriedenstellend?

**Herr Dr. Bartmann:** Ich hoffe, dass ich es, gerade die letzte Aussage, verstanden habe. Könnten Sie es wiederholen, und könnte auch Herr Wörmann noch etwas dazu sagen?

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Es wurden insgesamt mehr Therapien an Patienten verabreicht, die im Vergleichsarm waren, als an die, die im Cabozantinib-Arm waren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Bartmann.

**Herr Dr. Bartmann:** Es war aber so, dass dann in den einzelnen Armen, Checkpoint-Inhibitor oder Nivolumab, das Verhältnis übereinstimmte? Habe ich Sie da richtig verstanden?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Scheffold, noch einmal.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Ja, das stimmt. Das Verhältnis war ausgeglichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Wörmann, könnten Sie das vielleicht noch etwas klarer formulieren?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, leider nicht. Wir haben es in unserer Stellungnahme auch angemerkt. Wir halten diese Daten aber für essenziell. Wir hatten eher die Sorge, dass dadurch, dass die Daten nicht transparent waren, möglicherweise eine Ungleichgewichtigkeit zugunsten zum Beispiel von Nivolumab im Verum-Arm vorhanden ist. Wenn es jetzt umgekehrt sein sollte, dann würde es bedeuten, dass der Überlebensvorteil von Cabozantinib vielleicht sogar unterschätzt wird, aber das müsste man sehen. Das heißt, die Daten halte ich für wichtig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Bartmann, die nächste Frage?

**Herr Dr. Bartmann:** Meine Frage richtet sich direkt an Professor Wörmann. Es geht um den histologischen Typ. So wie ich das verstanden habe, ist das Präparat auch für nicht klarzellige Nierenzellkarzinome zugelassen. Dies ist aber bei dieser Histologie nicht untersucht worden. Können Sie das bestätigen? Würde das aus klinischer Sicht eine mögliche Bedeutsamkeit haben? Wäre aus therapeutischer Sicht ein nicht klarzelliges Nierenkarzinom für die Therapie gegebenenfalls anders zu behandeln oder zu bewerten? – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist die mit Abstand häufigste histologische Entität. Seit wir die Kinase-Inhibitoren haben, ist die große Diskussion – schon seit zehn Jahren – ungeklärt, wie wir das nicht klarzellige behandeln sollten. Der Grund dafür ist, das nicht klarzellige Nierenzellkarzinom ist eine inhomogene Gruppe, biologisch und auch histologisch, wo jetzt mit neuen Klassifikationen weitere Untergruppen gebildet werden. Ich weiß nicht, ob das Nächste ins Protokoll hinein darf: Wir freuen uns, dass die gesamte Entität hier drin ist, weil wir damit die Chance haben, die Patienten damit zu behandeln, weil für das nicht klarzellige Nierenzellkarzinom keine eigenen Medikamente existieren. Auf diese Weise haben wir eine Behandlungsoption. Aber ganz sinnvoll wären eigene Studien.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Wörmann, was Sie sagen, kommt immer ins Protokoll. – Herr Braun.

**Herr Dr. Braun (Ipsen):** Ich denke, wir freuen uns, Ihnen mitteilen zu können, dass wir Studien unterstützen, die diese Fragestellungen explizit adressieren. Diese Studien laufen. Es sind erste präliminare Ergebnisse dazu da. Das sind Investigator Initiated oder Sponsored Studies, und die zeigen Wirksamkeit. Mehr möchte ich an dieser Stelle nicht sagen. Das sind noch laufende Studien. Eine abschließende Beurteilung kann da nicht gegeben werden. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Was heißt „unterstützen“? Sind die Studien von Ihnen initiiert, oder wie sieht das aus?

**Herr Dr. Braun (Ipsen):** Nein. Wie ich sagte, es sind Studien, die von Ärzten initiiert wurden, die durch die Firma unterstützt werden: durch die Zurverfügungstellung des Medikaments.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich schaue in die Runde: Gibt es noch weitere Fragen? Meine Anregung wäre, dass wir irgendwann zu einem Ende der Anhörung kommen. – Herr Müller.

**Herr Müller:** Ja. Aber ich muss noch einmal fragen. Sind die Daten zu der Post-Progressions-Therapie, die Sie jetzt hier mündlich eingebracht haben, irgendwo im Dossier, oder reichen Sie die jetzt noch nach? Wenn es eine wichtige Information ist, wäre es wichtig, dass wir die schriftlich bekommen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Scheffold.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Wir haben die Daten. Wir können sie gerne bereitstellen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wie schnell? As soon as possible. – Herr Menghé.

**Herr Menghé à Menghé (Ipsen):** As soon as possible. Die Daten liegen vor, wir reichen sie nach.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Ich habe noch eine Frage zur Vortherapie der eingeschlossenen Patientenpopulation. Gehörte Tivozanib als Teil der Vortherapie dazu, waren Patienten mit Tivozanib vorbehandelt, und wenn ja, wäre für uns noch wichtig zu wissen, ob das in beiden Armen ausgeglichen war.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Scheffold, Sie antworten?

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Es wäre erlaubt gewesen. Ich kann Ihnen aber hier jetzt nicht bestätigen, wie viele Patienten die Behandlung erhalten haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Dazu haben Sie keine Daten, das habe ich so jetzt richtig verstanden?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Scheffold.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Wir können das auf jeden Fall nachprüfen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Noch eine Frage?

**Frau Ossevorth:** Genau, eine Frage noch. Patienten, die alleinig mit Bevacizumab vorbehandelt waren, waren nicht in die Studie eingeschlossen. Können Sie sagen, warum?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Scheffold.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Weil das Einschlusskriterium der Studie die Vorbehandlung mit einem VEGF-Rezeptor-TKI war. Das wäre hier nicht erfolgt gewesen, wenn das nur alleinig Bevacizumab gewesen wäre. Hätte der Patient aber auch einen Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten, dann wäre natürlich das Einschlusskriterium erfüllt gewesen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Das Anwendungsgebiet ist aber darauf nicht eingeschränkt, auf TKI-Vorbehandelte, VEGF?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Scheffold.

**Herr Dr. Scheffold (Ipsen):** Es gibt unterschiedliche Zulassungslabels. In den USA ist die Vorbehandlung mit einer „anti-angiogenic“ Substanz vorgeschrieben. Ich glaube, in Europa ist es das nach einem Tyrosinkinase-Inhibitor. Es sind die Zulassungsbehörden, die anders entschieden haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Keine weiteren Fragen. Dann halte ich fest: Sie haben erstens zugesagt, die Namen noch einmal zu nennen, dann die Daten nachzureichen, as soon as possible. Das habe ich so für mich festgehalten. Dann können wir zum Schluss der Anhörung kommen.

Ich schaue in den Kreis. Üblich ist, dass der pU das Schlusswort erhält. Herr Koops, ich nehme an, Sie wollen noch ein paar Worte sagen. Meine Bitte wäre, nicht die Einleitung zu wiederholen, sondern es jetzt relativ komprimiert zu machen. Wenn Sie wollen, hätten Sie jetzt das Wort.

**Herr Koops (Ipsen):** Für die Wiederholung der Einleitung verweise ich freundlich auf das Wortprotokoll. Da steht es.

Ich bedanke mich ganz herzlich für die intensive Diskussion, für die sehr tiefgehende Diskussion. Ich hoffe, es ist uns gelungen, zu zeigen, dass wir davon überzeugt sind, dass mit Cabozantinib-L-malat wirklich eine sehr interessante Substanz zur Verfügung steht für diesen Bedarf, den die Patienten in der Zweitlinientherapiebehandlung des Nierenzellkarzinoms haben, das Ganze mit einer Lebensqualität, die sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als gleichwertig herausgestellt hat, und, ja, mit Nebenwirkungen, auch mit komplizierten Nebenwirkungen, die aber behandelbar, reversibel sind. Wir stellen Materialien dafür bereit, dass Kunden damit umgehen können. Aber ich kann Ihnen auch sagen, dass die meisten Kliniken heutzutage eigene Programme haben, die genau dieses wichtige Thema der Nebenwirkungen adressieren. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Koops. – Ich kann damit die Anhörung schließen. Ich bedanke mich, dass Sie teilgenommen haben. Ich danke für die Antworten, die Sie gegeben haben. Ich kann Ihnen zusagen, das wird alles in die abschließende Bewertung einfließen. Schön, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg, vor allem: Bleiben Sie gesund!

Schluss der Anhörung: 11.18 Uhr