

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V

## **Wirkstoff: Ramucirumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Januar 2020  
von 10:01 Uhr bis 11.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Killer  
Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Schneider-Fresenius  
Herr Dr. Schymura

Angemeldete Teilnehmer für die **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber  
Herr Peters

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Köppel  
Frau Yearley

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Bender  
Herr Enderlein

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal noch ein frohes neues Jahr. Wir sind noch am Beginn des Jahres 2020, haben aber heute eine ganze Reihe von Anhörungen zu absolvieren, im Augenblick Ramucirumab zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms, §-35-a-Verfahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019, zu der Stellungnahmen eingegangen sind, zum einen von Lilly Deutschland GmbH, dem pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der DGVS, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von Eisai GmbH, Roche Pharma AG, von MSD Sharp & Dohme und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Auch im neuen Jahr hat sich das Procedere nicht geändert. Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen und weise in diesem Zusammenhang darauf hin, dass wir ein Wortprotokoll führen; deshalb bitte das Mikrofon benutzen und Namen, Institution oder Unternehmen nennen, wenn Sie das Wort ergreifen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind anwesend: Frau Prof. Dr. Kretschmer, Herr Killer, Herr Dr. Schneider-Fresenius und Herr Dr. Schymura sind anwesend. Des Weiteren müsste da sein für die DGHO Herr Prof. Wörmann – er ist da –, für den vfa Herr Dr. Rasch, Frau Dr. Hüber und Herr Peters für Eisai, Frau Köppel und Frau Yearley für MSD, Frau Dr. Bender und Herr Enderlein für Roche. Ist jemand hier, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich zunächst Frau Prof. Kretschmer das Wort geben, um aus ihrer Sicht einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.

Auf einen Punkt würde ich gerne von vornherein eingehen, weil das in verschiedenen Stellungnahmen eine Rolle gespielt hat. Die ursprüngliche REACH-Studie war eine negative Studie. Das Ziel einer Gesamtüberlebenszeitverlängerung ist in dieser Studie nicht erreicht worden. Die nachträgliche Analyse von Subgruppen hat allerdings einen signifikanten Vorteil des hier in Rede stehenden Wirkstoffs bei Patienten mit einem AFP-Wert von  $\geq 400$  gezeigt. Dieses Ergebnis haben Sie als hypothesengenerierend gewertet und dann zur Grundlage von REACH-2 gemacht. In dieser REACH-2-Studie wurden dann nur Patienten mit einem AFP-Wert von  $\geq 400$  aufgenommen. Der pU und das IQWiG nehmen eine zusammenfassende Bewertung der Daten der Subgruppe der Patienten mit AFP  $\geq 400$  aus der REACH-Studie und allen Patienten aus der REACH-2-Studie vor. In einigen Stellungnahmen wird auf einen verzerrenden Effekt durch eine unterschiedliche Rate an Folgetherapien in den Kontrollgruppen beider Studien hingewiesen und eine Zusammenfassung der Daten entsprechend der Vorgehensweise des pU und des IQWiG als kritisch angesehen. Hierüber wird zu diskutieren sein. Ich wäre dankbar, Frau Kretschmer, wenn Sie vielleicht darauf schon eingehen könnten. Das werden wir nachher auch mit den Klinikern zu diskutieren haben. – Das nur als Anregung, sonst kommt es gleich noch einmal als Frage an die Klinikern. – Bitte schön, Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Auch an Sie: Ich wünsche Ihnen ein frohes neues Jahr – das kann man heute, glaube ich, noch tun –, viel Gesundheit, viel Kraft und Energie. Auch Sie haben in 2020 wieder reichlich zu tun und hoffentlich viele schöne Entscheidungen zu treffen, die Sie gut vorbereiten und vertreten können.

Lassen Sie mich das Team vorstellen, das heute hier ist: Ganz links außen Herr Schneider-Fresenius, Ramucirumab und die Medizin, zu meiner Linken direkt Herr Schymura, das Gleiche für

die Statistik, Ramucirumab und Statistik, und Herr Killer, der das Dossier verantwortet und für alle Fragen zum Dossier zur Verfügung steht. Mein Name ist Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access.

Wir sprechen heute über Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom in der Zweitlinienbehandlung, und zwar, wie Sie, Herr Prof. Hecken, schon gesagt haben, für Patienten, die eine extrem hohe Tumorlast haben, nachgewiesen über den prädiktiven Biomarker Alpha-Fetoprotein. Diese Patienten haben zusätzlich häufig eine Leberfunktionsstörung oder entwickeln im Verlaufe ihrer Erkrankung eine Leberfunktionsstörung. Das heißt die Prognose für diese Patienten ist sehr schlecht. Sie leben im Schnitt unter Best Supportive Care sechs Monate. Die Leberfunktionsstörung äußert sich zum Beispiel in Gelbsucht, Juckreiz, Ödemen und natürlich bei der Leber in einer verschlechterten Entgiftung des Körpers.

Ziel einer Therapie ist es deshalb, neben der antitumoralen Wirkung möglichst leberschonend vorzugehen, um die Leberfunktionsstörung nicht noch weiter voranzutreiben. Für die Behandlung des Leberzellkarzinoms in der Erst- und Zweitlinie stehen heute neben Best Supportive Care die Proteinkinaseinhibitoren, die sogenannten TKIs, zur Verfügung. Da gibt es drei verschiedene Wirkstoffe. Aber insgesamt ist das Therapiespektrum natürlich deutlich eingeschränkt. Also: Best Supportive Care auf der einen Seite und TKIs auf der anderen Seite. Die TKIs sind oft von einer belastenden Wirkung auf die Leberfunktion begleitet, sodass die Komorbiditäten, die ich gerade erwähnt habe, durch die TKIs weiter belastet werden. Ziel muss es deshalb sein, in einem fortgeschrittenen Stadium, wenn Patienten nach dem Progress für eine weitere Therapie infrage kommen, nicht nur auf die antitumorale Wirkung zu achten, sondern auch darauf, dass die Leber nicht weiter belastet wird. Mit Ramucirumab gelingt genau das; denn Ramucirumab hat einen völlig anderen Wirkmechanismus als die TKIs. Als Antikörper wirkt es über den angiogenen Signalweg, hemmt die Blutzufuhr zum Tumor und führt darüber zu einer antitumoralen Wirkung. Aber es wirkt nicht auf die Leber.

Für die Nutzenbewertung, wie erwähnt, haben wir Ihnen zwei Studien vorgelegt: die REACH und die REACH-2. Wie Sie richtig festgestellt haben, wurde in der ersten Studie präspezifiziert nachgewiesen, dass Patienten mit einer hohen Tumorlast über diesen AFP-Wert von einer Ramucirumab-Behandlung profitieren können, und zwar sehr deutlich. Diese Daten sind auch so von der EMA akzeptiert worden; sie sind supportiv mit in die Zulassung eingegangen. In der REACH-2 sind auf dieser hypothesengenerierenden Studie genau die Patienten identisch ausgewählt, auch von der EMA so bestätigt worden, die Patienten mit AFP in der REACH-Studie sind. Die Studienprotokolle wurden nahezu identisch umgesetzt. Also: eine hypothesengenerierende, eine konformatorische Studie mit identischem Studiendesign. Deshalb konnten wir die Studien auch zusammenfassen. Sie haben die Qualität und die Robustheit untereinander nachgewiesen. Wir haben darüber eine Metaanalyse erstellen können und legen Ihnen damit im Sinne des G-BA das höchste Evidenzniveau vor, das man für die Nutzenbewertung haben kann. Die Daten zeigen, dass wir mit Ramucirumab im Vergleich zu Best Supportive Care das Gesamtüberleben der Patienten im Mittel um 3,1 Monate verlängern können. Wenn man sich in Erinnerung ruft, dass die Patienten mit dieser hohen Tumorlast beim Leberzellkarzinom im Schnitt sechs Monate leben, ist das doch schon sehr bedeutsam für die Patienten.

Zusätzlich zeigen wir – das haben wir im Dossier eingereicht –, dass die Symptomlast reduziert werden kann. Bisher wurden diese Daten nicht anerkannt. Deshalb haben wir noch einmal Daten nachgeschoben. Wir haben zusätzliche Analysen vorgenommen. Die Analysen bestätigen aber genau das, was wir bereits im Dossier vorgelegt haben, und zeigen, dass die Symptomlast auch in diesen anders organisierten Analysen identische Ergebnisse hat. Für den Patienten bedeutet das weniger Schmerzen allgemein, weniger Rückenschmerzen und deutlich weniger Gewichtsverlust, ist also auch hier für den Allgemeinzustand der Patienten bezogen auf die Indikation doch sehr bedeutsam.

Schauen wir auf die Verträglichkeit, so geht es den Patienten unter Ramucirumab nie schlechter als unter Best Supportive Care. Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung oder Wirkung, die auftritt, ist die Hypertonie. Die ist bekannt, die haben wir schon einmal diskutiert, als wir über die anderen Indikationen von Ramucirumab gesprochen haben. Sie lässt sich mit den klassischen Antihypertonika gut behandeln und ist gut unter Kontrolle zu bekommen. Andere unerwünschte Ereignisse sind nicht schwerwiegend, gelten als gut beherrschbar und weichen auch nicht von dem ab, was bisher schon vorgelegen hat.

Fasse ich die Ergebnisse zusammen, so bringen wir mit Ramucirumab eine Therapiealternative für die Patienten ins Spiel, die den Patienten das Gesamtüberleben im Schnitt um die Hälfte verlängern, die Symptomlast verringern kann und das bei einer doch vergleichbar guten Verträglichkeit, ohne die Leber weiter zu belasten. Dadurch und durch die Daten, die Metaanalyse, die konsistenten Daten, die wir Ihnen vorgelegt haben, qualifiziert sich Ramucirumab für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer, für diese einleitende Stellungnahme. – Erste Frage an Herrn Wörmann: Herr Wörmann, welche Relevanz hat der AFP-Wert bislang in der klinischen Praxis, was Behandlungsstrategien und daraus abgeleitete Folgerungen angeht? Und: Wie bewerten Sie es, wenn die EMA im EPAR schreibt, dass der OS-Effekt bei einem sehr hochselektionierten Patientenkollektiv zwar statistisch signifikant, aber gleichwohl als klein zu beurteilen sei? Mir ist im Augenblick noch nicht ganz klar, wie sich die Patienten in der klinischen Praxis von dem in der Studie eingeschlossenen Patientenkollektiv in Bezug auf ihren ECOG-Performance-Status und die Krankheitsklassifikation unterscheiden. Vielleicht können Sie uns dazu einige einleitende Bemerkungen aus der klinischen Praxis geben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Auch DGVS. Es tut mir leid, dass ich heute allein hier bin. Wir haben dieses Mal einen sehr breiten Pool von Experten hinzugezogen. Der Termin ist nicht so glücklich, auch weil die Kollegen in Süddeutschland zum Teil noch im Urlaub sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das unterscheidet Ärzte und Praktiker von G-BA-Leuten. Die Ärzte und Apotheker beim G-BA müssen heute arbeiten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das muss ich jetzt leider differenzieren. Die Ärzte, die heute arbeiten, sind den ersten Tag nach den Feiertagen da, und dann sind sie vor Ort tätig. Vielleicht rettet das ein wenig unsere Berufsehre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Boah! Der Patient steht im Mittelpunkt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Danke schön. – Hier steht heute die Methodik im Mittelpunkt. Ich glaube, wenn man sich ein Verfahren aussuchen würde, mit dem man das Jahr beginnen sollte, dann wäre das, glaube ich, Ramucirumab, weil ich glaube, es ist ein perfektes Verfahren, damit Sie sich weiter gut fühlen können. Warum ist das so? Wir haben, glaube ich, selten bei einer randomisierten Studie, die mit einer ausreichend hohen Patientenzahl durchgeführt wurde, so diskrepante Ergebnisse, wie wir das hier haben. Frau Kretschmer sagt, das qualifiziert für einen erheblichen Zusatznutzen. Das IQWiG sagt beträchtlicher Zusatznutzen, wir in der klinischen Nutzenbewertung orientieren uns an der ESMO-Skala European Society of Medical Oncology. Die geben eine 1. Das ist die niedrigste Bewertung. Die Zulassungsbehörden haben sich etwas kritisch ausgedrückt, haben aber eine klare Zulassung ausgesprochen. Das heißt, wir haben fast alles: bei uns mit niedrigem Nutzen in der ESMO-Skala bis zum erheblichen Zusatznutzen in der Einschätzung des pUs und nicht weit davon

entfernt des IQWiG. Das heißt - zurück zu meiner Eingangsbemerkung -, wenn Sie noch einmal eine Berechtigung für sich brauchen, dass man nicht rechnen, sondern bewerten muss, dann bekommen Sie das zu Beginn des neuen Jahres. Sie haben sie sich selbst geliefert.

Ich beginne mit dem Positiven: eindeutig ungedeckter medizinischer Bedarf. Sie haben darauf hingewiesen: Es gibt eine Gruppe von Patienten, die in ausreichend gutem Allgemeinzustand sind. Das ist die Child-Pugh-A-Klassifikation, die man behandeln kann, die auch eine Vortherapie ausreichend gut vertragen und die trotzdem eine Überlebenszeit von sechs bis acht Monaten haben. Das zeigen die Placebo-Arme. In der Realität ist das eher etwas weniger, weil keine Selektion von Studien da ist, wobei in den Studien ECOG-01 und 02 dazu ausgesucht war. Es geht um die Patienten mit ausreichend gutem Allgemeinzustand, die auch die vorherige Therapie ausreichend gut vertragen haben.

Von unserer Seite ist es eigentlich genauso gelaufen, wie man sich das vorstellt: Die erste Studie war negativ, die REACH-Studie, auch mit wesentlicher deutscher Beteiligung. Herr Prof. Gerken aus Essen hat das wesentlich mitgestaltet und ist inzwischen emeritiert. Dann war die Zusammenfassung: Es ist eine negative Studie, aber AFP ist ein geeigneter Biomarker. Es ist nicht einfach ein Laborwert, sondern es gibt durchaus vernünftige Hinweise, dass zum Beispiel ein hoher AFP-Wert mit vermehrter Angiogenese assoziiert ist. Das passt dazu, und wenn man dann einen Angiogenese-Inhibitor einsetzt – – Das heißt, wir reden hier nicht einfach über irgendeinen Laborwert, Gamma- LetXy, was auf der freien Wiese existiert, sondern es gibt einen Zusammenhang zwischen der Therapieintention – die Angiogenese – und dem AFP-Marker. 400 an sich ist für uns ein akzeptabler Wert. Insofern ist es vernünftig, dass bei der ersten REACH-Studie 400 an sich herausgekommen sind. Sonst ist es für uns nicht entscheidend für Leitlinien, ob das 300 oder 500 sind. Aber 400 passt hier als Marker dazu. Insofern ist es genau das, was wir bei uns formuliert haben. Wenn so etwas perfekt läuft, dann ist das hypothesengenerierend. Wir haben schon oft hier gesessen und pharmazeutische Unternehmer wie eine Zitrone ausgepresst, haben eine Subgruppe herausgefunden oder irgendetwas. Wir haben es schon öfter diskutiert und dann ein Cherry picking gemacht. Man sucht sich das heraus, was gut passt.

Hier hat man den Marker gesehen, hat eine Analyse gemacht – dann ist es eben hypothesengenerierend – und hat eine Studie aufgelegt, ich glaube, auch ethisch korrekt, mit einer 2:1-Randomisierung, sodass potenziell die Patienten, von denen man in der ersten Studie wusste, dass sie profitieren können, eine etwas größere Chance haben, von dem Medikament zu profitieren. Insofern – und das ist jetzt eine methodische Frage – ist die Frage: Kann man die erste Studie mit der zweiten zusammenziehen? Wir sagen: Es ist hypothesengenerierend, es ist nicht dasselbe, es ist nacheinander gelaufen. Das zeigt sich in den Nachfolgetherapien. Danach sind andere Medikamente zugelassen worden. Es ist nicht exakt komplett dieselbe Situation, und die ESMO-Bewertung, die diesen niedrigen Score hatte, sagt auch: Eine Studie ist relevant, nämlich diese REACH-2-Studie. Deshalb hat sie die Studien nicht zusammengeworfen, und deshalb kommt ein niedrigerer Score heraus, als sie akzeptiert haben. Das als Zusammenfassung.

Was sind die Probleme? Warum kommen die unterschiedlichen Bewertungen heraus? Der Unterschied in der ESMO-Skala, verglichen mit dem, was das IQWiG macht, ist bei der Überlebenszeit Hazard Ratio oder Dauer der medianen Überlebenszeit. IQWiG hat wesentlich den Hazard Ratio als Parameter – das haben andere auch genommen. Die ESMO-Skala nimmt auch die absolute Verlängerung und die mediane Überlebenszeit mit hinein, das sind 1,2 Monate. Dann kommt eben ein niedrigerer Score dabei heraus. Trotzdem ist es eine signifikante Verlängerung. Wenn man sich die Kurven anschaut, vor allem im Verlauf, dann gibt es nach eineinhalb, zwei Jahren eine deutlich höhere Gruppe von Patienten im Verum-Arm, die überleben – verglichen mit dem Kontroll-Arm.

Das heißt, wir sind in diesem Falle nicht glücklich mit der ESMO-Skala. Wir glauben, dass es unterbewertet ist, und alle Kliniker, die das zusammen gemacht haben, sagen, an Ramucirumab ist etwas dran. Es ist kein dramatischer Effekt, aber es gibt eine Gruppe von Patienten, die von dieser Angiogenese oder Antiangiogenese profitiert. Was uns stört, ist: In der Studie gab es eine Erhebung von Lebensqualitätsparametern. Das sagen die, die an der Studie teilgenommen haben. Wir haben die aber nicht. Wir finden das besonders wichtig. Wenn es darum geht, dass durch ein Präparat eine moderate Verlängerung der Überlebenszeit erreicht wird, wäre es schon sehr wichtig, zu sehen, wie die Lebensqualität beeinflusst würde. Die Rückmeldung von denen, die an der Studie teilgenommen haben, war, dass es positive Einflüsse gibt, aber es ist nicht publiziert. Somit haben wir es nicht gesehen. Ich weiß nicht, ob es in den nachträglichen Stellungnahmen enthalten ist. Insofern wäre das für uns relevant. Unsere Zusammenfassung ist: Es geht ganz wesentlich um methodengetriggerte Ergebnisse. Nach unserer Einschätzung gibt es einen Gewinn für das Präparat. Der ist nicht dramatisch, aber es ist ein Gewinn durch Ramucirumab. Dann dürfen Sie jetzt werten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe jetzt Herrn Vervölgyi und Frau Teupen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte zunächst auf das eingehen, was Sie gerade gesagt haben, Herr Wörmann. Es gibt, glaube ich, einige Fragen, die man da stellen kann. Zum einen: Ist es sachgerecht, die Studie REACH mit der REACH-2 aus methodischen Gründen zusammenzufassen? Ich glaube, da muss man trennen zwischen der Situation, die in der Zulassung herrscht, und der Situation in der Nutzenbewertung. In der Zulassung geht es darum, für welche Population man die Zulassung aussprechen kann, Ja oder Nein. Kann man die Zulassung aussprechen, Ja oder Nein, und für welche Population? In der Situation ist klar, dass die Studie REACH insofern hypothesengenerierend ist, weil aus dieser Studie heraus eine Idee dafür kam, welche Population die relevante ist, und darauf aufbauend wurde die REACH-2 durchgeführt. In der Nutzenbewertung haben wir eine andere Situation. Wir haben eine Population, um die es geht, und wenn ich das PICO-Schema anschau, ist das P vorgegeben, und zwar durch den AFP-Wert  $\geq 400$ . Wir sind in der Situation dann so vorgegangen, dass wir geschaut haben, welche Evidenz es für diese Population mit AFP-Wert  $\geq 400$  gibt. Das sind die Daten der Teilpopulation der Studie REACH und REACH-2. Es ist, glaube ich, für uns dann ausreichend, zu sagen, man kann die Studie REACH heranziehen und auch zusammenfassen.

Eine Frage habe ich zu den Zahlen, die Sie gerade genannt haben, zum Unterschied im medianen Überleben. Wenn man sich die gepoolten Analysen von REACH und REACH-2 anschaut, dann komme ich auf 3 Monate und nicht auf 1,1. Wenn ich das richtig verstanden habe, hatten Sie gesagt, dass die ESMO-Skala mit 1 bewertet hatte. In Ihrer Stellungnahme habe ich eine 2 gelesen. Vielleicht steht es irgendwo falsch, ich weiß es nicht genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Beantwortung der Fragen vielleicht Herr Wörmann. Ich habe in der Stellungnahme auch eine 1 gelesen. Aber gut, Herr Wörmann wird es wissen. – Herr Wörmann, dann Frau Kretschmer, dann Frau Teupen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei uns steht eine 1. Ich hoffe, dass das kein Druckfehler ist. So hatten wir es, glaube ich, geschrieben. Wir machen das in enger Kooperation mit Nathan Cherny in Jerusalem, der das auswertet. Er hat eindeutig eine 1 dafür gegeben. Es käme eine 2 heraus, wenn man beide Studien wertet, weil das sozusagen einen Pluspunkt gibt. Aber dazu muss er sich anders positioniert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Es sind einige Aspekte aufgeworfen worden, deshalb ergänzen wir das. Einmal etwas zu den prädiktiven Daten, das würde Herr Killer machen. Dann würde ich gleich zur Lebensqualität etwas sagen wollen.

**Herr Killer (Lilly):** Als Ergänzung zu der Diskussion, inwieweit man die Daten zusammenfassen kann: Wir sehen das auch so, dass man die REACH und die REACH-2 sachgerecht zusammenfassen kann, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei den AFP-High-Patienten in der REACH-Studie um eine präspezifizierte Subgruppe handelt. Das heißt, vor Beginn der Studie wurde festgelegt, dass diese Subgruppe analysiert wird. Insofern handelt es sich hier nicht um eine Post-hoc-Analyse, indem wir geschaut haben, wo wir Vorteile haben, sondern man hat, glaube ich, zu dem Zeitpunkt schon erkannt, dass der AFP-Wert ein prädiktiver Faktor sein kann und das entsprechend im Protokoll definiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schymura, dann Herr Wörmann ergänzend, danach Frau Teupen und Frau Müller.

**Herr Dr. Schymura (Lilly):** Ich möchte gerne noch kurz etwas zur REACH-2-Studie sagen, weil diese 1,2 Monate im Raum stehen. Es ist so: Wir haben Disbalancen in den AFP-Werten zwischen Ramucirumab und dem BSC-Arm festgestellt. Wenn wir eine AFP-Adjustierung durchführen, sehen wir einen Überlebensvorteil von 2,3 Monaten. Wir sehen auch ein Überleben von 25 % der Patienten nach ein- einhalb Jahren unter Ramucirumab und von nur 10 % unter Placebo. Das geht schnell verloren, wenn man sich nur das mediane Überleben anschaut. Durch die Poolung dieser Daten findet wieder ein Ausgleich zwischen REACH und REACH-2 statt. Da sehen wir die 3,1 Monate im Überleben, 20 % nach 18 Monaten bei Ramucirumab, 10 % bei BSC. Das zeigt doch sehr eindrücklich den Überlebensvorteil.

Bezüglich der Lebensqualität: Wir sind in der palliativen Situation. Der EQ-5D wurde erhoben. Das ist in manchen Regionen als Lebensqualität anerkannt, ich glaube, hier weniger. Was wir sagen können, ist: Bei EQ-5D allgemeine Analyse haben wir zwischen den Patienten keine Unterschiede gesehen. Das heißt, Patienten unter Ramucirumab geht es nie schlechter. Wenn wir uns die Analyse der VAS anschauen, die den allgemeinen Gesundheitszustand abfragt, sehen wir: Es dauert länger, bis die Patienten unter Ramucirumab ihren Gesundheitszustand verlieren oder verschlechtern. Wenn wir uns den FHSI-8 anschauen, das ist ein validierter Score, der bei Leberkarzinom verwendet wird. Er fragt unter anderem die Hauptsymptome des Leberzellkarzinoms ab: Schmerzen, Müdigkeit, Gewichtsverlust. Dazu hatten wir Daten eingereicht. Das waren präspezifizierte Daten á priori aus der Studie mit einer validierten MID von 3; da sehen wir Vorteile. Wir hatten Sensitivitätsanalysen mit 2 und mit 4 Punkten gemacht. Wir sehen auch bei 4 Punkten Vorteile. Aktuell steht der Vorschlag des IQWiG bei MIDs im Raum, dass man 15 % des gesamten Skalenrangs nehmen soll. Das haben wir jetzt nachgeliefert, das sind 5 Punkte. Auch hier sehen wir wieder einen Vorteil. Es dauert länger, bis sich bei diesen Patienten ihre Symptomlast verschlechtert – und das bei einem ausgeglichenen Verträglichkeitsprofil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schymura. – Herr Wörmann ergänzend, dann Frau Teupen und Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur der Vollständigkeit halber: Herr Vervölgyi hatte nach den medianen Daten gefragt. Bei uns sind die Daten aus dem Dossier im Median 7,3 versus 8,5 Monate. Das wären 1,2 für die REACH-2-Studie, zumindest ist das so dokumentiert. Wobei ich ganz vorsichtig bin:



Wenn man sich die Kurven anschaut, dann laufen die gerade dort etwas unglücklich zusammen. Wenn man nach 18 Monaten schaut, leben fast doppelt so viele Patienten noch im Verum-Arm wie im Kontroll-Arm. Das heißt, es gibt eine Gruppe von Patienten, die besonders davon profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Teupen, Frau Müller, Frau Ossevorth.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Es hat sich fast erledigt. Sie haben schon Ausführungen zur Lebensqualität gemacht. Wir hätten uns ganz gerne einen spezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen gewünscht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich kann aber bestätigen, dass der pharmazeutische Unternehmer Analysen zum FHSI-8 nachgereicht hat und dass die die MID von 5 zeigen. Also, nur damit das hier im Raume steht: Das ist auf alle Fälle gegeben. – Jetzt habe ich Frau Müller, Frau Ossevorth und Herrn Vervölgyi.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte eine kurze Nachfrage zu dem, was wir eben diskutiert haben, und zwar die Frage Metaanalyse oder nicht, diese Unterschiede im Ausmaß, das Benefit im medianen Überleben zwischen REACH und REACH-2. Das ist in der relevanten Subgruppe der REACH-Studie deutlich höher als in der REACH-2-Studie. Sie, Herr Wörmann, sind darauf eingegangen. Dabei ging es aber mehr um die Frage, ob es hypothesengenerierend ist. Sie hatten, wenn ich das richtig verstehe, in der Stellungnahme auch die Frage der Folgetherapien im Placebo-Arm diskutiert. Sie haben es angesprochen, Herr Hecken, und darauf hingewiesen, dass in der Kontrollgruppe der REACH-2-Studie deutlich mehr Patienten eine Folgetherapie erhalten hätten als in der REACH-Studie. Ich glaube, Sie haben das mit 44 versus 24 % angegeben. Sie haben auch darauf hingewiesen, dass das mediane Gesamtüberleben in der REACH-Studie mit 4,21 Monaten in der Placebo-Gruppe relativ kurz wäre. Könnten Sie dazu noch etwas sagen? Was wäre aus Ihrer Sicht als Kliniker das, was Sie als die der klinischen Praxis näherkommende Situation bezüglich der Folgetherapien und bezüglich des Überlebens im Kontroll-Arm bezeichnen würden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Da gibt es mehrere Aspekte der Antwort. Der erste Aspekt ist, glaube ich, grundsätzlich: Sind die Studien im deutlichen zeitlichen Abstand durchgeführt worden. Es ist schon auffällig, dass der Kontroll-Arm mit vier Monaten extrem schlecht läuft. Das heißt, das, was wir in den letzten Jahren gesehen haben, ist, dass sich insgesamt die Prognose der Patienten ein wenig verbessert, auch die weiter zur Verfügung stehenden Arzneimittel. Sie haben hier Cabozantinib diskutiert. Wir wissen inzwischen, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren wirksam sind, die auch in der Praxis eingesetzt werden. Deshalb halten wir es auch medizinisch für schwierig, die Gruppen zusammenzuwürfeln.

Das, was Sie als zweites Argument diskutiert haben, die Folgetherapien, hat auch etwas mit der Verfügbarkeit der Folgetherapien und mit den Erfahrungen zu tun. Ich glaube schon, dass in den ersten Studien – das ist jetzt aber nicht wissenschaftlich, sondern die Rückmeldung vor allem von den Zentren, die teilgenommen haben –, dass man tendenziell Patienten am Anfang für Ramucirumab für die Studie selektioniert hat, die auch Sorafenib relativ gut vertragen haben, zum Beispiel keine schwierige Hypertonie hatten, was auch unter Sorafenib auftreten kann. Ob das so ist, weiß ich nicht. Ich glaube, dass es inzwischen insgesamt eine große Gelassenheit bezüglich der Nebenwirkungen von Ramucirumab gibt, was bei vielen anderen Indikationen eingesetzt wird, und wir wissen, dass die Hypertonie

relativ leicht beherrschbar ist. Das sind alles etwas wacklige Argumente. Aber trotzdem ist es schwierig, Patienten, die über einen Zeitraum von fast zehn Jahren rekrutiert wurden, komplett in einer Metaanalyse zusammenzufassen. Ich bleibe dabei, dass ich das für schwierig halte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Schymura.

**Herr Dr. Schymura (Lilly):** Ungeachtet des Aspekts der zehn Jahre, die auseinanderliegen: Es ist so, dass die Studiendesigns – – Im Prinzip sind es Schwesternstudien. Die Ausschlusskriterien sind ähnlich. Die Patienten sind sehr ähnlich in den Baseline-Charakteristika. Wenn wir die Metaanalyse durchführen und bei allen Endpunkten, die wir uns angesehen haben: Wir sehen nie Heterogenitäten, wenn wir die Daten von REACH und REACH-2 vergleichen. Das spricht für sich, dass wir in diesen Studien die gleichen Effekte schätzen. Das heißt, wenn da eine Verzerrung wäre, würden wir das auf Studienebene sehen; das sehen wir nicht. Deshalb gehen wir davon aus, dass die gepoolten Daten die validesten sind, die wir haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schymura. – Jetzt haben wir noch Herrn Schneider-Fresenius.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Ich würde gern noch zwei Dinge ergänzen wollen. Der eine Punkt betrifft die Patienten, die Sorafenib nicht vertragen haben. Das ist ja ein Unterschiedsmerkmal dieser Studien, dass solche Patienten, die Sorafenib-intolerant waren, in die REACH-Studien aufgenommen wurden, etwa ein Viertel der Patienten. Das heißt, wir haben Daten für diese Patienten, die schon gegen TKIs Toxizitäten entwickelt hatten. Der zweite Punkt ist, denke ich, auch wichtig. Es sind Sensitivitätsanalysen über den Einfluss der Nachfolgetherapien gemacht worden. Eine war eine Zensurierung bei Beginn der Folgetherapie. Da hat sich auch gezeigt, dass sich das OS nicht verändert. Also, die Folgetherapien sind unterschiedlich, mehr zwischen den beiden Studien als zwischen den jeweiligen Studien-Armen in den beiden Studien, aber es ist kein Einfluss auf das OS gesehen worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Frau Müller, reicht das zunächst als Antwort?

**Frau Dr. Müller:** Ich meine, wir haben ja Placebo als zVT bestimmt, als eine mögliche Option und nicht sozusagen die Folgetherapie primär. Insofern ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Ossevorth, Herrn Vervölgyi und Frau Wenzel-Seifert. – Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Die erste Frage hat sich schon erledigt. Die hat Frau Müller dankenswerterweise gestellt. Ich möchte noch einmal auf die Frage eingehen, die Herr Professor Hecken eingangs hinsichtlich des guten Allgemeinzustandes der Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren, gestellt hat. Die Patienten hatten eine relativ gute Leberfunktion. Die Frage richtet sich an Herrn Professor Wörmann: Wie ist die Übertragbarkeit zu sehen? Wir hatten bei Cabozantinib damals schon sehr lange darüber diskutiert. Es gibt auch Patienten mit Child-Pugh B oder C oder auch Patienten mit ECOG-Performance-Status II. Wir gehen auch davon aus, dass es sich um keine geringe Anzahl an Patienten handelt. Wie ist die Übertragbarkeit der Studiendaten auf diese Patienten zu sehen? Für diese Patienten liegen uns gar keine Daten vor, und wir denken doch, dass es einen nicht kleinen Anteil an dieser Population ausmacht.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der ersten REACH-Studie waren ursprünglich auch Patienten mit höherem Child-Pugh-Stadium eingeschlossen. Sie sind dann ausgeschlossen worden, als sich gezeigt hatte, dass das Nebenwirkungsspektrum anders war. Das wurde geändert. Deshalb ist es jetzt auf A zurückgebracht worden. Das entspricht dem, wie ich es einschätzen würde. Ich glaube in der Tat, dass man die Nebenwirkungen von Cabozantinib und Ramucirumab kaum vergleichen kann. Ich weiß nicht, ob die Firma für Cabozantinib in meinem Rücken sitzt, aber das ist schon ein schwieriges Zeug. Wir hatten damals auch diskutiert, dass bei der großen Mehrzahl der Patienten eine Dosisreduktion oft bis zur Hälfte erforderlich ist, grundsätzlich für die Gesamtklasse für Multikinase-Inhibitoren. Da ist Ramucirumab deutlich besser verträglich, weil es nicht diesen Multikinaseeffekt, sondern einen Antiangiogeneseeffekt hat. Also, die Antwort auf Ihre Frage ist: Ich glaube, wir beschränken uns auf die Patienten mit gutem Allgemeinzustand; so ist es in den Studien vorgesehen. Der Vergleich Cabozantinib/Ramucirumab läuft deutlich zugunsten von Ramucirumab, was die Nebenwirkungen angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Ossevorth? – Dankeschön, Herr Wörmann. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi, Frau Wenzel-Seifert, Frau Grell.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Frage an den pU. Sie haben eben die Daten zum FHSI-8 angesprochen, auch die nachgereichten Daten. Unabhängig von der Qualität der Response-Kriterien habe ich eine Frage zu den in die Auswertung eingegangenen Patienten; für die REACH vor allen Dingen. Für die Teilpopulation der AFP  $\geq$  400-Patienten liegen uns keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten eigentlich nur einen Baseline-Wert hatten und keinen Post-Baseline-Wert. Das ist insofern von Bedeutung, weil alle Patienten ohne Post-Baseline-Wert zu Tag 1 zensiert worden sind und somit de facto nicht in die Auswertung eingehen. Bezogen auf die MMRM-Analyse waren das einige. Das waren sogar so viele, dass wir sie nicht als verwertbar angesehen haben. Das kann für die Responderanalyse ähnlich sein. Deshalb bräuchten wir hinreichende Angaben zum Anteil der Patienten, die keinen Post-Baseline-Wert haben für die Teilpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Schymura oder Herr Killer? – Herr Schymura, bitte.

**Herr Dr. Schymura (Lilly):** Die Zahlen von der REACH-1 habe ich tatsächlich nicht im Kopf. Was wir uns noch einmal angeschaut hatten, war spezifisch für die REACH-2. Da hatten Sie in der Nutzenbewertung geschrieben, dass potenziell eine informative Zensierung vorliegt, da weniger als 70 % der Patienten diesen Fragebogen beantworteten. Wir waren noch einmal in die Daten hineingegangen und haben gesehen, dass, wenn wir uns anschauen, wer antworten konnte, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch nicht hineingerechnet waren, die gestorben sind. Ich habe es hier vorliegen. Ohne die Patienten, die gestorben waren, war es eine Rücklaufquote von 66,1 %. Die Patienten, die gestorben sind, sind aber 4,4 %. Das heißt, wir sind wieder knapp über diesen 70 %. Das heißt, wir können valide Aussagen treffen. Es ist natürlich so, dass tote Patienten nicht antworten können, aber wir sind somit immer noch in dem Rahmen der über 70%-Rücklaufquote.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Killer.

**Herr Killer (Lilly):** Kurz noch als Ergänzung: Die Prozentsätze, die Herr Schymura gerade präsentiert hat, beziehen sich auf die gepoolte Safety-Analysepopulation oder die gepoolte Analysepopulation beider Studien. Das heißt, darin ist die REACH-Population enthalten, und es handelt sich um die Prozentangaben zu End of Treatment.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Beziehen sich diese Zahlen jetzt auf die MMRM-Analyse oder auf die Responderanalysen? Das ist mir noch nicht klar. Trotzdem wäre es, glaube ich, gut, wenn Sie da einmal die Daten zusammenstellen können, weil aus den Angaben aus dem HTA-Toolkit und den anderen Dokumenten, die wir bisher hatten, nicht hinreichend hervorgeht, wie viele Patienten genau eingegangen sind. Dazu habe ich noch eine weitere Frage: Wenn Sie schon Daten für zwei Studien nachreichen, wäre es sinnvoll, die Ergebnisse getrennt pro Studie darzustellen, weil das eigentlich üblicherweise so gemacht wird, wenn man eine Metaanalyse durchführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Killer, bitte.

**Herr Killer (Lilly):** Die Angaben beziehen sich auf die Rücklaufquote, bezogen auf End of Treatment, über beide Studien hinweg gepoolt. Die Angabe der Wirksamkeitsdaten liegt, glaube ich, auch im CTD vor und die wurden in den Zulassungsdokumenten eingereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Aber trotzdem fehlen immer noch die Daten zur Teilpopulation der REACH, weil es die wahrscheinlich in CTD nicht gibt, wenn ich das richtig verstehe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schymura.

**Herr Dr. Schymura (Lilly):** Weil das gerade so klingt, als würden wir nur die gepoolten Daten zeigen, das ist korrekt für die MID von 5. Das war aber vor dem Hintergrund, dass das IQWiG quasi anerkannt hat, dass wir uns die gepoolten Daten weiter anschauen werden. Wir hatten das im Modul ganz lege artis für alles gezeigt, für die REACH-1, die REACH-2 und gepoolt. Diese Daten liegen vor. Ich denke, das ist überhaupt kein Problem, wenn man die auch noch zeigt.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte noch einmal zu den Folgetherapien zurück. Da gibt es sicherlich Unterschiede zwischen den beiden Studien aufgrund der klinischen medizinischen Weiterentwicklung. Es fällt aber noch etwas anderes auf, wozu ich gerne etwas gehört hätte. In der Studie REACH gibt es bei den Nachfolgetherapien, insbesondere was die systemischen Therapien anbetrifft – es sind ja nur systemische Therapien –, einen Unterschied in der Rate der Patienten, die eine Nachfolgetherapie bekommen haben, zwischen den beiden Armen, der doch ungefähr 12 % betrifft und in einer etwas überraschenden Umkehrung, wie man es sonst so sieht. Es ist also hier ein relativ hoher Anteil von Folgetherapien im Interventions-Arm und ein niedriger im Vergleichs-Arm. Vielleicht könnten Sie das erklären, sowohl von der Firma als auch von Herrn Wörmann. Liegt das vielleicht daran, dass die Patienten im Interventions-Arm überhaupt in einem besseren Zustand waren, dass sie behandelt werden konnten? Sonst ist es meist, wenn ich so zurückblicke, genau umgekehrt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schneider-Fresenius.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Ich kann nur noch einmal darauf hinweisen, dass es zu Beginn der REACH 2010 eigentlich keine zugelassenen Optionen gab und somit sehr wenig Evidenz für irgendwelche Nachfolgetherapien. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die damals verwendeten Therapien, Chemotherapien zum Beispiel, überhaupt irgendeine Wirksamkeit haben. Bei der REACH-2

sind dann schon zusätzliche Therapien verfügbar gewesen, Immunonkologika zum Beispiel, TKIs. Die sind dann auch häufiger eingesetzt worden. Da war es balanciert. Wir haben für die gepoolte Population diese Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Wir haben geschaut, ob es einen Einfluss auf das OS gab, wenn man die Nachfolgetherapien durch Zensierung bei Beginn der Folgetherapien ausschließt. Wir haben keinen Unterschied gesehen. Die Hazard Ratio ist fast identisch. Wir glauben nicht, dass das irgendeinen Einfluss auf das Ergebnis hat. Wir haben diese erheblichen Endpunkte im Überleben beim PFS in der gepoolten Population, und das ist aus unserer Sicht auch konsistent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Wenzel, dann Herr Wörmann.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Wenn ich mir die Tabelle hier anschau, finden wir im Anhang, auch in der IQWiG-Bewertung dargestellt, da sieht man dann aber auch, wenn man sich die REACH-2 anschaut, wenn man sich nur auf die zielgerichteten und Folgetherapien mit einem Wirksamkeitsnachweis beschränkt – das sind hier Nivolumab und Regorafenib –, ist die Rate beim Interventions-Arm deutlich höher als im Vergleichs-Arm. Diese Diskrepanz bleibt auch bestehen, vor allem, wenn man denkt: Ja, okay, Chemotherapien sind vielleicht hier nicht so bewertbar, Cisplatin oder so, weil es überhaupt keinen Wirksamkeitsnachweis gibt. Aber auch bei denen, wo wir ihn haben, ist dieser Unterschied vorhanden.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube in der Tat, dass das ein Phänomen der schlechten Prognose der Patienten ist. Bei den Patienten, die nicht in dem Placebo-Arm gelandet waren und nicht intensiv behandelt wurden, vielleicht eine gewisse Zeit damit behandelt wurden, würde ich nur eine sehr schlechte Prognose haben, und klinisch sehen wir, dass die dekompensieren mit schlechter Lebensqualität. Deshalb haben wir auch auf der Lebensqualität herumgehackt. Es wäre gut, wenn die Daten gut publiziert werden, damit wir sie für alle verfügbar hätten, was bei diesen Patienten ein ganz wesentlicher Punkt ist. Deshalb glaube ich, das ist eine Selektion für Patienten, die gut ansprechen und dadurch eine bessere Prognose haben. Ich freue mich trotzdem, dass Sie Regorafenib und Nivolumab in diesem Kreis so positiv bewerten. Die Evidenz fehlt dafür. Ich muss trotzdem sagen: Für die Drittlinientherapie haben wir für kein Präparat beim HCC einen Nachweis einer Überlebenszeitverlängerung. Deshalb glaube ich nicht, dass es das Gesamtergebnis allein zugunsten von Ramucirumab verschiebt. Zumindest haben wir dafür keine Evidenz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneider-Fresenius.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Ganz kurz, weil es jetzt zweimal angesprochen wurde: Wir haben die Daten zum – –

(Das Mikrofon ist defekt.)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es hat ziemlich lang gedauert, bis es kaputt ging.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Ich hoffe, das kann ich mit einer guten Antwort wieder gutmachen. – Die Daten sind beim ESMO als Poster publiziert worden.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber nicht full paper, deswegen!)

– Nicht full Paper. Es gibt eine Differenz in der Hauptpublikation. In „Lancet Oncology“ ist darauf hingewiesen, aber die detaillierten Daten haben wir als Kongresspublikation vorgelegt, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel, ist ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, ist beantwortet!)

– Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Die Zulassung ist nicht beschränkt auf die Populationen, wie sie in den Studien waren. Ich habe mir die Frage gestellt: Haben wir überhaupt Patienten mit ECOG-2 in der Secondline ohne hepatische Enzephalopathie mit praktisch keinen Nierenfunktionsstörungen? Würden Sie das als eine realistische Population in der Secondline ansehen, Herr Wörmann?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das Problem bei allen Klassifikationen ist, dass es zu schematisch ist. Es gibt eine kleine Gruppe, die wir damit behandeln würden, ja, und die würden wir dann mit Ramucirumab und nicht mit Cabozantinib behandeln, wenn wir sie behandeln würden; aber es ist eine kleine Population.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Würden Sie auch Patienten mit Enzephalopathie behandeln oder nicht? Die waren ausgeschlossen, und das ist ja nicht so selten; und mit Varizen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die würden wir nicht behandeln.

**Frau Dr. Grell:** Auch die mit Varizen würden Sie nicht behandeln? Patienten mit Varizen mussten ausreichend vorbehandelt sein, stabil sein, und das ist eine nicht so seltene Todesursache in dieser Indikation.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nicht mehr so deutlich. Varizensklerosierung ist ein deutlich technisch gelöstes Rudiment mit vielen Punkten. Es ist oft nicht die schlechte Lebensqualität, die Dekompensation der Leberfunktion ist heute oft im Vordergrund, nicht mehr wie noch vor zehn, 15 Jahren die Blutung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Frau Grell? – Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Schneider-Fresenius, hatten Sie sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Genau. – Ich wollte kurz noch etwas ergänzen. Frau Grell, Sie sprachen über Patienten, die sowieso von der Fachinformation her ausgeschlossen sind. Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie sollten laut Fachinfo nicht mit Ramucirumab behandelt werden.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine ganz andere Frage zur Ätiologie der Leberzirrhose bzw. Lebererkrankung. Es gibt hier einen relativ hohen Anteil von Patienten, die ihr Leberzellkarzinom auf der Basis einer chronischen Hepatitis bekommen haben. Ist der Anteil derjenigen, die mit einem signifikanten vorherigen Alkoholgenuss aufgelistet sind, für Deutschland repräsentativ? Der ist nach meinem Gefühl relativ niedrig. Insofern wollte ich ganz gern wissen: Ist das repräsentativ, dass wir bei 50 % oder sogar darüber liegen? Ist das Leberzellkarzinom, das auf Basis einer Hepatitis entsteht,

und auf Basis eines chronischen Alkoholabusus in der alkoholtoxischen Leberzirrhose, dass es um 25 % oder sogar niedriger liegt?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Peinlicherweise kann ich Ihnen das nicht beantworten. Das liegt an mehreren Gründen. Zum einen glaube ich, dass wir das wirklich nicht komplett wissen. Weil in Deutschland die Hepatitistherapie im Gegensatz zu anderen Ländern so effektiv und voll durchgezogen wird, ändert sich das Spektrum zurzeit. Ob das jetzt schon für diese Patienten durchgreift, weiß ich nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Schymura.

**Herr Dr. Schymura (Lilly):** Wenn man sich die Subgruppenanalysen bezüglich der Ätiologie ansieht, sehen wir den gleichen Effekt, unabhängig von der Ätiologie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend eine Frage von Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das war eigentlich schon die Frage, auf die Sie jetzt geantwortet haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Egal, ob Hepatitis oder Alkohol.

**Frau Dr. Müller:** Wir wollen ja davon ausgehen, dass bei einer alkoholischen Genese noch eine Menge anderer Probleme dazukommt, die vielleicht bei der Hepatitis nicht so dazukommen. Aber Sie haben schon geantwortet, dass sich in dieser Studie keine Effektmodifikation zeigt. Haben Sie das auch vorgelegt? Ich habe es jetzt nicht. Danke.

**Herr Dr. Schymura (Lilly):** Das ist Teil des sehr umfassenden Dossiers, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schymura. – Weitere Fragen? – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich brauche eine Information, wann Sie die von Ihnen erwähnten Kontraindikationen in die Fachinformation aufgenommen haben, weil ich die nicht finde. Sie haben gesagt, diese Patienten mit hepatischer Enzephalopathie und Patienten mit Ösophagusvarizen sollten nicht behandelt werden. Ich lese das in Ihrer mir zur Verfügung stehenden Fachinformation nicht, sondern hier steht: Bei Tumorbeteiligung an großen Gefäßen. Da reden wir von zwei unterschiedlichen Dingen. Also haben Sie das neu aufgenommen. Wann ist das denn passiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneider-Fresenius.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Die Varizen sind nicht explizit erwähnt und ausgenommen. Wenn sie bekannt sind, sollte zum Beispiel endoskopisch abgeklärt werden, dass das Blutungsrisiko eingeschätzt werden kann. Im Zweifel werden diese Patienten nicht mit Ramucirumab behandelt. Meist ist es nicht bekannt. Es kann in den wenigen Fällen auch auftreten. Die hepatische Enzephalopathie ist als Warnhinweis aufgenommen. Auch da ist klar, dass Patienten mit einer zugrunde liegenden Lebererkrankung ein erhöhtes Risiko haben, und mit fortschreitender Lebererkrankung steigt das Risiko hepatischer Enzephalopathie. Die Patienten waren in der Studie ausgeschlossen. Ich denke, es ist für den Behandler klar, dass das eine Population ist, bei der die Patienten sehr vorsichtig und vor allem individuell betrachtet werden müssen, ob sie für eine Therapie infrage kommen und wie das Risiko für die Patienten eingeschätzt wird, dass sich die verschlimmert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Schymura und dann Herr Wörmann.

**Herr Dr. Schymura (Lilly):** Nur ganz kurz ergänzend: Ich kann es nicht klinisch interpretieren, aber wir hatten in der REACH-2-Studie stabile Patienten mit Ösophagusvarizen, 13 Stück in der Ramucirumab eingeschlossen und vier bei BSC. Wenn wir uns die TAE > Grad 3 anschauen, dann sind in 1,9 % im Ramucirumab-Arm welche aufgetreten und 3,6 % im Placebo-Arm. Ich möchte natürlich nicht sagen, dass Ramucirumab Ösophagusvarizen-schützend ist, aber wir konnten zumindest kein Signal entdecken, das zu einem höheren Schaden führt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur, weil es vielleicht falsch rübergekommen ist: Die Erfassung der portalen Hypertension einschließlich Ösophagusvarizen und Hämorrhoiden gehört durchaus zum Standard der Erfassung von Patienten mit Leberzirrhose und damit der Risikofaktoren. Das ist auch in den Leitlinien so festgehalten. Die 13 „Stück“, die in den Studien aufgeführt worden sind, zeigen, dass das erhoben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich würde gerne noch einmal etwas zu den spezifischen UEs fragen. Sie sind bislang darauf eingegangen, warum sie insgesamt als nicht so bedeutsam betrachtet werden bzw. das vorwiegende UEs sind. Es gibt aber einige, die mich ein wenig überraschen, auf die ich mir nicht so richtig einen Reim machen kann. Das sind die Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, die ausschließlich im Interventions-Arm auftreten. Vielleicht könnten Sie erläutern, was das eigentlich ist und wie man das erklären kann. Und dann: Das ist zwar nicht so eine wahnsinnig wichtige Aussage, weil es hier vom Schweregrad eine UE ist, trotzdem kann ich es mir nicht so richtig erklären: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, wo sich für Ramucirumab auch ein Nachteil zeigt, wie man den erklären kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das? – Bitte schön, Herr Schneider-Fresenius.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Diese Inbalance bezüglich der Geschlechtsorgane ist primär dadurch zu erklären, dass wir bei männlichen Patienten eine deutlich höhere Rate von Gynäkomastie in den Studien beobachtet haben. Gynäkomastie ist eine Nebenwirkung der Lebergrunderkrankung, der Zirrhose, tritt da auch häufiger auf. Wir haben zusätzlich noch einen sehr hohen Einsatz eines Medikamentes, Spironolacton, das auch diese Nebenwirkung hervorrufen kann. Ich habe mich im Vorfeld noch einmal mit einem Experten ausgetauscht, der mir bestätigt hat, dass das tatsächlich unter Spironolacton auftritt, dass das keine Belastung für den Patienten darstellt, keine Schmerzen verursacht, und in der Regel auch reversibel ist. Da sehen wir keine Beeinträchtigung für die individuellen Patienten.

Der zweite Punkt: Das ist eine konsolidierte Kategorie, die sich aus vielen Einzelevents zusammensetzt. Ich habe, ehrlich gesagt, jetzt keine Übersicht über die Einzelevents. Ich erinnere mich aber, dass es keine herausstechenden Unterschiede gab, die diese Inbalance erklären könnten. Ich glaube, es ist mehr ein zufälliger Effekt auf verschiedenen Einzelevents aufgetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Wenzel? – Danke. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Sie haben erläutert, warum es bei der Grunderkrankung auftritt, aber es tritt häufiger unter Ramucirumab auf. Sie haben gesagt, primär Gy-



näkomastie, was auch nachvollziehbar ist. Wie ist denn die Erfahrung, Herr Wörmann, aus der Klinik mit Gynäkomastie unter Ramucirumab?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Gynäkomastie gehört zur Leberzirrhose. Klinisch fällt uns das nicht auf. Das ist auch nicht von unseren Experten angemerkt. Es ist eine typische Komplikation der Leberzirrhose, durchaus belastend für die Patienten, aber es steht nicht im Vordergrund. Das ist jetzt eher als zufälliger Befund interpretiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Frau Kretschmer, wenn Sie möchten, können Sie aus Ihrer Sicht die zurückliegende knappe Stunde noch einmal bewerten.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Die Diskussion startete mit dem Punkt: Fassen wir die Daten zusammen oder müssen wir sie einzeln betrachten? Ich glaube, aus der Diskussion ist klargeworden, dass die Daten robust sind. Wenn man das Gesamtüberleben anschaut, insbesondere auch im weiteren Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven, ist es gerechtfertigt, die gepoolten Analysen zu berücksichtigen und damit die 3,1 Monate ins Feld zu führen, insbesondere unter Berücksichtigung dessen, dass die Patienten unter Best Supportive Care nur noch sechs Monate leben, sprich: 50 % Verlängerung, so dass auf die Daten und die eingeschlossenen Patienten, die wir untersucht haben, das zutrifft, was die Kliniker bestätigen: Die Studien bilden das ab, was in der Klinik gesehen wird, was in der Klinik behandelt werden muss. Den Patienten geht es schlecht. Die Beteiligung der Leberfunktion ist ein bedeutsamer Aspekt, der betrachtet und beachtet werden muss, sodass Ramucirumab für diese Patienten, seitdem wir es zugelassen haben, eine tatsächlich gute Alternative ist, um die verbleibende Zeit für die Patienten so stabil wie möglich zu ermöglichen.

Die Diskussion um die Lebensqualität, um die Symptomskalen haben wir ebenfalls geführt. Auch da, glaube ich, gab es Einigkeit, dass die Nachauswertungen die Effekte bestätigt haben: geringere Symptomlast, geringere Gewichtsverluste, geringere Schmerzen bei den Patienten. Auch das ist bedeutsam. Die Hypertonie haben wir angesprochen, sie ist gut beherrschbar. Das, was wir gerade diskutiert haben, sind Zufallseffekte. Insgesamt ist Ramucirumab gut verträglich, also in der Gesamtschau eine gute Therapiealternative, und wir sehen wie am Anfang schon erwähnt auf der Basis der gepoolten Daten den erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Kretschmer. Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Herr Wörmann, Sie haben es gesagt: Wir haben von erheblich bis eins auf Ihrer Skala eine relative Bandbreite, die wir im Lichte dieser Anhörung mit Leben füllen müssen und bei der wir uns eine abschließende Meinung bilden können und auch bilden müssen. Herzlichen Dank, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr