

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Cabozantinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 19. Februar 2018
von 10.00 Uhr bis 10.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Kucka
Herr Dr. Staudigl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Brecht
Herr Dr. Engelbrecht

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

Herr Dr. Eitel
Frau Dr. Heßler
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Wilke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Sahakyan
Herr Weissflog

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Roigas

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes 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): So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu unserer regelmäßigen Anhörungs-session, die uns montags irgendwie fehlt, wenn sie nicht stattfindet. Wir beginnen heute mit Cabozantinib, Neubewertung nach Fristablauf. Ihnen allen ist bekannt die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Januar 2018. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellungnahmen abgegeben zum einen Ipsen Pharma GmbH, die DGHO und die DGU, dann Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Eisai, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Ich muss fürs Protokoll wieder die Anwesenheit feststellen. Es müssten da sein für Ipsen Herr Dr. Eitel, Frau Dr. Heßler, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Wilke, für Bristol Frau Kucka und Herr Dr. Staudigl, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Roigas, für Eisai Frau Brecht und Herr Dr. Engelbrecht, für MSD Frau Dr. Sahakyan und Herr Weissflog sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa. – Dann haben wir Sie alle erfasst.

Zum Ablauf üblicher Hinweis: Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen, entsendendes Unternehmen oder Gesellschaft nennen. Wir müssen uns heute insbesondere über die Frage unterhalten, wie das Auftreten der schweren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verlängerung des Gesamtüberlebens gewertet wird, insbesondere vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit weiterer wirksamer Arzneimittel; das ist ja hier der eigentliche Spannungspunkt in der Bewertung. In diesem Zusammenhang sollten wir uns auch unterhalten über den Schwellenwert und die Relevanz der Fragebögen FKSI-DRS und FKSI-15, wie insbesondere die Einstufung und die eben daraus resultierende Relevanz dieser Fragebögen gesehen wird.

Ich würde aber zunächst gerne dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen; dann würden wir das übliche Frage-und-Antwortspiel anschließen. – Wer macht das? – Herr Dr. Eitel bitte.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank. – Gestatten Sie mir zunächst eine kurze Anmerkung zum Protokoll. Ich bin gerne bereit, die Einleitung als Ausdruck im Anschluss zur Verfügung zu stellen. Das ist dann vielleicht für das Protokollieren ein bisschen einfacher.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken, vielen Dank für die einleitenden Worte. Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir bedanken uns für die Einladung und die Möglichkeit, näher auf Cabometyx in der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF einzugehen und über den patientenrelevanten Zusatznutzen von Cabometyx zu sprechen. Der Beschluss nach der letzten Nutzenbewertung war befristet und Ipsen wurde aufgefordert, bis zum 15. Oktober 2017 erneut ein Dossier einzureichen. Dieser Aufforderung sind wir gefolgt und haben die geforderten Daten des finalen Datenschnitts der METEOR-Studie eingereicht.

Bevor ich fortfahre, möchte ich gerne meine Kollegin und Kollegen vorstellen. Herr Dr. Carsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik, Frau Dr. Sybill Heßler aus unserer medizinischen Abteilung und Herr Dr. Alexander Wilke, Direktor Market Access für versorgungsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel, ich bin Manager Market Access und für das onkologische Portfolio bei Ipsen zuständig.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir werden heute nach einem kurzen Überblick über die Indikation Nierenzellkarzinom zunächst begründen, warum wir die Substanz Cabozantinib als wertvolle

Innovation und als wichtigen Bestandteil der möglichen Therapieoptionen in der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren sehen, dann möchte ich kurz auf die Studie METEOR als Grundlage unseres Nutzendossiers eingehen und schließlich einige Eckpunkte des Dossiers bzw. der Nutzenbewertung des IQWiG hervorheben.

Nierenkrebs ist eine relativ seltene maligne Erkrankung, die 2,4 Prozent aller Krebsarten ausmacht. Das Nierenzellkarzinom ist mit 90 Prozent die häufigste Form der Nierentumore. Im Allgemeinen ist das Nierenzellkarzinom lange Zeit asymptomatisch, was eine Diagnosestellung im Frühstadium schwierig macht. Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom ist mit einer schlechten Prognose verbunden, und das mediane Überleben liegt zwischen fünf Monaten in der Hochrisiko-MSKCC-Gruppe und 22 Monate bei günstigem Risikoprofil. In anderen Worten ausgedrückt, versterben knapp die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom binnen eines Jahres.

Gezielte VEGFR-Inhibitoren sowie mTOR-Inhibitoren und seit kurzem PD-1-Checkpoint-Inhibitoren sind wichtige Neuerungen bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in den letzten zehn Jahren. Mit Ausnahme von Cabozantinib konnte keines der zugelassenen Arzneimittel in der Monotherapie im Indikationsgebiet bislang eine signifikante Verbesserung gegenüber den drei in der Klinik relevanten Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates zeigen.

Trotz der Verfügbarkeit von mehreren Behandlungsmöglichkeiten bleibt das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom unheilbar, und die Patienten durchlaufen meist mehrere Behandlungslinien, da die Patienten üblicherweise Resistenzen gegen die gängigen Behandlungsmethoden ausbilden. Es besteht somit ein klarer Bedarf an neuen Behandlungsansätzen, die auf andere Signalwege zielen, um so die oft auftretenden Resistenzen des Tumors gegen die VEGFR-Hemmung zu umgehen und damit die Progression der Krankheit wirksam zu verzögern.

Cabozantinib blockiert spezifische Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum und Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Cabozantinib ist die einzige zugelassene Substanz beim Nierenzellkarzinom, die neben den VEGFR-1, 2- und 3-Rezeptoren ebenfalls die MET- und AXL-Rezeptoren hemmt, weshalb wir hier von einem Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor sprechen. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und Überwindung von vorhandenen Resistenzen maßgeblich und könnte die überlegene Wirksamkeit in den drei klinisch relevanten Endpunkten erklären.

Dieser einmalige Wirkmechanismus und die überzeugenden klinischen Daten haben dazu geführt, dass unmittelbar nach der EMA-Zulassung mehrere Leitlinien auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene aktualisiert wurden und nun als Empfehlungen für die Zweitlinien-Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom Cabozantinib und Nivolumab angeben.

Für die Nutzenbewertung liegt die Zulassungsstudie von Cabozantinib zugrunde. Die METEOR-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit einer Population von insgesamt 658 Patienten. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, einer der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien, bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom untersucht. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Ansprechrates und Sicherheit. Die METEOR-Studie wurde vom IQWiG als relevant eingestuft und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Dossier wurden Ergebnisse zu allen Endpunktdimensionen – Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit – dargestellt.

Betrachtet man den Endpunkt Gesamtmortalität, so zeigt sich eine mediane Überlebensdauer im Cabozantinib-Arm von 21,4 Monaten, die damit signifikant über der im Everolimus-Arm mit 17,1 Monaten lag. Cabozantinib zeigte gegenüber Everolimus eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 30 Prozent. Für diesen zentralen Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Hazard Ratio mit einem absoluten Überlebensvorteil von 4,3 Monaten und konsistenten Ergebnissen in allen drei Datenschnitten, sodass sich hier ein erheblicher patientenrelevanter Zusatznutzen ableiten lässt.

In der Morbidität zeigen sich im FKSI-DRS signifikante und relevante Vorteile zugunsten von Cabozantinib. Die Lebensqualität wurde anhand des FKSI-15 und FKSI-19 erhoben, die zusätzlich zum FKSI-DRS Fragen explizit zur Lebensqualität enthalten. Dort zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss gefordert, haben wir die Auswertungen des 3. Datenschnitts für den FKSI-15 vorgelegt.

In den Sicherheitsendpunkten zeigten sich Nachteile in den UEs mit Grad ≥ 3 , Vorteile in den SUEs und Abbrüchen wegen UE sowie Vor- und Nachteile in einzelnen unerwünschten Ereignissen.

Zusammenfassend in der Gesamtschau kann man hinsichtlich des patientenrelevanten Zusatznutzens von Cabozantinib festhalten, dass der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben über alle Subgruppen hinweg konsistent war. Cabozantinib ist die einzige Substanz in der Monotherapie, die in der Zweitlinie sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben signifikant verlängert. Die Nebenwirkungen von Cabozantinib, die erwartungsgemäß dem typischen Nebenwirkungsprofil von Tyrosinkinase-Inhibitoren entsprechen, waren mit Dosisreduktion und weiteren gängigen Maßnahmen sehr gut behandelbar. Im zentralen Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein signifikanter Vorteil bei vergleichbarer Sicherheit und stabiler Lebensqualität. Deshalb sehen wir in dieser Substanz die beste therapeutische Alternative für die betroffenen Patienten.

Insgesamt ergibt sich damit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus. – Vielen Dank für die Gelegenheit, Ihnen einen kurzen Überblick über das Krankheitsbild und über die Bedeutung von Cabozantinib für Patienten mit Nierenzellkarzinom geben zu dürfen. Wir freuen uns auf die anschließende Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Eitel. – Ich hätte eine erste Frage an die beiden Kliniker, also an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Roigas. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, das, was wir hier auch gerade gehört haben, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus sei. Das zeigt sich in der Rate der erforderlichen Dosisreduktionen. Sie weisen darauf hin, dass die Nebenwirkungen engmaschige Überwachung, gegebenenfalls auch Dosisreduktion bzw. angemessene Therapie erfordern und sagen, die Nebenwirkungen seien Substanzklasseneffekte. Dann kommt die entscheidende Aussage, die ich gern ein bisschen spezifiziert hätte. Sie sagen dann nämlich, dass es erfreulicherweise beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine Vielzahl wirksamer Arzneimittel gebe für Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie, weshalb Cabozantinib eines der Medikamente der ersten Wahl sei – das ist ja schön gesagt –; aber wie kann man das spezifizieren, wie sehen Sie wirklich das Verhältnis der Nebenwirkungen hier, die als Substanzklasseneffekte einzustufen sind? Sind die so wie auch bei den anderen Wirkstoffen in dieser Klasse? Oder gibt es hier signifikante Unterschiede? – Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann fange ich an, anschließend kann Herr Roigas fortsetzen. – Wir sehen in dieser jetzigen Evidenzlage drei Präparate, die wir als Differentialtherapie betrachten nach

Vorbehandlung, unter anderem mit VEGF-Medikamenten. Das erste ist Nivolumab – da haben Sie einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt –, gut verträglich, aber völlig andere Substanzklasse, das Zweite ist Cabozantinib – haben wir auch an die zweite Stelle gesetzt – und an dritter Stelle haben wir Lenvatinib plus Everolimus gesetzt. Sie hatten für Lenvatinib und Everolimus einen geringen Zusatznutzen zuerkannt. Wir haben damit ein bisschen Probleme, weil da nur eine Phase-II-Studie mit relativ dünnen Daten war und eine noch bestätigende Studie aussteht. Da haben wir Cabozantinib dazwischen gesetzt. Was für uns für Cabozantinib spricht, ist, dass es eine verlängerte Überlebenszeit macht, in einer Studie mit von einer Patientenzahl angemessenen Patienten, so wie es aussieht. Die Nebenwirkungen – schwere Diarrhoe – waren 15 Prozent Grad 3 und 4 und Fatigue knapp 10 Prozent, das sind typische Substanzklasseneffekte, die wir bei allen Tyrosinkinase-Inhibitoren und Multikinase-Inhibitoren in dieser Substanzklasse sehen. Wir haben gerade das Verfahren laufen zu Tivozanib, da geht es ein bisschen höher, dafür liegt es für andere ein bisschen niedriger. Das Problem ist für uns nicht mehr, dass wir dabei überrascht sind, es ist diese Hypertonien, weil es eben gefäßaktive Substanzen gibt, sind erwartet, die Patienten sind regelhaft ja in der Vorphase schon mit ähnlichen Substanzen behandelt, das kommt überhaupt nicht überraschend, der Patient kommt in der Regel schon mit Antihypertensiva an und auch die Fatigue ist für ihn gut einstellbar.

Was für uns leise relevant ist: Wir haben durchaus den Eindruck, dass Patienten, die in der Erstlinie sehr gut auf die TKIs ansprechen, zum Beispiel zwei Jahre progressionsfreies Überleben haben, auch von einer erneuten TKI-Therapie wieder profitieren und wir dann die Immuntherapie nach hinten stellen können; während die, die ganz wenig ansprechen, eher nicht profitieren, wo wir dann wechseln sollten. Deswegen haben wir jetzt unsere Empfehlung mit einem „Oder“ verknüpft, wir sagen nicht, jeder muss mit Nivolumab anfangen, und darüber Cabozantinib, man kann auch durchaus mit Cabozantinib anfangen, gerade wenn Nebenwirkungen von den Patienten überhaupt nicht als belastend erlebt wurden oder gar nicht aufgetreten waren. – Das ist zurzeit unser Algorithmus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Roigas.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Herr Wörmann, da fällt es mir fast schon schwer, das noch substanziell zu ergänzen. Letzten Endes hat Herr Wörmann die wesentlichen Punkte zusammengefasst. Ich denke auch, dass die onkologischen Ergebnisse der METEOR-Studie ziemlich gut sind. Sie sind deutlich besser als die von Lenvatinib/Everolimus, weil es eben halt einen Evidenzunterschied auch gibt. Aus meiner wirklich klinischen Erfahrung kann ich nur bestätigen, dass die Patienten, die ja in aller Regel eine Tyrosinkinase-Inhibition in der Erstlinie haben, auch gut mit dem Nebenwirkungsmanagement in der Zweitlinie unter Cabozantinib zurechtkommen; das hatten Sie schon angedeutet. Das ist also letztlich auch aus diesem Grunde, glaube ich, relativ im Patientengespräch einfach, den Patienten die Therapie mit Cabozantinib zu vermitteln. Das trifft ja nicht alle Patienten, es trifft in aller Regel – auch das hat Herr Wörmann schon gesagt – die Patienten, die gut auf ein Firstline-TKI ansprechen. Ich glaube, mit diesen Daten im Hintergrund und auch diesem Management von Nebenwirkungen, was man gut steuern kann, hat das Präparat schon einen hohen Stellenwert in der Zweitlinie. Das macht die anderen jetzt nicht schlechter, und die Wahl ist eben durch den Arzt mit dem Patienten zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Wieseler, Frau Müller, Frau Teupen.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Gleich eine Rückfrage zu Ihrem Statement! Sie sagen, wir sehen ja in den Studiendaten ganz ausgeprägte Raten an durchaus auch schweren unerwünschten Ereignissen. Wenn ich Ihr Statement jetzt richtig verstanden habe, sehen Sie das auch in der Praxis. Sie sagen, es

ist gut zu vermitteln und es ist gut zu managen. Aber diese Ereignisse sind erst einmal da. Also, die Nebenwirkungen sind erst einmal da und betreffen den Patienten; jetzt einmal unabhängig davon, ob Sie das dem Patienten vermitteln können, dass die zu erwarten sind und wie Sie die managen, oder nicht?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): In der klinischen Situation ist es häufig so, dass man Patienten hat, die mit der Substanz ziemlich gut zurechtkommen und relativ wenig Nebenwirkungen aufweisen, wo ich also die Führung des Patienten in Bezug auf das Nebenwirkungsmanagement relativ überschaubar und einfach halten kann, und dann gibt es Patienten, die erheblichere Nebenwirkungen haben; das stimmt. Ich möchte jetzt nicht sagen, ob das jetzt bezogen auf die ganze Patientengruppe, die ich auch aus der Klinik überschaue und um die 70 Prozent sind; aber es gibt Patienten, die haben schwerere Nebenwirkungen, Grad 3, Grad 4, Diarrhö, klassisches Beispiel. Das ist so, aber auch diese Patienten kann man in aller Regel damit gut führen. Das meine ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Frau Teupen bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich? – Wir haben es ja schon einmal hier diskutiert. Wir sehen da die Aufgabe hinsichtlich der Patienten in einer anderen Reihenfolge. Wir klären zunächst mit dem Patienten, was der relevante Endpunkt für ihn ist; dann ist die Frage, ist es die Überlebenszeit, was relevant ist, und dann kommen die Präparate in Frage, die ich eben diskutiert habe, da gehört Cabozantinib dazu. Diese Patienten sind nicht naiv, das heißt jetzt nicht therapienaiv, die wissen, worauf sie sich einlassen mit Nebenwirkungen. Wenn es für den Patienten wichtig ist, keine Nebenwirkungen zu haben, dann ist Cabozantinib nicht die erste Wahl und Lenvatinib und Everolimus auch nicht. Dann kommt zum Beispiel Nivolumab eher infrage. Wenn aber mit Blick auf TKI gute Erfahrungen da sind und Lebenszeit an erster Stelle ist, dann kommt das Zweite an zweiter Stelle und dann muss das Management der Nebenwirkungen diskutiert werden. Wir haben es nicht so ganz auf derselben Ebene, wie Sie es machen, dass wir das am Anfang diskutieren, sondern bei diesen Patienten, die die Präparate kennen, diskutieren wir es konsekutiv.

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

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Wörmann, das ist unbenommen und das ist sicherlich auch adäquat, das im Patientengespräch so zu klären. Nichtsdestotrotz geht es für uns ja darum, das Präparat in seinem Zusatznutzen zu charakterisieren. Da finde ich es nach wie vor wichtig, auch zu beschreiben, dass es diese Nebenwirkungen gibt, das ist ein Charakteristikum dieses Präparats und fließt dann natürlich so in die Entscheidungsfindung ein, aber erst einmal sind diese schweren Nebenwirkungen ein Charakteristikum dieses Präparats.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, das hat Herr Wörmann jetzt auch nicht infrage stellen wollen, sondern er hat nur gesagt, wenn es halt darauf ankommt und das Überleben steht im Vordergrund, dann muss man das eben in Kauf nehmen. – Dann haben wir jetzt Frau Müller bitte.

Frau Dr. Müller: Ein Teil der Fragen, die ich stellen wollte, ist schon beantwortet worden, insbesondere über die Therapiesequenz Checkpoint-Inhibitoren und TKIs. Da hätte ich vielleicht noch eine ganz kleine Nachfrage zu dem Punkt, und zwar die Frage: Herr Professor Wörmann, Sie haben eben darauf hingewiesen, dass wenn – oder auch Sie, Herr Professor Roigas – ein gutes Ansprechen in der Firstline auf TKIs ist und als zweites Kriterium sozusagen mit dem Patienten individuell absprechen, welchen Schwerpunkt die Nebenwirkungen und welche die Erwartungen eines guten Survival bildet, dass man dann sozusagen Nivolumab unter Umständen für die Thirdline aufspart; so habe ich Sie ein bisschen

verstanden. Da ist einfach meine Frage: Was ist der Sinn, das ist ja ein ganz anderes Wirkprinzip, dass man sozusagen, wenn es geht, und vom Patienten mitgemacht wird aufgrund des Nebenwirkungsprofils, TKI und dann TKI und dann Nivolumab gibt und nicht anders herum? TKI – Nivolumab – TKI, das ist die eine Frage.

Die andere Frage, die ich hätte, betrifft auch Nebenwirkungen, und zwar die Dosisreduktionen. Sie hatten ja darauf hingewiesen, dass es eine deutlich erhöhte Rate von Dosisreduktionen gab, das waren, glaube ich, 60 vs. 25 Prozent, aber man sieht ja trotz alledem einen Vorteil beim Gesamtüberleben. Wenn Sie vielleicht dazu etwas sagen könnten und dann auch vielleicht vonseiten des pU, dann würde bei mir erst einmal ein Fragezeichen kommen: Ist die Dosis eventuell zu hoch gewählt, wenn man sie in dem Umfang reduzieren kann, und trotzdem noch einen Benefit beim Gesamtüberleben hat? – Das wären die beiden Fragen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erste Frage: Wie entscheidet man sich? Wir haben keine randomisierte Studie, sequenzmäßig Nivolumab erst und Cabozantinib zweit oder umgekehrt, deswegen können wir uns nur auf indirekte Evidenzen verlassen. Es ist heute wirklich ganz wesentlich eine Patientenentscheidung. Also konkret habe ich einen Patienten, der hat sich völlig entschieden, er will jetzt keine iv-Therapie, er möchte erst einmal oral weiterbehandelt werden. Aktiv im Beruf, ein aktiver Arzt, passt ihm besser, hat Zweitlinientherapie jetzt Cabozantinib bekommen. Dann hat er Nivolumab als zweite; aber es ist eben nur eine nur unterschiedliche Art und er möchte nicht gebunden sein, dass er alle drei oder alle zwei Wochen für eine Therapie kommen muss intravenös, die er dann als PD-1-Inhibitor bekommt. Das sind Patientenentscheidungen. Oder Autoimmuntyp Diarrhö unter Immuntherapie. Das ist ja durchaus belastend, die Patienten werden darüber aufgeklärt und entscheiden sich dann in der einen oder anderen Sequenz. Diese Freiheit genießen wir, muss ich ehrlicherweise sagen, können uns aber sehr an dem Patienten orientieren, für uns mangels direkt vergleichender Daten gehen wir so vor, dass wir Patienten aufklären und dann solche Entscheidungen fällen.

Das Zweite ist, ob die Dosis insgesamt etwas niedriger sein könnte, kommt ja sehr nahe an die Diskussion, die wir beim Schilddrüsenkarzinom mit demselben Präparat gehabt haben; ja, könnte schon sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Heßler zur Dosisreduktion.

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Zur optimalen Dosierung möchte ich noch dazu beitragen, dass wir aus der Pharmakokinetik wissen, dass die optimale Dosiswirkungsbeziehung bei 60 mg liegt. Wir haben einen hohen Prozentsatz an Dosisreduktionen, wie von Ihnen schon angeführt, aber man muss hierbei festhalten, dass die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion bei 57 Tagen lag, das heißt die Patienten haben fast zwei Monate die optimale Dosierung bekommen, und es finden dann auch wieder nach Kupierung der Nebenwirkung Dosisescalationen statt, sodass wir vermeiden wollen, auf Kosten der optimalen Wirkung eine Unterdosierung zu erreichen, indem man mit einer reduzierten Dosis anfangen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay? – Frau Teupen bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich hätte noch einmal eine Frage. Sie haben ja ausgeführt, dass die Lebensqualität sich bei den Patienten nicht unterscheidet in den Gruppen. Jetzt ist ja der FKSI von Ihnen angegeben worden als das Instrument zum Messen. Jetzt hat das IQWiG ja das nicht akzeptiert als ein Instrument zur Messung der Lebensqualität. Vielleicht können Sie noch etwas ausführen, warum das nach Ihrer Ansicht nach doch so ist?

Eine zweite Frage wäre folgende: Sie haben ja zwei Instrumente benutzt, den FKSI-19 und den FKSI-15 –: Bei dem FKSI-19 haben wir keine Unterschiede und bei dem anderen geringe Unterschiede. Können Sie einmal bitte die Rationale dahinter kurz beschreiben, wieso zwei ähnliche Instrumente? Das wären meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Herr Eitel.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Ja, sie haben Recht, es wurden letztlich sowohl Daten zum FKSI-19 als auch zum FKSI-15 erhoben. Hintergrund ist der, dass bei der METEOR-Studie ursprünglich der FKSI-19-Bogen verwendet wurde. Dazu muss man wissen, dass der FKSI-15 genau die gleichen Fragen beinhaltet wie der FKSI-19; beim 19er kommen noch einmal vier Fragen zur Lebensqualität dazu. Wir wurden dann aber gebeten, nach der ersten Nutzenbewertung eben für den FKSI-15 in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität diese Daten für den finalen Datenschnitt noch einmal aufzubereiten – das haben wir gemacht –, wir haben das entsprechend in das Dossier einfließen lassen, und das war sozusagen auch eine der Auflagen vom Gemeinsamen Bundesausschuss gewesen. Also, das erklärt die Tatsache, dass wir sowohl Daten zum FKSI-19 als auch zum FKSI-15 in dem Dossier eingereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz konkret, Frau Teupen, der 15er war bei uns Befristungsaufgabe, wenn ich das richtig sehe. – Wen haben wir jetzt? Herrn Rasch, Sie hatten sich gemeldet, dann Frau Wieseler.

Herr Dr. Rasch (vfa): Also, wir hadern auch mit diesem Aspekt einmal, dass die Nutzenbewertung, aber auch der erste Beschluss zu Cabozantinib zu der Feststellung kommt, die recht simpel klingt, dass keine relevanten Lebensqualitätsdaten erhoben wurden. Wir haben ja gerade gehört, dass das eben so einfach nicht ist, der FKSI-19 wurde erhoben, dieses Instrument der zu erwartenden Lebensqualität wurde auch von der EMA anerkannt als solche, auch von anderen HTA-Institutionen als Lebensqualitätsinstrument. FKSI-15, genau, wurde dann bevorzugt angefragt. Auch hier kommt allerdings das IQWiG zu der Feststellung, dass sei kein Lebensqualitätsinstrument, das können wir auch nicht nachvollziehen, weil hier die Validierungsstudie vom IQWiG eben als nicht gut genug befunden wurde, das ist komplett widersprüchlich zu der eigenen Bewertung im Verfahren zu Axitinib, wo anhand der exakt gleichen Validierungsstudie das IQWiG sagt, es ist ein Lebensqualitätsinstrument. Insofern liegen hier offensichtlich Lebensqualitätsdaten vor, und es wäre, glaube ich, auch sachgerecht und konsistent, diese zu berücksichtigen.

Der zweite Punkt. Der Hersteller hat ja auch den FKSI-DRS berichtet, das ist unbestritten Symptomatik, das ist keine Lebensqualität, allerdings wurden die signifikanten Vorteile, die hier vorliegen, in den Responderanalysen vom IQWiG auch nicht herangezogen, und zwar hier mit dem Hinweis einerseits, die Responder-schwellen waren nicht präspezifiziert, und zweitens sei die Validierungsstudie von Cella hier auch nicht gut genug, um die MIDs, die minimal relevanten Differenzen, zu differenzieren. Auch das ist komplett widersprüchlich zu der Nutzenbewertung des IQWiG und zum Beschluss des G-BA vor wenigen Monaten im Beschluss zum Axitinib-Verfahren, wo exakt die gleiche Publikation und exakt dieselben Responder-schwellenwerte vom IQWiG akzeptiert und herangezogen wurden. Die andere Argumentation, präspezifiziert oder nicht, in all den Verfahren, die wir bislang kennen, auch im IQWiG-Methodenpapier, ist das überhaupt keine Voraussetzung. Wenn es validierte Responder-schwellenwerte gibt, dann werden die bevorzugt herangezogen und nicht die Hedges' g-Analysen. Insofern können wir hier überhaupt nicht nachvollziehen, warum auch diese Vorteile in der Morbidität nicht herangezogen wurden, also auch hier ist noch einmal festzuhalten, es wäre sachgerecht und konsistent, diese Vorteile heranzuziehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler und dann Frau Müller.

Frau Dr. Wieseler: Ja, vielen Dank, das sind zwei Punkte. Zum einen der Stellenwert des FSKI-15 und zum anderen diese Frage der Responderanalysen. Beide sind darauf zurückzuführen, denke ich, dass wir im Bereich der Lebensqualitätsforschung und der Nutzung von Lebensqualitätsdaten für Nutzenbewertung in den letzten Jahren jetzt eine intensive Entwicklung sehen. Ich glaube, das hängt auch mit den Anforderungen dieses Verfahrens zusammen, dass Lebensqualität hier im Gegensatz zur Zulassung einen anderen Stellenwert hat. Weil Zulassung bisher eher sparsam auf Lebensqualitätspunkte zugegriffen hat, ist und war die Methodik da noch nicht so besonders weit entwickelt. Es gab auch keine intensive methodische Diskussion darum; das hat sich, wie gesagt, jetzt geändert, weil generell in den Nutzenbewertungsverfahren nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Ländern Lebensqualität einen anderen Stellenwert hat. Das heißt, wir haben ja jetzt eine intensive Methodendiskussion.

Kommen wir zu der Frage FSKI-15 ist das Lebensqualität ja oder nein? Es ist richtig, dass wir den Fragebogen 2012 der Lebensqualität zugeordnet haben, wir haben das dann seit Anfang 2017 nicht mehr gemacht, wir haben die gleiche Frage schon diskutiert hier in der Anhörung zu Axitinib; das können Sie nachlesen in dem Wortprotokoll – das ist ja alles sehr schön transparent hier –, also dieser Fragebogen, den ordnen wir nicht mehr als Lebensqualitätsfragebogen ein. Wenn wir intensiv in die Analyse der einzelnen Fragen gehen, dann sehen wir, dass hier primär Symptomatik abgefragt wird; die Fragebogenentwickler beschreiben den Bogen auch explizit als Kidney Symptom Index und diese wenigen Fragen, die zu der reinen Symptomatik zusätzlich erhoben werden, also eine einzelne Frage zum Beispiel, die da beschreibt: Ich befürchte, dass mein Zustand sich verschlechtern wird, so einzelne Fragen sind aus unserer Sicht nicht ausreichend, das Konzept der Lebensqualität abzubilden. Aus diesem Grund haben wir, wie auch schon im Verfahren zu Axitinib diskutiert und in unserer Bewertung umgesetzt, diesen Fragebogen jetzt nicht mehr in Gänze als Lebensqualitätsfragebogen eingestuft. Davon unbenommen ist, dass wir die Symptomkomponente des Fragebogens, diesen FSKI-DRS, zur Abbildung der krankheitsspezifischen Symptomatik verwenden. Also hier konsistentes Vorgehen zu der methodischen Entwicklung, die wir bei Axitinib schon gesehen haben.

Jetzt kommen wir zu der Frage der MID für diesen Symptomteil dieses Fragebogens. Da ist es richtig, dass wir auch da eine intensive Diskussion geführt haben während der Bewertung, inwieweit diese Studie ausreichend valide ist, um eine MID zu begründen. Wir haben das im Zusammenhang mit der damaligen Datenlage in Axitinib noch anders beantwortet als jetzt. Auch dazu muss man sagen, dass es da ganz intensive Diskussionen der Methodik aktuell gibt, zum Beispiel im letzten Jahr im September auf dem Cochrane-Kongress, wo ganz klar wurde, dass wir noch intensiv arbeiten müssen an der Methodik, die MIDs zu spezifizieren. Es werden da gerade Qualitätsstandards entwickelt für die Studien, die tatsächlich valide MIDs festlegen können. Wir sehen die Unsicherheit diesbezüglich auch hier in dieser Bewertung. In dieser Literatur, die wir unter der heutigen methodischen Diskussion nicht mehr für adäquat halten, um eine MID festzulegen, wird von einer MID von 2 bis 3 Punkten gesprochen. Herr Cella selbst hat ja in Ihrem Auftrag diese Studie ausgewertet und hat das publiziert jetzt, die Daten des DRS, und arbeitet da mit einer MID von 4 Punkten. Also, da sehen Sie, dass das Ganze im Fluss ist und wir eben aus diesem Grund die Studie, die zur MID gemacht wurde, nicht mehr für ausreichend halten. Also wir halten es für notwendig, da eine neue valide MID zu etablieren, empirisch, aus diesem Grund haben wir auf den Hedges' g zugegriffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Dr. Schwenke, dann Frau Müller.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Vielleicht erst einmal zu dem FKSI-15, der ja den FKSI-DRS enthält; das sind ja neun der 16 Fragen, wenn Sie schon richtig sagen, dass eine Frage, die dazugekommen ist, zur Lebensqualität zählt, sind es immer noch fünf Fragen, die die Symptomatik betreffen. Das heißt, diesen FKSI-15 komplett zu ignorieren, nur weil da eine Frage dabei ist, die wir in der Tat und auch Herr Cella der Lebensqualität zuordnen, fanden wir überraschend, ich will es einmal so sagen. Zum anderen sehen wir im FKSI-15, egal, wo man ihn nun hinsteckt, einen signifikanten Vorteil. Zum anderen sehen wir im FKSI-DRS für alle MIDs, die man in diesem Range von 2 bis 4 Punkten sich anschauen kann, signifikante Vorteile.

Das heißt, egal, ob man die MID von 2 Punkten, 3 Punkten oder 4 Punkten nimmt, es gibt konsequent durch die Bank signifikante Vorteile für Cabozantinib in diesen Symptomskalen. Von daher ist es für mich in der Tat nicht nachvollziehbar, warum dann hier die MIDs, wo man ja auch bei anderen Fragebögen häufig ein Range hat, siehe den EQ-5D-VAS, wo man auch den Range von 7 bis 10 mm hat, haben wir hier auch ein Range von 2 bis 4 Punkten. In der Tat, es ist noch nicht exakt durchvalidiert, ob es nun genau 2 sind, 3 sind oder 4 sind. Was wir aber sehr schön sehen, ist, dass, egal welchen MID wir nun wählen, wir einen signifikanten Vorteil haben. Von daher ist es für mich nicht ganz nachvollziehbar, warum dann die Responderanalyse nicht akzeptiert wird. Wir gehen davon aus, dass die Responderanalyse adäquat ist und dass hier ein Vorteil besteht.

Vielleicht noch ein Punkt zu den Nebenwirkungen oder den unerwünschten Ereignissen, weil das eben untergegangen ist: Wir sehen bei Cabozantinib in der Tat mehr unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder 4. Was wir in der Studie allerdings auch sehen, ist, dass weniger Patienten die Studienmedikation abbrechen wegen unerwünschter Ereignisse. Das heißt, hier sehen wir sogar einen Vorteil, was dem entspricht, was Herr Wörmann vorhin gesagt hat: Die Patienten sind sich der Behandlung und des TKI und dieses Sicherheitsprofils bewusst und gehen explizit in diese Studie hinein, weil sie wissen, dass sie einen Überlebensvorteil haben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch einmal Frau Wieseler und dann Frau Müller.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht zunächst zu dem letzten Punkt, zu den UEs. Das war auch eine Frage, die ich nach dem Statement von Herrn Eitel habe. Herr Eitel, Sie haben auch gesagt, und Herr Schwenke, Sie haben das jetzt noch einmal vorgetragen, dass es Vorteile bei den SUEs und den Abbrüchen wegen UE gibt, das sehen wir in unseren Daten nicht.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch führen, sehen wir einen signifikanten Vorteil.

Frau Dr. Wieseler: Wir nicht. Da gab es ja auch eine Unsicherheit in den Daten, die Sie jetzt korrigiert haben. Wir hatten widersprüchliche Ergebnisse insbesondere zu den Daten, die Sie für das Addendum bei der letzten Bewertung eingereicht haben, das konnten Sie aufklären, und da sind die Raten jetzt identisch, was den Abbruch wegen UE angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schwenke und dann Herr Wilke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ja, in der Tat, die Raten sind dieselben. Wenn man sich aber anschaut, dass unter Cabozantinib die Beobachtungszeit doppelt so lang ist und man sich dann das Hazard Ratio anschaut, hat man einen deutlich signifikanten Vorteil für Cabozantinib, weil die Ereignisse, das heißt wirklich der Abbruch, sehr viel später passiert unter Cabozantinib als unter Everolimus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wilke.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Ich habe eigentlich eher eine generelle Frage. Frau Wieseler, Sie haben jetzt gesagt, es ist gerade eine Menge Methodik und wir untersuchen neu, und wir erforschen neu, was ja zunächst einmal ganz toll ist, dass die Patientenqualitätsdaten jetzt mehr Berücksichtigung finden; aber wir müssen auch davon ausgehen, dass wir mit der bestverfügbaren Evidenz ins Rennen gehen. Im Moment haben wir im Methodenpapier keine anderen Ansätze, keine anderen Methodiken. Mich würde jetzt einmal interessieren, wie wir es denn anders hätten erheben sollen. Im Moment haben Sie gesagt, Sie entwickeln neue Methodiken, es wird darüber nachgedacht, neue Erkenntnisse einzubeziehen und neue Lebensqualitätsforschung einzubeziehen, wie gesagt, super, aber wir mussten ja mit der bestverfügbaren Evidenz agieren.

Frau Dr. Wieseler: Also, unser Vorgehen ist konsistent mit unserem Methodenpapier. In dem Methodenpapier beschreiben wir, dass wir validierte MIDs heranziehen und wenn wir die nicht haben, dann greifen wir auf das Hedges' g zurück, und das haben wir eben hier auch gemacht, diese Daten lagen ja vor. Also, das ist unser generelles Vorgehen.

Herr Schwenke, Sie haben darauf hingewiesen, dass, egal, ob ich 2, 3 oder 4 Punkte nehme, immer ein Effekt herauskommt. Unser Problem ist, weder 2 noch 3 noch 4 ist validiert. Das ist unsere Einschätzung deshalb, weil wir nicht diesen validierten MID haben, da haben wir gemäß Methodenpapier auf das Hedges' g zurückgegriffen und sind somit konform mit unserem Methodenpapier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke bitte. – Herr Rasch, wenn Sie mit dem Kopf schütteln, das kommt nicht ins Protokoll, das bringt deshalb nichts, deshalb würde ich die Energie sparen, – der Tag ist noch lang – oder mich zu Wort melden. – Bitte schön, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Das habe ich ja jetzt gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie habe ich ja nicht gemeint, ich habe Herrn Rasch gemeint.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Genau, ich weiß, aber ich habe auch mit dem Kopf geschüttelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie haben sich dazu gemeldet. Das ist der feine Unterschied, ja.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Genau. – Also, wir sehen in der Tat die MID von 3 sehr wohl als validiert. Wir haben eine Validierungsstudie von Cella. Diese MID wurde auch schon akzeptiert in einem früheren Verfahren, und das war nicht vor sechs, sieben Jahren, sondern gerade vor ein paar Monaten mit Axitinib. Von daher sehen wir jetzt hier keinen Grund, auf Hedges' g zurückzugehen, sondern bleiben bei der Methodik des IQWiG und gehen auf die MID.

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

Frau Dr. Müller: Da hatte ich auch eine Frage. Zum Teil haben Sie das jetzt schon in der Diskussion beantwortet zu diesen MIDs. Also, ich habe das jetzt so verstanden, dass das IQWiG sagt, früher haben wir immer MID 3 akzeptiert, jetzt akzeptieren wir die nicht mehr, weil es sozusagen eine neue Diskussion gibt, die sich jetzt entwickelt hat, und ich habe das IQWiG so verstanden, dass Sie jetzt eigentlich gar keine validierte MID mehr sehen und deshalb Hedges' g heranziehen, was natürlich erst anspringt, wenn wir einen riesigen Unterschied haben. Sie dagegen sagen, MID 3 ist aus Ihrer Sicht validiert mit der Cella-Studie, und Sie haben als Sensitivitätsanalysen noch 2 und 4 gerechnet. Jetzt ist meine

Frage: Haben Sie das jetzt vorgelegt mit der Stellungnahme, diese Sensitivitätsanalysen? Dann hätte ich noch eine Frage zu den stratifizierten Analysen bei den skelettassoziierten Ereignissen. Aber das können wir danach ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erster Teil Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Vielleicht kann ich auch den zweiten Teil gleich mitklären. Zum ersten Teil! Im Dossier sind dargestellt die MIDs mit dem Schnitt 3 und 4 Punkten. Die zwei Punkte haben wir nachträglich jetzt zwischen der Stellungnahme und der Anhörung noch einmal gerechnet, um einfach zu schauen: Wie sieht es denn da aus, weil zwischendurch ja Herr Cella angemerkt hatte, zwei Punkte könnten auch relevant sein. Deswegen finden Sie das nicht im Dossier, Entschuldigung, das war vielleicht missverständlich ausgedrückt. Wir haben einfach noch einmal geschaut, wie sähe es denn mit zwei Punkten aus, damit wir auf der sicheren Seite sind, und da nichts verpassen.

Zu dem Punkt mit den skelettalen Ereignissen: Da wurde eine Analyse ohne Stratifizierung gerechnet; das war schlichtweg ein Fehler. Wir haben dann die stratifizierte Analyse noch einmal nachgezogen, damit das auch konsistent ist in sich, das hat ja auch dankenswerterweise das IQWiG gesehen, dass hier die stratifizierte Analyse nötig gewesen wäre. Wir haben sie nachgezogen, die ist in der Stellungnahme drin, man sieht keinen Unterschied, wie man das auch erwarten würde, weil die Stratifizierung ja explizit für die Balancierung zwischen den Behandlungsgruppen da ist und diese stratifizierte Analyse, also die Einbeziehung der Strata in die Analyse ja nur eine Prüfung ist, ob die Randomisierung gut funktioniert hat, und in diesem Fall ist alles wunderbar.

(Frau Dr. Müller: Okay, vielen Dank!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Nur noch einmal ganz kurz zu der MID. Also, die Tatsache, dass eine Studie vorliegt, heißt ja noch nicht, dass wir eine gut validierte MID haben. Es ist tatsächlich so, dass diese MID zunehmend kritisch diskutiert wird und die Standards, die es gibt, um diese MIDs zu validieren, einfach weil da ein ziemlicher Wildwuchs ist. Es gibt Fragebögen, für die bis zu 100 MIDs vorliegen, weil jeder einmal irgendwie irgendetwas gemessen hat. Das haben wir zum Anlass genommen, eben in diese Studie noch einmal hineinzugehen; einfach nur so ein paar Punkte: Da sind 140 Patienten in der Studie, bei denen hat sich überhaupt nur bei zehn die Lebensqualität verbessert. Auf Basis dieser zehn Patienten soll dann eine MID festgelegt werden. Also, die ganze Population ist in der Änderung ihrer Erkrankung überhaupt nicht geeignet, um eine MID festzulegen. Weil das so wenige Patienten sind, hat man auch jetzt alle Änderungseinstufungen von kleiner Änderung bis großer Änderung irgendwie zusammengefasst, weil man aus diesen zehn Patienten sonst überhaupt nichts machen konnte. Also, das nur, um ganz kurz anzureißen, welche Schwächen diese Studie hat und um noch einmal deutlich zu machen, dass die Tatsache, dass diese MIDs an Bedeutung gewinnen, weil wir stärker auf diese Daten gucken und die Tatsache, dass es da einen relativen Wildwuchs gibt im Moment, uns einfach veranlasst hat, diese Arbeit noch einmal im Detail zu prüfen und dass wir deshalb zu dieser abweichenden Einschätzung gekommen sind von früheren Bewertungen.

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

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ja, ich sehe die Diskussion natürlich auch überall, dass eben immer wieder zu Fragebögen sehr viele MIDs auftauchen. Hier ist es aber so, dass diese MID von 3 Punkten schon akzeptiert wurde, auch von Ihnen. Wir sehen, dass die Diskussion rund um die Methodik entbrannt ist, dass auch in der Konferenz von Cochrane das diskutiert wurde. Es gibt aber noch keine

Outcomes; oder habe ich das übersehen? Das heißt, es gibt noch keine Empfehlung, wie man in Zukunft MIDs validieren soll. Vielleicht können Sie mir da Nachhilfe geben. Aber ich will das jetzt nicht zu lange ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich wollte nur gucken. Wir fangen jetzt mit der Nachhilfe an, jede Minute kostet 100 €, also bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich glaube schon, dass man Ideen hat, wie man das macht. Vielleicht kann man die Nachhilfe darauf beschränken, zu sagen: So nicht! Also, weil die Studie einfach nicht geeignet ist, die zeigt überhaupt keine Veränderung in der Population; damit ist dieser Datensatz nicht gut geeignet, eine Veränderung zu validieren. Das ist ein Hauptproblem. Also, man muss mit einer Population in so eine Studie hineingehen, für die man auch eine Änderung erwartet, zum Beispiel unter einer Therapie, das war hier nicht der Fall, das ist ein wesentlicher Punkt. Sie haben Recht, wir haben diese Validierung schon einmal akzeptiert, auch zusammen mit der Tatsache, dass das damals präspezifiziert war, und wir schätzen das unter der aktuellen Diskussion dieser Methodik jetzt anders ein. Also, ich glaube, wir müssen diesem Verfahren zugestehen, dass wir die aktuelle wissenschaftliche Diskussion abwägen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke. – Also, es hat bis jetzt nichts gekostet.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Also, bisher noch kein neuer Erkenntnisgewinn, nein. – Ich kann mich eigentlich nur wiederholen: Wir sehen die MID, die wurde schon einmal akzeptiert vor nicht allzu langer Zeit. Ich habe immer noch nicht ganz verstanden, welcher Erkenntnisgewinn jetzt in diesen Monaten zustande gekommen ist, dass die Studie jetzt plötzlich überhaupt gar nicht mehr akzeptiert werden kann, aber mehr möchte ich auch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine kurze Nachfrage. Also, hier wurde ja auch der Punkt von Ihnen am Anfang aufgeführt vom pU, mit der Frage, dass diese MID nicht präspezifiziert gewesen wäre. Jetzt ist die Frage: Sie haben ja selber gesagt, es findet im Moment eine intensive methodische Diskussion statt, und es wurde ja auch vom IQWiG hier begründet, warum Sie im Unterschied zu früheren Bewertungen jetzt diese Validierungsstudie anders einschätzen, also die Maßstäbe werden sozusagen in der Diskussion jetzt potenziell höher gehängt. Jetzt ist meine Frage folgende: Sie haben das nicht präspezifiziert gehabt; es ist natürlich auch schwierig –: Sie hätten ja wahrscheinlich nicht die Möglichkeit gehabt, jetzt die aktuelle Diskussion, die jetzt geführt wird, selbst wenn die nun schon soweit wäre, dass man eine neue allgemein anerkannte MID hätte mit einer feineren Methodik präspezifizieren können für eine Studie, die vor Jahren aufgelegt wäre? Das ist so meine Frage, ja, wie gehen Sie denn damit um als Methodiker?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): In der Tat wird hier im Moment diskutiert, wie man überhaupt an die MIDs herankommt. Wir sind ja noch dann weit entfernt davon, die MIDs zu etablieren und dann auch noch zu validieren. Es wird ja diskutiert, wie man die MIDs validiert, nicht wie man genau zu einer MID für den FKSI-DRS oder -15 kommt. Das ist ja noch einmal ein zweiter Schritt. Das heißt, die grundsätzliche Diskussion wird gerade geführt, richtig, Frau Wieseler, sodass man hier eben auf die Sachen zurückgreift, die man bisher kennt, weiß und zur Verfügung hat, bestmögliche Validierung sozusagen, um dann sagen zu können: Wenn ich eine MID nehme – und so haben wir es ja auch gemacht –, wir nehmen die MID, die auch schon akzeptiert wurde, machen noch eine Sensitivitätsanalyse, weil eben

diese Studie nicht die endgültige Weisheit ist, das wissen wir auch, sehen aber, wenn man darum herum schaut, genau den gleichen Effekt, sodass wir eben davon ausgehen, dass eine MID irgendwo in diesem Bereich sicherlich absolut sinnvoll ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Ah, doch. Bitte schön, Herr Nell.

Herr Nell: Ich habe noch zwei Fragen, und zwar einmal zur Postprogressionstherapie und zum Einfluss auf das Überleben. Wenn man sich das so anguckt, ist es bei Nivolumab zwischen den Armen ziemlich ausgewogen bei den TKIs, es ist etwas weniger im Verum-Arm, und dann interessant war noch, dass knapp 5 Prozent der Patienten dann auch im Kontroll-Arm Everolimus wieder bekommen haben. Könnten Sie uns dazu noch kurz etwas sagen?

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

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Wir sehen, dass der Anteil der Patienten, die eine weiterfolgende Therapie bekommen haben, ausgeglichen war und bei fast 60 Prozent lag, natürlich haben die Patienten aus dem Cabozantinib-Arm in einem höheren Prozentsatz auch Everolimus bekommen, während, wie Sie richtig sagen, auch im Everolimus-Arm eine geringe Anzahl an Patienten noch einmal mit Everolimus therapiert worden ist. Das liegt daran, dass es dann natürlich einzig und allein in der Entscheidung des Investigators war, welche weiterführende Therapie er einsetzt und bei Therapieunterbrechung oder -abbruch aufgrund von Nebenwirkungen oder welchen Ereignissen auch immer es dann in der Entscheidung des Investigators ist nach Studienabschluss, welche weiterfolgende Therapie der Patient bekommt. Insgesamt sehen wir aber ein ausgewogenes Verhältnis in den weiter folgenden Therapielinien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell.

Herr Nell: Das ist aber eine Postprogression, also nicht jetzt Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen?

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Richtig, das ist Postprogression, aber es kann natürlich sein, wir können es nicht ausschließen, dass ein Patient eine Therapie abgebrochen hat im Everolimus-Arm aufgrund von Nebenwirkungen, irgendwann in die Progression gekommen ist und in irgendeiner weiterfolgenden Linie dann doch noch einmal auf das Everolimus zurückgegriffen worden ist. Das haben wir nicht vorgeschrieben, das war einzig und allein in der Entscheidung des Investigators. Wir können hier nur vorlegen, was wir entsprechend der Verlaufsbögen dokumentiert haben.

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

Herr Nell: Ich habe da noch eine Frage, und zwar zu den Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom. Dazu ist im letzten Jahr von der Firma Ipsen gesagt worden, dass eine Studie aufgelegt worden sei, und da wollte ich nur fragen, ob es jetzt neue Erkenntnisse schon zu dieser Patientengruppe gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Heßler bitte.

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Die erwähnte Studie ist in Planung, sie ist noch nicht initiiert, weil es sich einfach um eine sehr große Studie handeln soll, die auch eventuell auf europäischer Ebene durchgeführt werden soll, das heißt, da sind wir in der wissenschaftlichen Diskussion mit den entsprechenden Anwendern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine.

Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, Herr Eitel, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Herr Vorsitzender, meine Damen, meine Herren! Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche Diskussion bedanken. Ich bin überzeugt, wir konnten den innovativen Charakter von Cabozantinib darlegen. Cabozantinib ist die einzige Substanz in der Monotherapie, die für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in drei klinisch relevanten Endpunkten signifikante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt hat, ohne dabei die Lebensqualität der Patienten negativ zu beeinflussen. Wir sind der festen Überzeugung, dass Cabozantinib für viele Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie eine wichtige Therapieoption darstellt, die eine wesentliche Lebensverlängerung mit einer adäquaten Lebensqualität verknüpft. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, auch dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu werten haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10.57 Uhr