

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 24. April 2019
von 10.00 Uhr bis 11.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dahlems
Herr Dr. Lendemans

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

Herr Dr. Eitel
Frau Dr. Hessler
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Wilke

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

Frau Dr. Friedel
Frau Dr. Tangermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH**:

Frau Barth
Herr Hohnhorst

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

Frau Dr. Bender
Frau Dr. Pfefferkorn

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Kumpf
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens zu Cabozantinib. Mit diesem Wirkstoff sind Sie schon häufiger hier gewesen. Heute geht es um HCC als Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. März 2019, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Ipsen Pharma GmbH Stellung genommen hat, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, dann Eisai GmbH, Lilly Deutschland GmbH, MSD SHARP & DOHME GmbH, Roche Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir wie üblich Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen und ersuche Sie zugleich darum, dass Sie, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, Mikrofon benutzen sowie Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Fachgesellschaft nennen, damit das entsprechend ordnungsgemäß protokolliert werden kann.

Es müssten heute für den pharmazeutischen Unternehmer Ipsen Pharma GmbH Herr Dr. Eitel, Frau Dr. Hessler, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Wilke anwesend sein – ja. Dann müsste Herr Prof. Dr. Bitzer für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten anwesend sein – jawohl –, dann Frau Barth und Herr Hohnhorst für MSD – ja –, Frau Dr. Friedel und Frau Dr. Tangermann für Lilly – ja –, Frau Dr. Bender und Frau Dr. Pfefferkorn für Roche – ja –, dann Frau Dahlems und Herr Dr. Lendemans für Eisai – jawohl – sowie Herr Kumpf und Herr Rasch für den vfa. – Damit sind alle aufgerufen, wenn ich das richtig verfolgt habe. Es ist niemand mehr da, der nicht genannt wurde? – Nein.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend Stellung zu nehmen. Mich würde heute insbesondere interessieren – das richtet sich aber dann auch eher an den Kliniker –, wie insgesamt der Nachteil aufgrund von unerwünschten Ereignissen durch die Behandlung mit Cabozantinib einzustufen ist, insbesondere vor dem Hintergrund, dass schwere UEs auch unter Placebo und Best-Supportive-Care bei 50 Prozent der Patienten aufgetreten sind; das kann man nicht wegdiskutieren. Außerdem würde mich interessieren, als wie groß der Anteil der Patienten eingeschätzt wird, die in der vorherigen Therapielinie eine Sorafenib-Therapie mit Child-Pugh-Stadium A beginnen und sich zu Beginn der nächsten Therapielinie dann in einem Child-Pugh-Stadium B befinden. Das ist ebenfalls eine Frage, die einige Relevanz hat.

Aber zunächst einmal gebe ich das Wort an den pharmazeutischen Unternehmer zur Einführung. Wer macht das? – Herr Dr. Eitel, bitte.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur heutigen Anhörung und die Möglichkeit, zu dem Wirkstoff Cabozantinib in der Behandlung des Leberzellkarzinoms Stellung nehmen zu dürfen. Bevor ich auf Cabozantinib im Detail eingehe, möchte ich gerne mein Team und mich vorstellen. Mit mir sind heute anwesend Frau Dr. Sybill Hessler aus unserer medizinischen Abteilung, Herr Dr. Carsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Herr Dr. Alexander Wilke, Leiter der Abteilung Market Access und zuständig für versorgungsökonomische Fragen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel; ich bin für den Marktzugang für das onkologische Portfolio von Ipsen zuständig.

Cabozantinib ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits gut bekannt. Cabometyx wurde 2016 in Deutschland eingeführt und wurde seitdem vom Gemeinsamen Bundesausschuss in mehreren Therapielinien des Nierenzellkarzinoms bewertet. Ich kann wohl sagen, dass sich der Wirkstoff seitdem sehr gut in der Versorgung etabliert hat. Heute soll es aber nicht um das Nierenzellkarzinom, sondern um das Leberzellkarzinom gehen, genauer gesagt, um die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir sind überzeugt davon, dass Cabozantinib für ebendiese Patienten in dem besagten Anwendungsgebiet einen deutlichen Mehrwert bietet und insgesamt einen sehr hohen und anerkannten Stellenwert in der Therapie der Leberzellkarzinoms einnimmt. Ich möchte Ihnen dies gerne näher erläutern, indem ich auf die folgenden drei Fragestellungen eingehe.

Erstens. Wie sieht das Krankheitsbild der Patienten in dem Anwendungsgebiet von Cabozantinib aus? – Zweitens. Wie stellte sich die Versorgungssituation vor Einführung von Cabozantinib für diese Patienten dar? – Drittens. Welcher Zusatznutzen lässt sich für Cabozantinib aus der zugrunde liegenden Studie ableiten?

Zuerst zum Krankheitsbild: Gemäß Aussage des Robert-Koch-Instituts ist Leberkrebs die onkologische Erkrankung mit der drittniedrigsten Überlebensaussicht. Ein Großteil der Patienten leidet dabei unter einem Leberzellkarzinom. Patienten im fortgeschrittenen Stadium des Leberzellkarzinoms, über die wir heute im Rahmen der Nutzenbewertung von Cabozantinib diskutieren wollen, haben mit einer hohen Krankheitslast und mit einer außerordentlich schlechten Prognose zu kämpfen. Unter Best-Supportive-Care liegt das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten nach Vorbehandlung mit Sorafenib bei lediglich circa acht Monaten.

Zweitens zur bisherigen Versorgungssituation: Für Patienten nach Vorbehandlung mit Sorafenib hat der Gemeinsame Bundesausschuss Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, also als Standardtherapie. Dies allein verdeutlicht den bestehenden Versorgungsbedarf, der nun mit Zulassung und Markteinführung von Cabozantinib in Deutschland adressiert wird.

Drittens und zuletzt zur Frage, welchen Zusatznutzen Cabozantinib in der Versorgung für diese Patienten bietet: Der Nutzenbewertung liegt die Zulassungsstudie CELESTIAL zugrunde. In dieser globalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit über 700 Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben.

Das mediane Gesamtüberleben verbesserte sich von 8 Monaten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf 10,2 Monate unter Cabozantinib mit einer Hazard Ratio von unter 0,8, konsistent über alle Datenschnitte. Auch beim medianen progressionsfreien Überleben, das von 1,9 Monaten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf 5,2 Monate unter Cabozantinib fast verdreifacht werden konnte, zeigt sich der deutliche Vorteil einer Behandlung mit Cabozantinib. Auch die Krankheitskontrollrate von 64 Prozent unter Cabozantinib gegenüber 33 Prozent im zVT-Arm ist deutlich höher und bestätigt das überlegene Wirksamkeitsprofil von Cabozantinib. Dabei zeigt Cabozantinib das bekannte und beherrschbare Sicherheitsprofil, ohne dass sich neue Sicherheitssignale im Leberzellkarzinom gezeigt haben. Die bislang weltweit über 20.000 mit Cabozantinib behandelten Patienten bestätigen, dass Cabozantinib indikationsübergreifend eine sichere und wirksame Therapieoption ist.

Wir sind überzeugt, dass Cabozantinib einen deutlichen Mehrwert für Patienten nach Therapie mit Sorafenib bietet. Auf Basis der überzeugenden Daten beanspruchen wir daher in der Gesamtschau

den Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eitel, für diese Einführung. – Ich schaue einmal in die Runde: Fragen? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Herzlichen Dank. – Wir haben die Frage, wieso Sie keine Daten zur Lebensqualität erhoben haben, obwohl es diesen HCC 18 gibt. Vielleicht können Sie noch einmal erläutern, wieso dies so ist. Das wäre möglicherweise aufgrund der schweren unerwünschten Ereignisse doch ganz sinnvoll gewesen.

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

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Die Studie CELESTIAL wurde von der Firma Exelixis geplant. Sie haben zwar Daten zum Gesundheitszustand, aber entsprechend dem HCC 18 EORTC-Bogen keine Daten zur Lebensqualität erfasst. Darauf hatten wir so direkt keinen Einfluss. Es wird aber eine nachfolgende nicht-interventionelle Studie geben, bei der entsprechende Daten zur Lebensqualität erhoben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann äußere ich nochmals die Eingangsfrage an Herrn Professor Bitzer: Wir haben in der Dossierbewertung des IQWiG die Abwägung der positiven Effekte einerseits und der schweren unerwünschten Ereignisse andererseits. In diesem Zusammenhang fragte ich eingangs, wie Sie in der Versorgungspraxis die Relevanz sehen, vor allen Dingen mit Blick darauf, dass wir solche Ereignisse eben auch unter Placebo und BSC bei einem sehr großen Patientenanteil sehen. Wie ist das erklärlich? – Können Sie uns dazu vielleicht ein paar Takte sagen?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wir sehen im klinischen Alltag, was Cabozantinib angeht, bei den Patienten mit Leberzellkarzinom keine Besonderheiten im Nebenwirkungsprofil. Wie Sie schon erwähnt haben, war der Anteil der relevanten Nebenwirkungen im Placebo-Arm sehr hoch. Das kennen wir aber bei dieser Population auch von anderen Therapiestudien. Auch die Zweitlinientherapiestudie zum Beispiel mit Regorafenib hatte ähnliche Werte im Placebo-Arm.

Möglicherweise ist bei dieser Studie schon eine Besonderheit, dass die Patienten von der mittleren Dosis her deutlich weniger bekamen als diejenigen im Placebo-Arm – das waren meines Erachtens knapp unter 40 mg von dem Cabozantinib –, sodass man sich vorstellen kann, dass die hohe Nebenwirkungsrate vielleicht auch an der Dosis in Höhe von 60 mg lag, die ja dann auch reduziert werden musste, sodass die Nebenwirkungsrate insgesamt nach einer Dosismodifikation wesentlich überschaubarer ist. Wir von der Fachgesellschaft hatten auch in die Diskussion geworfen, ob nicht die Startdosis vielleicht niedriger liegen sollte, bei 40 mg. Aber ich glaube, da gibt es auch schon klinische Untersuchungen, die hinterfragen, ob die Wirkung bei diesen 40 mg genauso ist wie bei den 60 mg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Frau Dr. Hessler.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wie Herr Bitzer schon gesagt hat, lag die mediane Dosis bei 35,8 mg; aber diese mediane Dosis ist erst nach 38 Tagen erreicht worden. Das heißt, 38 Tage haben die Patienten die volle Dosierung erhalten, und es ist natürlich auch ein entsprechendes Zeichen dieser Cabozantinib-Therapie, dass die Nebenwirkungen in den ersten fünf Wochen auftreten und dann individuell über Dosisadaptationen eben die jeweils ideale Dosis heraufgestuft werden muss. Ich möchte noch einmal betonen, dass die Patienten im Median 38 Tage die volle Dosierung erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wüsste gern noch etwas zur Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom. Das ist ja nun für die Patienten, wie wir immer wieder in Anhörungen gehört haben, eine ganz bedeutsame Nebenwirkung. Inwieweit war das denn nach der Dosisreduktion, die dann vermutlich durchgeführt wurde, reversibel?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hessler.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wir haben Hand-Fuß-Syndrom als relevante Nebenwirkung erlebt. Nach Dosismodifikationen ist das Hand-Fuß-Syndrom auf niedrige Werte Grad 1 abgeklungen oder sogar vollständig reversibel gewesen, sodass nur ein äußerst geringer Anteil der Patienten die Therapie wegen eines Hand-Fuß-Syndroms dauerhaft abbrechen musste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch eine andere Frage zur Ätiologie des Leberzellkarzinoms; sie interessierte mich eigentlich schon beim letzten Verfahren. Es fiel uns auf, dass wir in den Patientenpopulationen sehr viele Patienten mit einer Hepatitis B oder C haben und einen relativ geringen Anteil Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose. Beim vorherigen Verfahren hatten wir ja einen sehr hohen Anteil asiatischer Patienten und dachten, es liege vielleicht daran. Jetzt ist dies gar nicht der Fall; das ist jetzt eher ein niedriger Anteil. Sind da Unterschiede in der Ätiologie der Leberzirrhose zu sehen, die dann ins Leberzellkarzinom läuft, oder erleben Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose das Leberzellkarzinom gar nicht mehr? Wie kann man es sich also erklären, dass dieser Anteil so gering ist, und ist das überhaupt repräsentativ?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bitzer; alle gucken auf Sie.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Also, ich weiß jetzt nicht, wie groß der Anteil von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose war.

(Frau Dr. Hessler [Ipsen Pharma]: 20 Prozent!)

– 20 Prozent. Und das war über alle Patienten hinweg oder in der westlichen Population?

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wir hatten über alle Patienten hinweg in sämtlichen Populationen 20 Prozent alkoholtoxisch bedingte Leberzirrhose und 10 Prozent NASH-bedingte Leberzirrhose.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich würde vermuten, dass dann in der westlichen Population der Anteil der alkoholbedingten Leberzirrhose eher höher noch ist.

Zu ihrer Frage, ob Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose das HCC überhaupt erleben: Sie erleben das auch; wir sehen das auch nicht selten in der Klinik. Ich kann jetzt nur eine Schätzung abgeben: Bei unserem Patientenkollektiv in Süddeutschland haben wahrscheinlich um die 30 Prozent der Patienten, die zur Behandlung anstehen, eine alkoholbedingte Leberzirrhose mit HCC.

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

Herr Dr. Nell: Ich habe noch eine Frage hinsichtlich des Child-Pugh-Stadiums; es wurde ja auch vom Vorsitzenden eben schon adressiert. In der Studie waren Patienten mit Child-Pugh B nicht eingeschlossen bzw. es war ein Patient im Verum-Arm vorhanden. Das Anwendungsgebiet umfasst diese

Patienten allerdings mit. Das hieße in der Folge, dass man angesichts der Studie, in der faktisch nur Child-Pugh-A-Patienten eingeschlossen sind, aus ihr heraus lediglich Aussagen über Child-Pugh A machen kann. Somit ist jetzt die Frage an die Kliniker bzw. an den Hersteller: Wie verhält es sich nun mit Child-Pugh B? In der Fachinformation habe ich lediglich gefunden, dass für diese Patienten keine Dosisempfehlungen gegeben werden können. Vielleicht können Sie mir etwas dazu sagen, wie Cabozantinib bei Child-Pugh B zu betrachten ist.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wir haben einen beträchtlichen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens über sämtliche Subgruppen hinweg. Dieser Vorteil findet sich auch konsistent in sämtlichen Datenschnitten, sodass wir davon ausgehen, dass sich dieser Vorteil auch auf sämtliche Patienten übertragen lässt.

Wir haben die Zulassung ohne Einschränkung. Sie haben recht, in der Einschlussliste sind Patienten mit Child-Pugh-B-Status ausgeschlossen worden. Das ist darin begründet zu sehen, dass die Prognose dieser Patienten natürlich wesentlich schlechter ist, mit einer wesentlich kürzeren Lebenserwartung. Natürlich muss man bei der Planung einer solchen Studie schon sicherstellen, dass die Patienten noch eine gewisse Lebenserwartung haben, um entsprechende Aussagen treffen zu können. Wir haben keinen Hinweis darauf, dass Patienten in einer Subgruppe nicht ebenso von dem beträchtlichen Überlebensvorteil und PFS-Vorteil profitieren sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Darf ich da nachfragen? Sie sprechen davon, dass Sie dieses gute Ergebnis in allen Subgruppen erreichen. Sie haben aber keine Subgruppe mit Child-Pugh B. Das heißt, Sie extrapolieren jetzt das Ergebnis aus Subgruppen, die Sie über andere Parameter bilden, auf diese Patientengruppe mit Child-Pugh B.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wir haben keine Subgruppenanalyse der Child-Pugh-B-Patienten, weil diese eben auch nicht eingeschlossen worden sind; aber wir haben Subgruppenanalysen von anderen Patienten mit ebenfalls schlechterer Prognose, wie zum Beispiel mit sehr hohem AFP-Level, wie zum Beispiel mit höherem Lebensalter, bei denen wir ebenso den beträchtlichen Überlebensvorteil sehen, sodass wir davon ausgehen, dass die Ergebnisse einen relevanten Schnitt über die Patienten geben.

Wenn ich ergänzend noch dazu beitragen darf: Ich hatte schon erwähnt, dass wir eine große nicht-interventionelle Studie auflegen werden. Hierbei haben wir keine Einschränkung in der Zulassung hinsichtlich des Child-Pugh-B-Status. Das heißt, in dieser nicht-interventionellen Studie werden dann auch Patienten mit Child-Pugh-B-Status erfasst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell bitte und dann Frau Müller.

Herr Dr. Nell: Wenn ich Ihre jetzigen Ausführungen höre, ergibt sich für mich folgende Frage: Aber man kann doch sagen, das Nebenwirkungsrisiko wäre bei Child-Pugh B höher?

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Dazu haben wir keine Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. So unterschiedlich kann man fehlende Daten interpretieren. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Herrn Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei Fragen an den hier heute anwesenden leider einzigen medizinischen Experten, an Professor Bitzer. Die eine Frage betrifft das, was wir eben diskutiert haben: Welchen Stellenwert hat Cabozantinib in der Second Line bei Patienten mit einer stärker eingeschränkten Leberfunktion? Haben Sie eventuell Erfahrungen aus der Praxis? Wenden Sie es überhaupt an? Die Zulassung ist ja weit erteilt.

Meine zweite Frage ist: Wir haben ja hier einen Überlebensvorteil, bei dem sich die absolute Differenz in der Größenordnung von etwas über zwei Monaten bewegt. Wir haben diese bekannten Nebenwirkungen in allen Raten, also auch in den Gesamtraten, nicht nur bei den spezifischen UEs. Wie sehen Sie diesen etwa zweimonatigen Benefit vor dem Hintergrund der Therapiealternativen und der Situation dieser Patienten in der Klinik, und zwar im Verhältnis zu dem, was sie dafür sozusagen zahlen müssen?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Zu der ersten Frage: Child-Pugh-B-Patienten sind durchaus auch eine heterogene Gruppe. Es gibt Child-Pugh-B-Patienten, die sich gerade zwischen Child-Pugh-A und -B unterscheiden mit B7, wenig Aszites, wenig Enzephalopathie. Sie haben sicherlich eine wesentlich bessere Prognose als Child-Pugh-B-Patienten mit 9 Punkten und beispielsweise Enzephalopathie oder ausgeprägter Aszites-Ausbildung.

Man kann nicht generell sagen, ob Child-Pugh-B-Patienten profitieren oder nicht profitieren, weil wir eben bisher keine belastbaren Daten haben. Die Kliniker, so denke ich, wenden bei einem Patienten mit einer grenzwertigen Child-Pugh-B-Leberfunktion die entsprechenden zur Verfügung stehenden Medikamente auch an, vielleicht etwas vorsichtiger als bei Patienten mit einer Child-Pugh-A-Leberfunktion. Aber wie gesagt, es gibt keine belastbaren Daten dazu. Aus der Klinik kennt jeder Einzelfälle, die ich jetzt aber nicht zitieren möchte, weil ich denke, dass sie nicht verlässlich und aussagefähig sind. Aber es ist nicht so, dass generell Child-Pugh-B-Patienten in der Anwendung ausgeschlossen sind.

Zum zweiten Punkt: Diese zwei Monate Überlebensvorteil sind natürlich ein statistischer Wert. Wenn wir vor dem Patienten sitzen und ihn hinsichtlich einer Therapie beraten, dann darf man diese zwei Monate eigentlich nicht als absolute Zahl nennen, weil es doch Patienten gibt, die ganz erheblich von der Therapie profitieren, andere natürlich auch überhaupt nicht. Aber ich denke, es ist eine relevante Zahl, es ist eine belastbare Zahl, die auch durch eine gute Studie erhoben worden ist. Es ist in der klinischen Betreuung wichtig, dem Patienten etwas anbieten zu können, sodass er schon auch die Möglichkeit hat, darauf gut zu reagieren, ein gutes Ansprechen zu entwickeln.

Ich denke, ein Punkt ist auch noch Folgendes: Ich weiß, PFS ist immer eine etwas schwierige Diskussion. Aber wir haben ja hier auch einen Unterschied im PFS von rund drei Monaten, und das bedeutet: Dadurch, dass ich im HCC jetzt zunehmend mehr Medikamente zur Verfügung habe, ist es für mich als Kliniker durchaus relevant, ob ich die Therapie nach zwei Monaten oder nach fünf Monaten ändern muss und dem Patienten noch eine andere Therapie geben muss. Also, es ist hier eine positive Studie mit einem positiven Signal, und dies darf man jetzt nicht auf eine Diskussion über einen Benefit von zwei Monaten reduzieren.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie so verstanden, dass Sie praktisch dem Patienten etwas anbieten und diese Abwägung dann sozusagen diskutieren, und dass es für Sie wichtig ist, dass Sie die Möglichkeit haben, diesen Patienten, für die Sie wohl in der Versorgung bisher auch keine Alternative haben,

eine Option anbieten zu können, die auch das Überleben verlängert, und dann im Einzelfall mit dem Patienten zu entscheiden.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wir wollen eine als wirksam getestete Therapie anbieten, ja.

Frau Dr. Müller: Ja, okay. – Und die Nebenwirkungen würden Sie sozusagen aus Ihrer klinischen Erfahrung als für die Patienten potenziell akzeptabel einschätzen?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wir haben gelernt, mit Nebenwirkungen dieser Art umzugehen, die ja bei anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren ähnlich sind, auch speziell bei dieser Patientenpopulation. Das Medikament ist ein sicheres Medikament. Wie wir vorhin schon diskutiert haben, hatten wir auch im Placebo-Arm bei über einem Drittel der Patienten Grad-III- und Grad-IV-Nebenwirkungen, sodass man in Bezug auf die Anwendung des Medikaments aus klinischer Sicht keine Bedenken hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe nur eine Rückfrage zu der Äußerung Frau Hesslers von vorhin. Sie meinten, es gebe keine Informationen, ob Child-Pugh-B- oder -C-Patienten unter Cabometyx mehr Nebenwirkungen zu befürchten haben. Zum einen wird Cabometyx über die Leber abgebaut. Das heißt, es ist durchaus zu erwarten, dass mehr Nebenwirkungen auftreten, und es treten ja auch Nebenwirkungen auf die Leber auf, zum Beispiel Leberfunktionsteststörungen. Zudem steht in Ihrer Fachinformation:

„... ein verhältnismäßig größerer Anteil der Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-B) entwickelte eine hepatische Enzephalopathie unter Behandlung mit Cabozantinib. Cabometyx wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-C) empfohlen, da Cabozantinib in dieser Population nicht untersucht wurde und die Exposition bei diesen Patienten erhöht sein könnte.“

Das widerspricht sich in meinen Augen ein wenig.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Ich darf das vielleicht noch einmal klarstellen: Ich habe jetzt nicht gesagt, dass wir bei Child-Pugh-B-Patienten kein anderes Nebenwirkungsprofil haben, sondern dass uns dazu keine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt. Aber natürlich wird die Substanz hepatisch eliminiert, und natürlich ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung davon auszugehen, dass entsprechend auch der Metabolismus verändert sein könnte. Wie Herr Bitzer schon ausgeführt hat, gehe ich davon aus, dass der Kliniker mit der Dosierung entsprechend titrieren wird.

Ich möchte es nochmals wiederholen: Ich habe gesagt, uns liegen hierzu keine kontrollierten Daten aus einer prospektiven randomisierten Studie vor. Über alles andere können wir nur spekulieren bzw. dem Kliniker und seiner Erfahrung das Wort übergeben.

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

Frau Dr. Boldt: Ich habe doch noch einmal eine Rückfrage an den Fachexperten wegen der Vorteile, die Sie angesprochen haben, die die Patienten trotz nur zwei Monaten Überlebensvorteil haben. Können Sie das bitte nochmals ausführen?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wenn Sie die Studienergebnisse betrachten, dann ist für eine geringere Population eine gute Wirkung nachgewiesen. Zum Beispiel kennen wir das von Sorafenib, mit dem wir jetzt über zehn Jahre Erfahrung haben. Wir betreuen einzelne Patienten, die deutlich länger als zwei Jahre in unserer Betreuung sind. Es ist also nicht so, dass man sagen kann, die Patienten leben

nur zwei Monate länger mit dem Medikament. Vielmehr gibt es Patienten in einer kleinen Zahl von Einzelfällen, die eine Komplettremission bekommen, es gibt Patienten, die partielle Remission bekommen, und es gibt eine große, überwiegende Mehrzahl der Patienten, die, wenn das Medikament wirkt, einen stabilen Krankheitsverlauf haben.

In diesem ganzen Spektrum finden Sie Patienten, die von dem Medikament wirklich gut profitieren und auch sehr lange betreut werden können. Aber Sie haben auf der anderen Seite des Spektrums natürlich auch Patienten, die überhaupt nicht auf eine Therapie ansprechen. Aber das gilt für alle Tumorthérapien. Von daher ist eine Reduktion der Betrachtungsweise, zu sagen, das Medikament bringe ja nur zwei Monate mehr Überlebenszeit, zu kurz gedacht, weil diejenigen Patienten, die davon profitieren, wirklich auch relevant lange, wesentlich länger, von dem Medikament profitieren können. Deshalb vermeiden wir eigentlich auch in dem ärztlichen Gespräch mit dem Patienten, diese zwei Monate zu erwähnen; denn wenn Sie einmal eine solche Zahl in den Raum stellen, prägt sich das auch sofort bei dem Patienten ein. Das ist wirklich ein statistischer Wert und für den einzelnen Patienten nicht relevant. Relevant ist: Ich habe eine Studie, die in einem guten Setting randomisiert eine Substanz positiv getestet hat, und diese Substanz hat ein Signal. Ob der betreffende Patient zu derjenigen Gruppe gehört, die davon profitiert, oder nicht, finden Sie erst heraus, wenn Sie die Therapie dann auch beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Wieseler, Frau Müller und Herrn Mayer.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Bitzer. – Ich würde bei der Beschreibung der Vorteile einzelner Patienten nochmals auf die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben verweisen wollen, wo Sie ja sehen, dass insbesondere im späteren Verlauf die Kurve praktisch parallel zur BSC-Kurve verläuft. Das heißt, es gibt einzelne Patienten, die auch mit dieser Erkrankung ein längeres Überleben haben. Wir sehen aber da tatsächlich in dieser Studie, insbesondere am Ende der Kurve, keinen Unterschied zu der Cabozantinib-Kurve. Es gibt im frühen Verlauf diesen Bauch, der zu dem Unterschied im medianen Überleben führt; aber wir sehen dann insbesondere im späten Verlauf eine starke Parallelität der Kurven mit dem BSC, sodass Sie natürlich, wenn Sie den einzelnen Patienten betrachten, der einen längeren positiven Verlauf hat, diesen gegebenenfalls genauso unter der BSC sehen würden. – Das einfach nur noch einmal zur Klärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik? – Herr Professor Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Das ist auch ein Effekt, den wir natürlich von einer ganzen Reihe von anderen Substanzen und auch bei dieser Entität kennen. Vielleicht aus klinischer Sicht relevante Zahlen wären da noch: Wie ist das Überleben nach zwölf Monaten? Wie ist das Überleben nach 18 Monaten? Dazu kenne ich jetzt im Augenblick die Zahlen nicht auswendig; aber ich nehme an, dass hier auch ein Unterschied zum Placebo-Arm vorhanden ist. Den Fakt, dass sich die Kurven zu einem ganz späten Zeitpunkt angleichen, kennen wir eigentlich von allen anderen Substanzen in dieser Entität genauso. Relevant ist, dass Sie in einem bestimmten Zeitraum auch einen Nutzen für den Patienten sehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Genau darauf wollte ich auch noch hinaus; denn wenn man sich den Kaplan-Meier-Plot anschaut, sind nach hinten heraus eben relativ wenig Patienten, die noch unter Risiko stehen. Viele Patienten sind zu dem Zeitpunkt schon zensiert, weil die Studie einfach beendet

wurde. Das heißt, das Zusammenlaufen der Kurven in einem solchen Kaplan-Meier-Plot ist etwas völlig Übliches, und das sieht man immer. Das hat aber nichts damit zu tun, ob die Therapie nach hinten heraus gut funktioniert oder nicht. Vielmehr sieht man im Mittelteil sehr schön, ob die Patienten profitieren, und man sieht in dieser Parallelverschiebung nämlich sehr schön, dass ein ganzer Teil der Patienten im Gesamtüberleben profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Die Patienten sind natürlich in beiden Armen zensiert. Es ist richtig, dass Sie hinten heraus nur noch wenig Patienten haben. Nichtsdestotrotz ist es in der Interpretation der Verläufe einzelner Patienten, von denen Herr Bitzer jetzt gesprochen hat, relevant, sich das anzuschauen. Es bleibt unbenommen, dass das da hinten unsichere Daten sind, aber auch die Zensierung greift in beiden Gruppen. Mir ging es hier primär darum, zu adressieren, dass die Betrachtung der Verläufe einzelner Patienten schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da stimmen Sie zu, Herr Schwenke, nicht?

(Herr Dr. Schwenke [Ipsen] nickt)

Als Nächstes haben wir Frau Müller und Herrn Mayer.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch noch eine Frage zu dem, was Sie, Herr Professor Bitzer, aus Ihrer klinischen Erfahrung ausführten, dass möglicherweise manche Patienten sehr gut profitierten und andere gar nicht ansprechen. Natürlich wird das statistisch nicht vollständig abgebildet; das ist klar.

Nun betrifft meine Frage Folgendes: Wir haben ja besprochen, dass in der Studie Patienten mit einer stärker eingeschränkten Leberfunktion bei Child-Pugh-B nicht eingeschlossen waren. Der pharmazeutische Unternehmer hat auf Subgruppenanalysen verwiesen, in der Studie zum Beispiel gebildet im Hinblick auf Alpha-Fetoprotein oder Alter, was ebenfalls eine gewisse Risikostratifizierung bedeutet, wobei man keine Effektmodifikation gefunden habe. Jetzt ist meine Frage an Sie als Kliniker: Haben Sie aus klinischer Sicht Erfahrung mit irgendwelchen Prädiktoren für ein Therapieansprechen, wie beispielsweise Alpha-Fetoprotein oder bei der Grenze zu Child-Pugh-B, das Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie? Haben Sie da Erfahrungen? Gibt es etwas, was Sie da bei der Beantwortung der Frage steuert, ob Sie das Medikament anwenden oder nicht, oder probieren Sie einfach?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Habe ich die Frage richtig verstanden? – Sie fragen, ob Faktoren, die in der Studie berichtet worden sind, vorhersagen können, ob Patienten mit Child-Pugh-B-Leberzirrhose das Medikament vertragen?

Frau Dr. Müller: Meine Frage resultiert aus Ihrer Beschreibung, dass Sie klinisch so große Spannen beim Ansprechen erleben, manche Patienten, die ein sehr langes Überleben haben, und andere, die gar nicht ansprechen: Gibt es aus Ihrer klinischen Erfahrung irgendwelche Prädiktoren – die anderen habe ich bloß genannt, weil sie hier angesprochen wurden – für ein Therapieansprechen? Erleben Sie beispielsweise, dass Patienten, die eine schon etwas ausgeprägtere hepatische Enzephalopathie haben, ob das nun Child-Pugh-B qualifiziert oder nicht, anders ansprechen oder dass Alpha-Fetoprotein eine Rolle spielt oder irgendetwas? Kennen Sie so etwas aus Ihrer klinischen Erfahrung?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Für Cabozantinib und hepatozelluläres Karzinom kenne ich diese Daten nicht. Ich weiß auch nicht, ob es Daten dazu gibt. Wir selber haben für Sorafenib ein großes Forschungsprojekt, das vom BMBF gefördert wird und in dessen Rahmen seit einiger Zeit versucht wird, für Sorafenib prädiktive Faktoren vorab herauszufinden. Das ist nicht einfach; das ist ein hochkom-

plexes Feld. Aktuell ist eine Studie erschienen, die aus einer komplexen Anzahl von Faktoren für Regorafenib prädiktive Faktoren aufgezeigt hat. Beim hepatozellulären Karzinom sind mir für Cabozantinib keine solchen Daten bekannt. Sicherlich ist es nicht ein einzelner Marker wie AFP oder Alter, der eine verlässliche Prädiktion gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir Herrn Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe kurz noch einmal eine Sache anzumerken, die Frau Wieseler hier so halb erklärt hat, nämlich dass es sich um ein statistisches Phänomen handelt. Dies bezieht sich auch auf die von Herrn Bitzer erwähnten Einzelfälle. Wir haben nun einmal einen Median, und 50 Prozent der Patienten haben weniger als zwei Monate Überlebensvorteil, 50 Prozent mehr. Das wollte ich an der Stelle nur sagen. Es ist einfach so: Einzelfälle gibt es in alle Richtungen, und genauso ist eigentlich das Konfidenzintervall des Gesamtüberlebens relativ stabil. Zehn versus acht heißt auch, wir haben einerseits neun versus elf und andererseits sieben versus zehn. Das heißt, auch da liegt zumindest in der Studienpopulation der mediane Überlebensunterschied letztendlich in der gleichen Größenordnung. Wir haben also keine großen Ausreißer darin, die irgendwie extrem lang leben, während andere nur ganz kurze Zeit überleben. Vielmehr ist der Median in dem Bereich, in dem er abgebildet ist, relativ stabil.

Zu folgendem Sachverhalt habe ich tatsächlich an Herrn Bitzer noch konkret eine Frage: Wir haben zwar gesagt, einerseits liegt bei den SUEs zum Beispiel der Unterschied auch in dem Placebo-Arm bei 33 Prozent oder ist überhaupt die Grundrate sehr hoch. Aber es sind natürlich einfach nur SUEs über die Gesamtpopulation. Andererseits sieht man bei den Einzel-UEs, zum Beispiel eben beim Hand-Fuß-Syndrom, nun einmal 0 Prozent in der BSC-Gruppe und 17 Prozent in der Verum-Gruppe, genauso bei den Schleimhautentzündungen 14 Prozent vs. 2 Prozent oder bei der Stomatitis 14 Prozent vs. 2 Prozent. Gegenüber dem Komparator haben wir also eine erkleckliche, klare Inzidenz dieser für den Patienten durchaus belastenden Nebenwirkungen Stomatitis, Hand-Fuß-Syndrom und Schleimhautentzündungen. Ich glaube, das ist im Verhältnis zur Überlebensverlängerung relevant. Meines Erachtens sind die Gesamtraten bei dieser ohnehin schwerkranken Population natürlich nicht so diskriminierend wie diese spezifischen UEs. Ich wollte nur fragen, ob Sie das auch so sehen. Die Patienten sind ohnehin belastet. – Also trotzdem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bitzer und dann Herr Dr. Schwenke.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich komme noch einmal ganz kurz auf diese Einzelfälle zurück: Ich möchte jetzt hier nicht den Einzelfällen das Wort reden. Meines Erachtens ist Folgendes wichtig: Wenn Sie als Kliniker eine wirksame Substanz haben, dann werden Sie auch wirklich Verläufe sehen, die sich ungewöhnlich gut entwickeln. Wenn die Substanz unwirksam ist, sehen Sie solche Verläufe nicht. Ich hatte mir auch noch einmal kurz die Kaplan-Meier-Kurve angeschaut, weil wir über diese Daten vorhin gesprochen hatten. Da sieht man zu 12 und zu 18 Monaten eigentlich schon einen deutlichen Unterschied, was die Überlebensrate angeht, sodass es durchaus auch klinisch relevant sein kann.

Jetzt aber nochmals zu den Nebenwirkungen, zu Ihrer speziellen Frage. Diejenigen Nebenwirkungen, die Sie gerade aufgezählt haben, sind die typischen Nebenwirkungen von Tyrosinkinase-Inhibitoren: Das Hand-Fuß-Syndrom kennen wir sonst nicht von der Betreuung von Leberpatienten, Stomatitis normalerweise auch nicht. Das sind durchaus für die Substanz spezifische Nebenwirkungen, die man auch der Substanz zuschreiben muss; das stimmt. Aber sie sind bei Cabozantinib in Einzelfällen sicherlich sehr stark ausgeprägt, jedoch bei den meisten Patienten aus klinischer Sicht gut zu betreuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Vielleicht noch zu folgender Frage, über die wir auch schon ein paar Mal in diesem Gremium diskutiert haben: Sollte man lieber die Hauptkategorien oder die einzelnen unerwünschten Ereignisse anschauen? In der Tat vergleichen wir hierbei nicht gegen eine aktive Substanz, sondern gegen Best-Supportive-Care. Insofern ist es ganz logisch, dass wir auf der einen Seite in spezifischen unerwünschten Ereignissen gewisse Spitzen sehen. Auf der anderen Seite sehen wir in dem Best-Supportive-Care-Arm aber auch ein sehr breites Spektrum, das heißt, erkrankungsbedingte Ereignisse, die erhoben werden, die natürlich in dem Verum-Arm genauso auftreten. Wenn man sich insgesamt die Hauptkategorien anschaut – dies haben wir auch ganz klar im Dossier geschrieben –, so sieht man da natürlich einen geringeren Nutzen, also mehr unerwünschte Ereignisse unter dem Verum, das gegenüber einer Best-Supportive-Care aktiv ist. Das ist eben auch der große Unterschied zu dem letzten Verfahren, zum Nierenzellkarzinom, bei dem es eine aktive Substanz war, gegen die wir verglichen haben, während wir hier wirklich gegen Best-Supportive-Care vergleichen, das heißt gegen nichts.

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

Frau Dr. Wieseler: Ja, es ist richtig, dass diese Gesamtraten einfach auch den Krankheitszustand der Patienten mit Ereignissen abbilden, die dann eher der Grunderkrankung als den Nebenwirkungen zuzurechnen sind. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass wir in diesen Auswertungen immer nur das erste Ereignis eines Patienten zählen. Das heißt, die zusätzlichen Ereignisse, die durch die Medikation hinzukommen, bilden sich in diesen Gesamtraten nicht ab. Sie kann ich dann sehen, wenn ich auf die spezifischen UEs schaue; da sehe ich ja dann tatsächlich die Ereignisse, die spezifisch von der Medikation herrühren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ich bin irritiert. Auch bei den einzelnen unerwünschten Ereignissen schauen wir uns ja die Zeit bis zum ersten Ereignis an. Das heißt, wenn der Patient mehrere Ereignisse hat, werden sie auch nur einmal gezählt. Wir hatten ja auch in früheren Verfahren immer wieder einmal andere Dinge wie Inzidenzdichten eingebracht, wobei man eben die Perioden von unerwünschten Ereignissen anschaut, die ja nicht so honoriert wurden, um es einmal so zu sagen.

Hinsichtlich dieser Zeit bis zum ersten Event ist relativ wichtig, dass man sich anschaut, wann das passiert. Selbstverständlich bildet das nicht den Gesamtkomplex unerwünschter Ereignisse ab, wie Sie es vielleicht ansprechen wollen. Das macht unter anderem die EMA bei ihrer Sicherheitsbewertung, bei der Abwägung des Risiko-Nutzen-Profiles. Dabei hat die EMA hier den Nutzen gesehen und dann die Zulassung ausgesprochen.

Insgesamt glaube ich aber schon, dass man über die Hauptkategorien, wenn man sie sich anschaut, sehr wohl ein recht gutes Bild davon bekommt, inwieweit ein größerer Schaden vorliegt, insbesondere hier, da der Fall relativ einfach ist. Das heißt, man guckt sich die Hauptkriterien an, die Hauptkategorien in den unerwünschten Ereignissen und sieht den größeren Schaden. Wenn man sich die Hauptkategorien anschaut, dann kann man doch viel besser abwägen, was der Vorteil und was der Nachteil ist. Beim letzten Mal war es ja umgekehrt; da hatten wir den Vorteil, jetzt haben wir den Nachteil. Natürlich, ihn muss man so auch adressieren: Man vergleicht gegen Best-Supportive-Care, man erwartet bei einem TKI natürlich mehr Nebenwirkungen. Aber man hat ja auch den Vorteil und

eben nicht nur den Vorteil im Gesamtüberleben, sondern auch in der Rate der Stable Disease; man sieht es im PFS, man sieht in den Response-Kriterien, dass die Patienten wirklich davon profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich glaube, wir sind uns hier einig, dass wir in den Gesamtraten das Auftreten unterschiedlicher UEs in der Summe eben nicht abbilden können, sondern dass da immer nur das erste Ereignis pro Patient eingeht. In den spezifischen UEs sehen wir auch das erste Ereignis pro Patient; da gebe ich Ihnen natürlich recht. Nichtsdestotrotz können wir in der Situation, da wir eine starke Belastung durch die Grunderkrankung haben, besser zwischen den Medikamentenwirkungen und den Ereignissen aus der Grunderkrankung differenzieren. Die Inzidenzdichten haben ihre eigenen Probleme. Ich glaube, das können wir jetzt hier nicht lösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Irritation beseitigt, Herr Schwenke? – Ich möchte Sie ungern irritiert nach Hause gehen lassen.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Das ist sehr schön. – Danke schön. – Nein, das Schwierige, was wir auch hier in diesem Fall gesehen haben, ist beispielsweise Folgendes: Nehmen wir Abdominal pain, also Bauchschmerzen, wobei es einen signifikanten Vorteil gebracht hat. Das heißt, hier hat man wirklich einen signifikanten Vorteil für Cabozantinib. Jetzt ist aber die Frage: Wie ist denn das gegenüber unerwünschten Ereignissen zu gewichten, die einen Nachteil bringen? Deswegen plädieren wir eben so sehr dafür, dass man sich die Hauptkategorien anschaut. – Dies nur als Nachsatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Jetzt muss ich doch noch einmal etwas erwidern. Der Ausgangspunkt war wohl, dass Frau Wieseler auch erklären wollte, dass ja die ohnehin statistisch signifikant zum Nachteil der Intervention geratenen Hauptklassen – Das ist ja die Grundfeste: Abbruch wegen UE doppelt so hoch, schwere UEs 50 vs. 84 Prozent und eben SUEs 30 vs. 45 Prozent. Das ist ja nun einmal echt statistisch signifikant. Nur das Grundrauschen macht da den Unterschied vermeintlich geringer, so sage ich jetzt einmal, rein wenn man so einfach Fälle vergleicht – in Anführungszeichen –, weil einfach eine große Krankheitslast schon da ist. Das war ja ein bisschen versucht worden. So hat man zumindest das Gefühl, es dann zu relativieren: Die Patienten sind ohnehin krank, und dann sind sie halt ein bisschen kränker, wenn sie das Cabozantinib kriegen.

Meines Erachtens war eigentlich der einzige Grund der Diskussion, dass man es anhand der Einzel-UEs ja durchaus sieht, wo letztendlich zum Beispiel 0 vs. 17 Prozent sind, und da ist ja auch nur das erste Ereignis gewertet. 17 Prozent in der Intervention heißt, das erste Ereignis ist da, und die 0 Prozent bekommen kein erstes Ereignis, weil sie nie ein erstes Ereignis hatten. Da ist es ja eindeutig: 17 vs. 0 heißt, es ist eine Unterschätzung da, weil sie bei ≥ 3 auch zwei oder drei Ereignisse gehabt haben können, zum Beispiel beim Hand-Fuß-Syndrom, und trotzdem wird nur das erste Ereignis gezählt. Das ist bei diesen Gesamtraten etwas verwischt, weil da im Endeffekt ja vieles zusammenkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller und dann noch einmal Herr Schwenke.

Frau Dr. Müller: Ich will auch noch mal ganz kurz auf den Punkt eingehen. Ich weiß nicht, vielleicht führt die Diskussion im Moment ein bisschen zu weit; aber sie wird ja hier häufiger geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir haben auch noch etwas Zeit.

Frau Dr. Müller: Nein, nur kurz. – Das Problem wurde ja schon mehrfach thematisiert und besteht darin, dass wir hier bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, in welcher Operationalisierung auch immer, das hohe Grundrauschen in Form von Morbiditätsereignissen enthalten haben. Zumindest aus meiner Sicht haben wir Patienten, die einfach durch ihre Grunderkrankung schon eine so hohe Krankheitslast haben, dass sie sich auch in Gestalt unerwünschter Ereignisse äußert – ich weiß nicht, ob Sie das aus klinischer Sicht bestätigen können –, und deshalb haben wir hier eine Situation, in der wir halt dieses Grundrauschen haben. Das können wir auch nicht so einfach herausfiltern.

Meine Frage ist: Haben Sie die Ereignisse auch über den Progress hinaus erhoben? Ich denke, das ist nicht geschehen, so wie ich das gelesen habe; da hatten wir einen großen Unterschied. Das könnte möglicherweise ein Faktor sein – Progress verursacht ja Symptome –, der dieses Grundrauschen noch sehr verstärkt, weil natürlich die Symptome des Progresses dann auch teilweise in die unerwünschten Ereignisse einfließen. Ist das hier geschehen oder nicht?

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

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Wie bei den wohl meisten Studien ist es so, dass bis 30 Tage nach Ende der Behandlung erhoben wurde, das heißt, wenn der Progress zum gleichen Zeitpunkt passiert ist, eben 30 Tage nachbeobachtet wurde. Es wurden aber die unerwünschten Ereignisse, die im Dossier dargestellt sind, um die System-Organ-Class Neoplasien bereinigt. Das heißt, die Progression explizit als Progression wurde aus den unerwünschten Ereignissen herausgenommen. Was wir natürlich nicht herausnehmen können, sind solche Dinge wie Fatigue, die ja durch das Medikament oder durch die Grunderkrankung passieren können; sie können wir nicht herausfiltern. Aber progressionsbereinigt sind die unerwünschten Ereignisse, und 30 Tage nach Behandlung wurde die Beobachtung gestoppt.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist genau das, was ich wissen wollte. Sie haben also zum einen nicht lange über den Progress hinaus beobachtet. Zum anderen haben Sie diejenigen Ereignisse, die leicht herausrechenbar sind, nämlich die Progressereignisse, die dann auch als Neoplasien kodiert wurden, herausgerechnet. Die anderen sind das, was passiert, wenn man halt eine hohe Krankheitslast hat. Man kann nicht alles herausrechnen, weil man ja teilweise nicht weiß, woher etwas kommt. – Genau, danke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ganz genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hessler.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Vielleicht darf ich zu dieser Diskussion noch kurz beitragen, dass Cabozantinib durchaus als sicheres Arzneimittel zu bewerten ist. Es ist seit über zweieinhalb Jahren zugelassen. Wir überblicken insgesamt über 20.000 Patienten, die mit Cabozantinib behandelt worden sind. Wir haben keine neuen Sicherheitsrisiken, es gab keine Rote-Hand-Briefe, aber eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Substanz hat Nebenwirkungen, und zwar die TKI-typischen Nebenwirkungen, die üblicherweise in den ersten fünf Wochen auftreten, aber gut coupierbar und behandelbar sind bzw. denen durch Dosismodifikationen auch entgegenzutreten ist. Somit möchte ich nochmals festhalten, dass wir es hier insgesamt schon mit einem sicheren Arzneimittel zu tun haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist Grundvoraussetzung dafür, dass wir uns überhaupt damit befassen; denn wenn es kein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis gegeben hätte, dann hätte die

EMA die Zulassung nicht ausgesprochen. Wenn wir hier über Nebenwirkungen diskutieren, dann diskutieren wir nicht darüber, dass das Arzneimittel in der Gesamtabwägung unsicher ist, sondern wir diskutieren über die Frage, ob möglicherweise gegenüber Placebo in stärkerem Maße auftretende Nebenwirkungen im Rahmen einer Saldierung die positiven Effekte in irgendeiner Form nach unten relativieren können. Damit überhaupt kein falscher Zungenschlag hereinkommt: Wir sind an die Festlegung der Zulassung, die eben die Wirksamkeit und die Sicherheit dieses Arzneimittels bestätigt hat, gebunden, und wir vergleichen es mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ich habe noch eine Frage zu dem Grundrauschen. Das ist ja alles ganz hübsch. Eben haben wir gehört: Der Progress kommt später, großer Vorteil, man muss die Leute erst nach drei Monaten statt vielleicht nach vier Wochen umstellen oder Gott weiß was. Können Sie uns denn sagen, so gefühlt oder vielleicht sogar belastbar, wie viele Patienten im Zeitraum der Nachbeobachtung einen Progress erlitten haben?

Das ist ja die *Conditio sine qua non* für das, Frau Müller, was Sie jetzt argumentieren wollen. Wenn ich sage, okay, das Grundrauschen erhöht sich, wenn sie einen Progress haben, dann zählt der Progress nicht. Aber mit dem Progress kommt dann eben die Fatigue, dann erbrechen sie sich, und dann kommt der Tod so langsamer näher, und dann wird alles schlechter. Das wäre durchaus eine Erklärung, setzte aber für mich voraus, dass auch eine relevante Gruppe von Patienten dabei wäre, die eben unter der Nachbeobachtung 30 Tage nach Absetzen des Medikamentes tatsächlich in den Progress gelaufen sind. Gibt es da irgendeinen Anhaltspunkt, oder sind wir jetzt hier wieder im Spekulativen?

Wir haben ja die Wirksamkeit eben auch auf die Child-Pugh-B-Population übertragen, obwohl es da keine Daten gibt, und bei den Nebenwirkungen haben wir gesagt, ja, da gibt es keine Daten, deshalb kann man dazu nichts sagen; wir haben also eine hochspekulative Aussage mit zweierlei Gewichtungen getroffen. Jetzt aber kommen wir hier und sagen, na ja, das Grundrauschen kann durch den Progress erhöht sein. Ich stelle also einfach nur die Frage, ob man mit der Argumentation etwas anfangen kann. Mit ihr könnte man etwas anfangen, wenn Sie sagten: Okay, 50 Prozent haben den Progress dann in der Nachbeobachtungszeit erlitten, und da muss man eben dann sehen, dass damit allerlei Imponderabilien verbunden sind. – Gibt es da etwas, Herr Schwenke? Sie kennen doch immer die Zahlen so gut.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Genau. Vielleicht kann ich ein bisschen Licht ins Dunkel bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das wäre schön, auch wenn wir uns nicht sehen.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Dann versuche ich es einmal. – Wir haben die Zeit bis zur Progression, nämlich progressionsfreies Überleben. Da sind wir auf der einen Seite bei 5,1 Monaten gegenüber 1,9 Monaten in der Best-Supportive-Care-Gruppe. Die Behandlungszeiten waren vier Monate gegen zwei Monate. Das heißt, die Placebo-Patienten haben wirklich durchgenommen – das ist ja auch nicht wirklich überraschend –, die Cabozantinib-Patienten haben im Median ungefähr einen Monat, bevor sie die Progression hatten, die Behandlung abgesetzt. Soll heißen: Wir haben durchaus eine gewisse Zeit, während derer die Patienten eben nicht unter Therapie waren und dann ihre Progression erlebt haben. Das sind zum Teil Patienten, die eben die Therapie abgebrochen haben, aber noch in der Studie bleiben. Außerdem sehen wir bei ungefähr einem Viertel der Patienten, die dann noch eine Nachfolgetherapie bekommen – Das heißt, auch diejenigen Patienten, die eine Nachfolgetherapie bekommen, hatten Progression, aber sind offensichtlich noch gut in der Lage gewesen, auch eine Therapie zu bekommen, und haben dann eine Therapie bekommen, die eben zur Verfügung stand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Mir ist jetzt noch eine Unklarheit hinsichtlich der Daten und des Herausrechnen des Progresses verblieben. Sind die Daten, die Sie hier im Modul dargestellt haben, inklusive Progress, oder sind das Daten, die Sie jetzt erst in der Stellungnahme nachgereicht haben? Ich hatte den Eindruck, dass Sie in der Stellungnahme Daten ohne Progress nachgereicht haben, war mir aber nicht ganz klar, ob es sich jetzt um alle Raten handelt oder nur um die UEs, also auch um SUEs. Vielleicht könnten Sie das klarstellen.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Im Dossier ist die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen so berechnet, dass die Progressionsterme, also diejenigen, die zu dieser speziellen System Organ Class Neoplasien gehören, herausgezogen sind, während der Rest dargestellt ist. Das heißt, die unerwünschten Ereignisse, die explizit und genau nur dieser Progression zuzuordnen sind, haben wir herausgenommen; alles andere ist darin geblieben. So ist es dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Zahlen, die Sie gerade genannt haben, Herr Schwenke. Zwei Monate Behandlungszeit im BSC-Arm plus 30 Tage Nachbeobachtungszeit heißt im Median 3 Monate UE-Beobachtung und 1,9 Monate PFS. Das heißt, wahrscheinlich haben die allermeisten Patienten im BSC-Arm den Progress innerhalb der UE-Nachbeobachtungszeit erlitten. Verstehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Im Grundrauschen.

Herr Kuhn: Das heißt, das könnte die Erklärung sein, warum gerade im BSC-Arm das Grundrauschen so hoch ist, wohingegen im Cabozantinib-Arm die Behandlungszeit nur vier Monate betrug und das PFS 5,1 Monate. Das heißt, da wird ein Teil der Patienten vor Erleiden des Progresses mit der UE-Nachbeobachtung aufgehört haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Wollen Sie erst mal, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Ich glaube, das war ein Missverständnis. Es war ja umgekehrt: BSC hatte eine längere Behandlungszeit gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Cabozantinib.

(Frau Dr. Hessler: Cabozantinib!)

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Cabozantinib hat eine längere Behandlungszeit, eine längere Beobachtungszeit, eine längere Zeit bis zum Progress, eine längere Überlebenszeit.

Der wichtige Punkt ist meines Erachtens, dass die unerwünschten Ereignisse, die unter Cabozantinib auftreten, am Anfang auftreten, das heißt in den ersten fünf Wochen; das ist der relevante Zeitraum, den wir uns hauptsächlich für die Safety anschauen müssen. Hier sehen wir wirklich den größeren Schaden, und das verschweigen wir auch gar nicht. Das ist logisch, das ist erwartbar, das wird auch von den Ärzten so erwartet: Die unerwünschten Ereignisse, die aufgetreten sind, sind die ganz typischen, die bei TKIs immer auftreten. Es gibt laut der Fachinformation eben die Möglichkeit, mit der Dosis herunterzugehen, das heißt, eine Dosis zu reduzieren, sodass man die unerwünschten Ereignis-

nisse einfängt. Da bin ich natürlich medizinischer Laie; die Frage, wie es genau funktioniert, muss dann jemand anders beantworten. Aber insgesamt sehe ich hier keine wie auch immer geartete Unterschätzung in irgendeine Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war auch das erste Statement von Herrn Professor Bitzer, der ja gesagt hat – damit sind wir faktisch wieder am Anfang, und damit wird es dann auch Zeit, dass wir zum Ende kommen –, dass der Schlüssel zur Reduzierung eben in einer Dosisanpassung liegt, wie immer man sie gestaltet und wie immer sie dann möglicherweise hinsichtlich der Wirksamkeit der Substanz verträglich ist; irgendwann gibt es ja auch einmal eine Grenze nach unten. Aber das war ja das, was Sie im ersten Beitrag gesagt haben: Das sind die Substanzklasseneffekte, losgelöst von den Grunderkrankungseffekten, und diese Substanzklasseneffekte – so war seine Aussage – muss man dann durch eine Dosierungsanpassung in irgendeiner Form zu handeln versuchen. – Jetzt habe ich noch Frau Müller, und dann würde ich einen Schlusstrich ziehen.

Frau Dr. Müller: Noch mal eine allerletzte Frage zu dem, was eben diskutiert wurde, also zu der unterschiedlichen Therapiedauer – ich wiederhole es noch mal kurz –, unter Placebo zwei Monate, unter Cabozantinib vier Monate, und zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, zu denen das PFS auftrat, eben im Placebo-Arm 1,9 Monate – die Therapiedauer war ja eng korreliert mit dem PFS – und im Cabozantinib-Arm 5,7 Monate. Das heißt, der Progress trat eher median etwas später auf, als die Therapiedauer war.

Jetzt steht natürlich, weil das ganz kurz angesprochen wurde, die Frage der Folgetherapien. Sie hatten darauf hingewiesen, dass man auch unter Cabozantinib Folgetherapien geben konnte, was nicht so toxisch gewesen wäre. Das, was eben dargestellt wurde, macht schon plausibel, dass ein bisschen mehr Progressereignisse möglicherweise als Grundrauschen mit im Comparator-Arm, im BSC-Arm sind, weil der Progress dichter bei dem Therapieende lag. Wenn 30 Tage über das Therapieende hinaus beobachtet wird, ist es logisch, dass da mehr darin sind. Die expliziten Progressionsereignisse haben Sie herausgerechnet; das ist schon mal sehr gut, aber trotz alledem. Ein Progress triggert natürlich auch potenziell die Folgetherapie. Das würde für mich möglicherweise heißen, dass im BSC-Arm möglicherweise auch mehr Folgetherapien enthalten sind, also UEs, die schon unter Folgetherapie aufgetreten sind, eben weil der Progress früher war.

Meine Frage ist nun: Was wurde in den Folgetherapien gegeben, und was hat sozusagen die Folgetherapie ausgelöst? Wurde nach Progress erst einmal einen Monat lang abgewartet, bis eine Folgetherapie gegeben wurde, oder wird sie direkt gegeben, wenn es möglich ist? Vielleicht können Sie dazu noch ein, zwei Sätze sagen.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Es sind Folgetherapien gegeben worden, und zwar bei 25 Prozent der Verum-Gruppe, das heißt denjenigen Patienten, die mit Cabozantinib behandelt worden sind, und bei 30 Prozent der Patienten, die mit Best-Supportive-Care behandelt worden sind. Als Substanzklassen wurden verabreicht Checkpoint-Inhibitoren, andere Tyrosinkinaseinhibitoren oder auch Chemotherapie. Zum Zeitpunkt des Beginns ist dies im Studienprotokoll nicht vorgeschrieben worden; vielmehr war es ärztliche Entscheidung, wann mit der Therapie angefangen worden ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das war jetzt schon sehr aufschlussreich. Also, es wurden mehr Folgetherapien im BSC-Arm gegeben, 25 vs. 30 Prozent.

Einfach an die Kliniker noch mal: Wenn Sie einen Progress haben – Sie kennen das ja –, wann fangen Sie mit der Folgetherapie an? Fangen Sie relativ kurz nach dem Progress an, oder warten Sie in der Regel ein oder zwei Monate ab? Ich frage danach, weil dann die Ereignisse unter Folgetherapie ja nicht mit erfasst wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bitzer. – Wir betrachten das jetzt in Ansehung der relativ kurzen verbleibenden Restlebensdauer der Patienten. Monatlang wird man also nicht warten können, würde ich sagen. – Herr Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Aus klinischer Sicht gibt es keine Notwendigkeit zu warten, wenn eine Folgetherapie zur Verfügung steht, es sei denn, der Patient muss zunächst das Abklingen von Nebenwirkungen abwarten. Aber wenn ein Progress dokumentiert wird und eine Folgetherapie oder vielleicht sogar ein Studieneinschluss möglich ist, dann gibt es keinen Grund, warum man warten sollte.

(Frau Dr. Müller: Okay, vielen Dank!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen? – Keine. – Herr Eitel, möchten Sie zusammenfassen? – Bitte schön.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Sehr gerne. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche Diskussion bedanken.

Ich bin überzeugt, wir konnten den Mehrwert und den hohen Stellenwert von Cabozantinib in der Behandlung des Leberzellkarzinoms nach vorheriger Therapie mit Sorafenib darlegen. In der Gesamtschau sehen wir für Cabozantinib unter Abwägung der Vorteile im Gesamtüberleben und der Nachteile aufgrund von Nebenwirkungen mindestens einen geringen Zusatznutzen. Speziell in dieser Therapiesituation sind die großen Vorteile im progressionsfreien Überleben als patientenrelevant zu bewerten und somit für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Es war interessant. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.08 Uhr