



Mündliche Anhörung

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

hier: Cabozantinib (D-698)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. November 2021
von 12:01 Uhr bis 12:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Reinart

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Wilke

Herr Dr. Eitel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Janke

Frau Holzer

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

Frau Wünsch

Frau Ehrhart

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):**

Herr Prof. Dr. Fassnacht

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft Nuklearmedizin e. V. (DGN):**

Herr Dr. Weber

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit einminütiger Verspätung sind wir sehr gut im Plan. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Anhörmontag und beschäftigen uns unter dem Tagesordnungspunkt 4.1.3 mit Cabozantinib zur Behandlung des progredienten nicht resektablen lokal fortgeschrittenen und metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung, dieser Orphan-Anhörung, die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Oktober 2021, zu der Stellung genommen haben Ipsen Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin und die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Roche Pharma AG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst wieder die obligatorische Kontrolle der Anwesenheit, die notwendig ist, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Ipsen Pharma sind zugeschaltet Frau Dr. Reinart, Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Wilke, Herr Dr. Eitel, dann ist Herr Professor Wörmann von der DGHO zugeschaltet – nein, er ist noch nicht da –, Herr Professor Dr. Fassnacht von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Herr Dr. Weber von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Frau Janke und Frau Holzer von Roche und Herr Dr. Rasch, immer noch treu dabei, vom vfa. Herr Rasch gehört mittlerweile zum Inventar, weil der das volle Programm immer mitmachen muss. Wir passen jetzt auf, wenn sich Herr Wörmann einwählt. Wie gesagt, vor sieben Minuten war er noch hier.

Wir würden zunächst gerne dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend a) zum Wirkstoff im konkreten Anwendungsgebiet, b) zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen, und dann werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Ich sehe, dass sich Herr Dr. Eitel meldet. Bitte schön, Herr Eitel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die einleitenden Worte. – Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur Anhörung zu Cabozantinib, dieses Mal für Cometriq in der Indikation medulläres Schilddrüsenkarzinom bei erwachsenen Patienten mit progredienter nicht resektabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Cometriq ist bereits seit 2014 zugelassen und hat sich als sichere und effektive Therapie in dieser Indikation vielfach bewährt. Aufgrund einer Befristung der ersten Nutzenbewertung haben wir im Juli dieses Jahres erneut ein Dossier eingereicht. Die Befristung bezog sich primär auf die von der EMA nachgeforderten Daten der sogenannten EXAMINER-Studie und der daraus resultierenden Conditional approval, also der eingeschränkten Zulassung.

Nachdem die EXAMINER-Studie zum Vergleich zweier Dosierungen von Cabozantinib nun abgeschlossen ist, hat die EMA diese Einschränkung aufgehoben. Cometriq ist nun ohne weitere Auflagen zugelassen. Die EXAMINER-Studie hat zwei unterschiedliche Dosierungsregimes von Cabozantinib in verschiedener Darreichungsform miteinander verglichen. Hier wurde geprüft, ob mit der zugelassenen Dosierung für Cometriq die beste Balance zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom gefunden wurde. Die Ergebnisse der EXAMINER-Studie bestätigten dies. Damit leiten wir im Dossier den Zusatznutzen weiterhin auf Basis der EXAM-Studie ab, deren Datenlage sich im Vergleich zum letzten Dossier nicht geändert hat.

Bevor ich nun auf die Indikation von Cabozantinib näher eingehe, möchte ich zunächst gerne meine Kollegin und Kollegen vorstellen: Frau Dr. Nina Reinart aus unserer medizinischen Abteilung, Herr Dr. Carsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Herr Dr. Alexander Wilke, Director Market Access für versorgungsökonomische Fragestellungen. Mein

Name ist Dr. Andreas Eitel, ich bin Senior Manager Market Access und für das onkologische Portfolio bei Ipsen zuständig.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung, und dies ist auch der Grund, warum von der EMA der Orphan-Drug-Status zuerkannt wurde. Bei Patienten, die an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt sind, zeigt sich oftmals ein über Jahre hinweg langsames Tumorwachstum, und sie benötigen viele Jahre lang nur lokale Maßnahmen, um diese Erkrankung zu kontrollieren. Wenn aber diese Therapieoptionen ausgeschöpft sind, der Tumor nicht mehr kontrollierbar ist und dies zu einem deutlichen und schnellen Tumorwachstum führt, kommen medikamentöse Therapieoptionen zum Einsatz. Eine dieser Optionen ist Cabozantinib. Cabozantinib blockiert spezifische Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum und Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Cabozantinib hemmt neben den VEGF-Rezeptoren ebenfalls die MET- und AXL-Rezeptoren, weshalb wir hier von einem Multitarget-Tyrosinkinase-Inhibitor sprechen. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und die Überwindung vorhandener Resistenzen maßgeblich. Cabozantinib stellt eine potente Therapieoption dar, die aber neben positiven Effekten auch Nebenwirkungen hervorruft, die so im Best-Supportive-Care-Vergleichsarm nicht zu finden sind und die im ersten Verfahren bereits diskutiert wurden.

Cometriq durchlief bereits im Jahr 2014 das AMNOG-Verfahren, und laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 22. Januar 2015 wurde Cometriq ein quantifizierbarer Zusatznutzen mit Ausmaß gering zugesprochen. Damals war die EXAM-Studie die Basis für das Dossier und den abgeleiteten Zusatznutzen. Auch in dem aktuellen Dossier wurde die EXAM-Studie dargestellt, da es für Cabozantinib in Bezug auf das medulläre Schilddrüsenkarzinom keine weiteren wissenschaftlichen vergleichenden Daten gibt, die berücksichtigt werden konnten. Die EXAMINER-Studie ist ergänzend dargestellt, in der zwei Dosierungen von Cabozantinib verglichen wurden.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse vom 28. August 2014 herangezogen. Zum Zeitpunkt dieser finalen Analyse gibt es einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 27 Monaten im Vergleich zu 21 Monaten bei Placebo. In der Gruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 44 Monaten im Vergleich zu 19 Monaten bei Placebo. Zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ergibt sich damit ein Unterschied von 25 Monaten, während sich für Patienten mit negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten.

In der Gesamtschau ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in der Gesamtpopulation nicht belegt, während sich für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt. Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Cabozantinib-Gruppe elf Monate und in der Placebo-Gruppe vier Monate. Damit ergibt sich hier zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ein Unterschied von über sieben Monaten. Der Vergleich zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil mit einer Hazard Ratio von 0,28 und damit eine Risikoreduktion von 72 Prozent. Die supportive Datenanalyse vom 15. Juni 2011 bestätigt diesen signifikanten Vorteil in der Cabozantinib-Gruppe.

Uns ist bekannt, dass die Anerkennung des progressionsfreien Überlebens innerhalb des Gemeinsamen Bundesausschusses durchaus kontrovers diskutiert wird, vertreten jedoch die

Ansicht, dass das progressionsfreie Überleben einen validen patientenrelevanten Endpunkt darstellt und ziehen dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care und flankiert den Zusatznutzen im Gesamtüberleben für die Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus.

Zusammenfassend zeigen sich deutliche Vorteile gegenüber Best Supportive Care. Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des progredienten nicht resektablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben und für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus im Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eitel, für diese Einführung. – Ich möchte sofort an diese und an Ihren letzten Satz mit dem akzeptablen Verträglichkeitsprofil anknüpfen. Deshalb eine Frage an die Kliniker: Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auf die klinisch relevanten und potenziell für die Patientinnen und Patienten belastenden Nebenwirkungen hingewiesen. Deshalb hier noch mal eine Nachfrage: Ist in dieser Hinsicht eine bestimmte Patientengruppe besonders betroffen, oder welche Bedeutung hat das Sicherheitsprofil hinsichtlich des therapeutischen Einsatzes in der Versorgung, auch mit Blick auf die unbestreitbar vorhandenen positiven Effekte?

Herr Eitel hat sehr deutlich herausgestellt, dass er hier einen sehr positiven Effekt bei der Patientenpopulation mit positiver RET-M918T-Mutation sieht. Welche Bedeutung hat diese Patientenpopulation in der klinischen Versorgung? Das wären die zwei Dinge, über die ich gerne am Anfang mit den Klinikern sprechen würde. Vielleicht, Herr Professor Fassnacht, oder Herr Dr. Weber, können Sie etwas dazu sagen? Ich habe noch nicht gesehen, dass Herr Wörmann wieder zurückgekommen ist. Dann können wir über diese Punkte in die allgemeine Diskussion eintreten. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Fassnacht, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann gerne anfangen. – Das mit den Nebenwirkungen ist ein relevanter Punkt, das ist keine Frage. Wir können aber nicht ausmachen, dass eine besondere Gruppe besonders anfällig ist. Es ist möglicherweise, weil eines der Probleme Magen-Darm und ein anderes das Hand-Fuß-Syndrom ist, wenn ein Patient da schon, warum auch immer, eine gewisse Vorproblematik hat, dann tritt das vielleicht etwas häufiger auf. Aber im Endeffekt ist das in der Realität doch etwas ein – – Das muss man probieren. Gerade bei den Magen-Darm-Problemen ist ein wesentlicher Punkt, zu sagen: Diarrhö, also Durchfall, ist eine der durchaus nicht so seltenen Wirkungen bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom. Das heißt, das haben die Patienten krankheitsbedingt. Dann wird man sich manchmal denken, das wird dadurch noch schlimmer, das ist aber nur teilweise der Fall. Manchmal wird es sogar deutlich besser und ist gerade symptomatisch. Weil die Calcitonin-Spiegel heruntergehen, wird das sogar eher besser, sodass die Patienten da sogar einen Benefit haben. Das muss man tatsächlich etwas probieren. Es ist ein relevantes Problem, weil bei einem Teil der Patienten – das zeigte sich auch in den Studien – die Dosis reduziert werden muss. In dieser Studie wurde auch eine niedrigere Dosis getestet, zum Teil musste abgesetzt werden, das ist immer ungünstig, sodass man es nicht negieren kann. Aber das ist aus meiner Sicht durchaus managbar.

Zu der anderen Frage mit der Mutation: Tatsächlich würde ich behaupten, bis vor eins, zwei Jahren haben wir den Mutationsstatus trotz dieser schon lange bekannten Daten nicht wesentlich in unser Patientenmanagement einbezogen. Tatsächlich hat es in den letzten eins, zwei Jahren wieder etwas Aufwind bekommen. Das liegt aber eher an anderen Substanzen,

weil es noch spezifischere RET-Inhibitoren gibt, die man erst einmal in Studien, aber mittlerweile auch für eine Zweitlinientherapie zugelassen hat, sodass das tatsächlich noch relevanter wird. In jedem Fall sind die Patienten mit dieser RET-Mutation der Großteil der Patienten, und insofern spielt es in der klinischen Versorgung, glaube ich, momentan noch keine so entscheidende Rolle, weil wir die Substanz fast unabhängig einsetzen würden, aber wenn man alle testen würde, wäre das mit Abstand die größte Patientengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Fassnacht. – Gibt es dazu Ergänzungen aus Ihrer Sicht, Herr Weber?

Herr Dr. Weber (DGN): Ich kann mich den Ausführungen des Kollegen, Professor Fassnacht, nur anschließen. Ich habe keine relevanten zusätzlichen Punkte, die noch unerwähnt geblieben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Weber. – Herr Wörmann, sind Sie mittlerweile wieder da? – Nein, das ist noch nicht der Fall. – Möchte der pU noch etwas dazu ergänzen? – Nicht. Dann bitte ich um Fragen aus dem Auditorium. Wer möchte? – Frau Müller, KBV, Herr Marx, GKV-SV. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist heute mit dieser parallel laufenden BfArM-Sitzung etwas chaotisch. – Ich habe eine Frage. Sie haben das angesprochen, Herr Professor Fassnacht auf die Frage von Herrn Hecken, wegen des RET-Status und wegen der Nebenwirkungen, dass die Dosis in der Praxis wegen der Nebenwirkungen reduziert werden, teilweise auch ganz abgesetzt würde. Nun wurde hier ergänzend zur ersten Bewertung auch die EXAMINER-Studie eingereicht, die zwei verschiedene Dosierungen verglichen hat, 60 mg und 140 mg. Die 140 mg sind sehr hoch, haben viele Nebenwirkungen, wie man gesehen hat. Von der Fachberatung Medizin wurde die Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung diskutiert. Es wurde thematisiert, dass de facto auch im 60-mg-Arm in dieser Studie lediglich 39 mg gegeben wurden. Jetzt habe ich zwei Fragen dazu. Die eine: Entspricht das in etwa der Praxis? Also, könnte es sein, dass im Prinzip selbst dieser niedriger dosierte Arm in Bezug auf die Versorgungspraxis, die Erfahrung mit den Nebenwirkungen, etwas überdosiert ist? Die Frage geht auch an den pU. Die zweite Frage ist in Bezug auf die vergleichende EXAM-Studie: Waren da auch diese Dosisreduktionen möglich? Oder, um es etwas deutlicher auszudrücken: Sind die Vorteile im Gesamtüberleben, die sich bei den RET-Mutierten gezeigt haben, insofern möglicherweise auf die Praxis übertragbar, da häufiger reduziert wird? Das Gleiche gilt auch für die Nebenwirkungen. Oder ist das nicht der Fall?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. Nur, damit hier keine Mysterien im Raum stehen: BfArM ist parallel Expertengruppe Off Label use. Da wir uns hier jetzt im ähnlichen Therapiegebiet austoben, hat es Überschneidungen gegeben. – Ich höre, Herr Wörmann hüpft auch von einer Veranstaltung zu den anderen. Wer möchte auf die Frage antworten? – Der pU war als Erster adressiert oder Herr Professor Fassnacht oder Herr Dr. Weber? – Will keiner antworten? Bitte schön, Herr Fassnacht, Sie müssen. Der pU hat Pause, dann machen Sie es.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann mich gerne dazu äußern. – Es ist keine Frage, 60 mg sind deutlich besser verträglich. Tatsächlich wird manchmal auch von 60 mg noch etwas weiter reduziert, ist aber aus meiner klinischen Erfahrung eher selten notwendig. Aber auch da gibt es Patienten, die das nicht vertragen. Es gibt durchaus innerhalb der Schilddrüsenszene, sage ich einmal, etwas unterschiedliche Konzepte. Es ist durch diese neue Studie nicht endgültig aufgelöst worden, ob man sagt, man fängt hoch an und steigert nach unten, oder man fängt niedrig an und versucht, wenn es gut vertragen wird, nach oben zu gehen. Die EXAMINER-Studie hat gezeigt, dass das statistisch nicht unterlegen ist. Wenn man sich die Zahlen aber genau anschaut, ist es scheinbar doch zumindest einen Tick schlechter. Das heißt, wenn ich einen Patienten habe, der zum Beispiel 100 mg, auch wenn es da formal nicht getestet wurde, gut verträgt, sehe ich durchaus einen Grund, dann auch von 60 mg auf 100 mg zu steigern, sodass wir das in der realen Praxis flexibel einsetzen und an den individuellen Patienten

anpassen. Aber auch 60 mg sind für den einen oder anderen zu viel; das muss man zugeben, das ist manchmal so, aber der Großteil der Patienten kommt mit der Dosis meines Erachtens schon hin und kann sogar vielleicht einen Tick mehr vertragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Herr Schwenke hat sich jetzt für den pU dazu gemeldet und sich damit heute als Mitglied der Schilddrüsenszene offenbart, die Herr Professor Fassnacht eben als Gruppe aufgemacht hat. – Bitte schön, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ich wollte nur kurz etwas zu der EXAM-Studie sagen. Frau Müller, Sie haben gefragt, wie das mit der Dosisreduzierung war. Wie immer in klinischen Studien ist es so, dass man eine Dosierung festlegt, auf die die Patienten titriert werden sollen, dass danach immer eine Dosisreduktion für jeden Patienten möglich ist. Das heißt, wenn ein Patient auf der hohen Dosis war – – Das mit der Dosis haben wir, wenn ich es richtig in Erinnerung habe, 2015 schon einmal diskutiert, dass diese initiale Dosierung mit 140 mg und dann eine mögliche Runtertitrierung oder Runterdosierung für den Patienten offensichtlich eine ganz gute Variante ist. Das hat sich auch mit der EXAMINER-Studie gezeigt, wenn man direkt mit 60 mg einsteigt – und Herr Fassnacht hat es schon gesagt –: Die Dosierung ist zu einem gewissen Punkt patientenindividuell, nur hat sich jetzt in der Studie gezeigt, dass die 140 mg als Startdosis nicht schlecht sind und dementsprechend ein ganz gutes Abwägen zwischen Wirksamkeit und Sicherheit ist; natürlich immer für die Population, nicht für den einzelnen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Ich habe mir im Vorfeld das Protokoll noch einmal angeschaut und die Stellungnahmen und die möglichen adressierten Fragen gesehen und habe mir dann gesagt: Und täglich grüßt das Murmeltier; denn genau die Diskussion hatten wir damals mit Blick auf die Nebenwirkungen. Auch damals sind wir, glaube ich, zum gleichen Fazit gekommen, dass man irgendeinen Startpunkt setzen und davon abgeleitet schauen muss, was patientenindividuell dann die richtige Dosis ist. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage dazu, oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Marx vom GKV-Spitzenverband und danach Frau Rissling von der FB Med. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Noch eine Frage an die Kliniker. Herr Fassnacht ist jetzt schon darauf eingegangen, aber haben sich durch die EXAMINER-Studie weitere neue Erkenntnisse für Sie, für die Praxis, ergeben? Was würden Sie aus der neuen Studie für die Praxis ableiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fassnacht und dann Herr Weber.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Aus meiner Sicht haben sich derzeit keine wesentlichen Änderungen damit ergeben. Diese gewisse Flexibilität hatten wir vorher schon. Es ist, glaube ich, für uns wichtig, dass gezeigt wurde, dass auch die 60 mg durchaus noch wirkungsvoll sind. Das ist das, was wir von unserer klinischen Erfahrung her vermutet hätten. Somit hat es unsere klinische Einschätzung bestätigt. Ansonsten, glaube ich, hat sich für unser, zumindest für mein persönliches Management nichts geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Weber.

Herr Dr. Weber (DGN): Ich muss zugeben, dass ich technische Probleme hatte und die Frage leider nicht hören konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, können Sie sie noch mal wiederholen?

Herr Dr. Weber (DGN): Ich glaube, dass es potenziell ein Problem dieser Browser-Applikation ist, denn ich kann Sie hören, aber ich konnte Herrn Marx durchgehend nicht hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, probieren Sie es noch einmal, vielleicht klappt es dann.

Herr Dr. Marx: Ich wollte fragen, ob sich durch diese EXAMINER-Studie noch neue Erkenntnisse für die Praxis ergeben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie es verstanden?

Herr Dr. Weber (DGN): Leider nicht. Ich sehe die Anzeige, dass die Kamera an sei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx wollte wissen, ob sich durch die jetzt vorliegende EXAMINER-Studie für Sie in der Praxis neue Erkenntnisse gegenüber dem Status quo von vor fünf Jahren ergeben haben. Herr Fassnacht hat die Frage dahin gehend beantwortet, dass er gesagt hat, nein, für mich hat es nur den „Beleg“ – Beleg in Anführungszeichen; so hat er es nicht gesagt –, aber für mich hat es die Hypothese bestätigt, die ich eigentlich vorher schon hatte, dass auch 60 mg ein probates Therapieregime sind, das Wirksamkeit entfaltet, wenn es notwendig ist, die Dosis abzusenken. Aber ansonsten hat er gesagt, bei ihm gibt es, sage ich mal, keine neuen Erkenntnisse, die in irgendeiner Form seine Therapieentscheidung bezogen auf hier betroffene Patienten beeinflussen. Das hatte Herr Marx auch an Sie als Frage gerichtet.

Herr Dr. Weber (DGN): Verstanden. – Ich würde mich dem weitgehend anschließen. Ich denke, dass sich das auch mit dem deckt, was vorab zur Erfahrung vorlag und sich deshalb die Gesamtkonstellation nicht wesentlich verändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Rissling von der FB Med. Bitte schön, Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zur EXAM-Studie. Sie haben sich in der schriftlichen Stellungnahme noch mal zu den Diskrepanzen bei den Sicherheitsdaten zwischen dem Studienbericht und dem Dossier geäußert. Hier handelte es sich nur um Diskrepanzen von ein bis zwei Personen.

Ich habe aber noch eine Frage zu den UE, die zum Therapieabbruch führen, weil in der Anzahl an Personen doch größere Unterschiede zu beobachten sind, die einen Therapieabbruch hatten. Könnten Sie sich dazu äußern, was es für Unterschiede in der Operationalisierung bzw. in der Auswertung gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke als Mitglied der Schilddrüsencommunity.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Genau. – Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, ist zu bedenken: Im Studienreport gab es zwei Operationalisierungen, einmal ein dauerhaftes Therapieabsetzen und Therapieabsetzen. Wir konnten leider im Nachhinein nicht mehr evaluieren, was die wirklichen Definitionen waren. Wir haben die UE genommen, die zum Therapieabbruch geführt haben. Der Unterschied zusätzlich zwischen Studienreport und Dossier war, dass im Studienreport nur die unerwünschten Ereignisse berücksichtigt sind, die explizit als Grund für den Abbruch definiert waren oder vielmehr vom Prüfarzt markiert wurden, wohingegen wir im Dossier alle aufgenommen haben, die zu diesem Zeitpunkt vorlagen. Ein Beispiel: Sie haben einen Patienten, der Fatigue und Diarrhö hat, und der Prüfarzt sagt, wegen der Diarrhö hört der Patient jetzt mit der Therapie auf. Dann ist im Studienreport nur Diarrhö dargestellt, im Dossier ist aber, wie es bei den anderen Verfahren auch immer ist, sowohl Fatigue als auch Diarrhö der Fall, das heißt, auch die unerwünschten Ereignisse, die zum gleichen Zeitpunkt erhoben oder berichtet wurden, aber nicht zwangsläufig diese Markierung haben, dass genau dieses zum Abbruch geführt hat. Ich denke auch, dass das im Vergleich zum Studienreport vollständiger ist, wobei der Studienreport nicht entsprechend der Verfahrensordnung erstellt ist, sondern nur das Dossier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Rissling, ist das okay, oder?

Frau Dr. Rissling: Nein, ich habe noch eine kurze Gegenfrage. Für das Dossier berufen Sie sich auf die Daten für die UE, die zum Therapieabbruch führen, nicht für den dauerhaften Therapieabbruch?

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Das kann ich bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Schwenke. – Nachfrage, Frau Rissling, oder sonst okay? – Wer hat sonst noch Fragen? – Keine mehr? – Okay. Ich sehe keine weiteren Fragen. – Herr Dr. Bartmann von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Herr Dr. Bartmann: Schönen guten Tag! Ich wollte zu den unerwünschten Ereignissen bzw. den Dosisreduktionen nachfragen. Ich habe Professor Fassnacht so verstanden, dass das mit den 60 mg eigentlich als eine übliche Dosierung angenommen werden kann, die sich in ihrer Bilanz so am geeignetsten erwiesen hat. Ich wollte jetzt noch mal bezüglich dieses Ergebnisses in der Studie EXAMINER nachfragen, wo doch bis zu 70 Prozent eine Dosisreduktion erhalten haben, und nachfragen, inwieweit man in Anbetracht der Tatsache, dass doch ein Großteil der Patienten dann unterdosiert war, von einer Grenze der Wirksamkeit ausgehen kann. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen, Herr Professor Fassnacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bartmann. – Also, ich hatte Herrn Fassnacht differenzierter verstanden. Er hat gesagt, wir haben gesehen – ich will ihm nicht voreweggreifen –, dass es eine Reihe von Patienten gibt, bei denen man bei 60 mg sagen kann, okay, das ist es, darunter geht nichts mehr, aber darüber hinaus noch durchaus differenziertere Dosierungen notwendig sind. Aber bitte schön, Herr Professor Fassnacht.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Herr Hecken, Sie erkennen das wunderbar. Wie Sie das mit der Schilddrüsenszene schon erkannt haben, so haben Sie das auch hier sozusagen bestens erkannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin Mitglied aller Szenen, ich habe ein komplettes Portfolio.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Genau, so ist es, so ist mir das schon klar. – Im Prinzip würde ich das auch so sehen. Es ist individuell sehr unterschiedlich. Wir haben einzelne Patienten gesehen, die mit erstaunlich niedrigen Dosen sehr wohl ein klinisches Ansprechen und einen klinischen Benefit haben. Aber natürlich sinkt die Wahrscheinlichkeit, je tiefer ich gehe, je höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem Therapieversagen kommt. Das muss man schon so sehen. Das heißt, ich würde durchaus propagieren, dass man die höchstmöglich verträgliche Dosis für den individuellen Patienten findet und so wählt, wenn sie auf Dauer langfristig gut vertragen wird. Wie gesagt, nur weil das vorhin angedeutet wurde: Es gibt durchaus Leute in dieser jetzt mehrfach zitierten Szene, die durchaus umgekehrt anfangen. Die fangen hoch an und gehen nach unten. Das ist durchaus umstritten. Wir in unserem Zentrum zum Beispiel besprechen sogar beide Optionen mit dem Patienten, und dann gibt es Patienten, die sagen: Wenn ich einmal Nebenwirkungen habe, dann höre ich auf, und dem ist es lieber, dass man niedrig anfängt, und der andere sagt: Nein, ich brauche doch sofort einen hohen Effekt und will hoch anfangen, sodass es selbst innerhalb eines Zentrums von Patient zu Patient nicht immer die gleiche Startdosis ist. Es macht auch einen Unterschied, in welchem Allgemeinzustand der Patient ist. Da gibt es eine gewisse Individualität, die es einfach in so einer Tumorerkrankung braucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Aber ich will noch einmal auf Herrn Bartmann zurückkommen. Ich hatte Sie so verstanden, dass es unter 60 mg kritisch wird, weil Sie sagen, einige Patienten kommen mit einer erstaunlich niedrigen Dosierung aus.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Wir haben auch schon Patienten unter 60 mg gesehen, die ein Ansprechen hatten, aber tatsächlich würde man nicht tiefer anfangen wollen; das ist keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, es gibt dann auch eine Placebowirkung von aktiven Komparatoren, wenn man in die Globuli-Dosierung kommt, wobei dann entscheidend ist, ob man links oder rechts herum dreht, wie ich das schon mal gehört habe. – Herr Schwenke erklärt uns das jetzt. Herr Schwenke, Globuli links oder rechts herum?

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Für Globuli bin ich, glaube ich, nicht die richtige Ansprechperson.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht mich jetzt aber doch betroffen. – Bitte schön, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ich wollte nur sagen: Die EMA hat auf der Basis der EXAMINER-Studie die Startdosis von 140 mg bestätigt. Von daher gehen wir davon aus, dass die übliche Startdosis schon üblicherweise im Bereich von 140 mg starten sollte, natürlich patientenindividuell. Herr Fassnacht hat es schon angesprochen. In der Studie geht es nur um die Population; es geht nicht um einzelne Patienten. Das ist der Unterschied zwischen der Studie und der klinischen Entwicklung und den Patienten später.

Aber wegen der Unterdosierung: Wir sehen eigentlich nicht wirklich eine Unterdosierung. Wir sehen, dass Patienten, die mit einer hohen Dosis in der Studie starten, dann runtertitriert werden oder eine Dosisreduktion erfahren, trotzdem eine Wirksamkeit haben. Wir sehen explizit im Gesamtüberleben bei den Patienten mit dem RET-M918T-Mutationsstatus eine sehr gute Wirksamkeit, wo ein Effekt von plus 25 Monaten herauskommt. Auch beim progressionsfreien Überleben sehen wir einen großen Unterschied. Von daher sehen wir schon, dass mit dieser Startdosis von 140 mg und dann einer Dosisreduktion trotzdem eine wirklich sehr gute Wirksamkeit erreicht werden kann, in der Population, wie gesagt, nicht bei dem einzelnen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Bartmann: Ja, vielen Dank. – Wenn es erlaubt ist, hätte ich noch eine Nachfrage. Die bezieht sich auf den RET-Mutationsstatus. Wenn ich das richtig verstanden habe, war die Auflage der EMA, hier in den letzten Jahren weitere Erkenntnisse zu liefern. Jetzt wollte ich nachfragen, ob man derartige Erkenntnisse tatsächlich hat gewinnen können, auch vor dem Hintergrund des Gesamtüberlebens und der Unterscheidung, dass man dann im Gesamtüberleben den Vorteil nicht sieht, obwohl der Großteil der Patienten offensichtlich eine RET-Mutationssituation hat, also diese Patienten, die dann profitieren. Gibt es da weitergehende Erkenntnisse, die über EXAM hinausgehen? Können Sie dazu noch mal Stellung nehmen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dazu hat Herr Fassnacht eben schon Stellung dazu genommen. Ich würde ihm deshalb das Wort erteilen. Er hat, glaube ich, eben gesagt, da gibt es – und da war das mit der Community gefallen, genauso wie bei der Dosierung – Diskussionen, und wenn ich ihn richtig verstanden habe, hat er gesagt, wenn der Status als Voraussetzung für eine Therapieentscheidung überhaupt erhoben wird, dann wird die Masse der Patienten „Gott sei Dank“ – in Anführungszeichen – diesen Status haben, sodass sie hier auf diesen negativen RET-Mutationsstatus ansprechen. Wenn ich das richtig abgespeichert habe, hat er eben gesagt, würde er die Therapieentscheidung nicht davon abhängig machen, ob er diesen Wirkstoff zum Einsatz bringt. Aber Entschuldigung, Herr Fassnacht, vielleicht habe ich Sie auch falsch verstanden. Wenn ich Sie falsch verstanden hätte, dann bitte ich, das mit Abscheu und Empörung zu korrigieren.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Nein, kein Grund zur Empörung. Sie haben das richtig verstanden, dass wir es zumindest in der Regel bisher nicht routinemäßig bei jedem Patienten getestet haben. Man muss auch sagen, zum Teil auch in Ermangelung anderer Therapieoptionen und der Annahme, dass nicht die Patienten, bei denen kein Status bekannt war, prinzipiell auch einen Benefit hatten, zumindest was das progressionsfreie Überleben und zum Teil auch, was die Symptomatik betrifft. Ob es aber von der Firma noch neue Erkenntnisse gibt – ich

glaube, dazu muss sich die Firma äußern –, weiß ich nicht genau. Aus meiner Sicht hat sich da nichts geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Dr. Wilke hat sich gemeldet, bitte.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Neue Erkenntnisse sind mir nicht bekannt. Das, was wir in den Daten herausgefunden haben, haben wir im Dossier aufgezeigt, dass wir bei positivem RET-M918T-Mutationsstatus im progressionsfreien Überleben einen signifikanten Vorteil und gerade bei diesen Patienten im Gesamtüberleben einen Vorteil nachweisen konnten. Das ist die Kernaussage davon, was im Dossier aufgearbeitet wurde und woraus wir einen Zusatznutzen abgeleitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wilke. – Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe noch eine konkretisierende Nachfrage an die Fachgesellschaften. Sie haben mehrfach gesagt, dass der RET-Mutationsstatus zumindest bisher nicht regelhaft erhoben wurde, also nicht bei allen, und das mit neueren Optionen jetzt tendenziell etwas häufiger geschehen würde oder weil es auch andere Optionen gibt. Wie würden Sie schätzen, bei wie viel Prozent der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom wird der RET-Mutationsstatus derzeit ungefähr bestimmt?

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

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich glaube, das kann man so pauschal nicht sagen, weil es Zentren wie unseres gibt, wo wir auch Wissenschaft mit dieser Erkrankung machen. Bei uns, würde ich denken, bekommt das jeder Patient bestimmt, aber das ist sicher nicht auf alle Kollegen, die diese Patienten behandeln, zu übertragen. Ich habe keine genauen Zahlen. Ich kann sagen, bei uns bekommen das alle Patienten, aber ich glaube nicht, dass das überall so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Weber, haben Sie dazu Erkenntnisse?

Herr Dr. Weber (DGN): Es hat letztlich noch einmal Daten hierzu gegeben, die mir so übermittelt wurden. Da ist die Rede davon, dass es in Deutschland in annähernd 20 Prozent der Fälle Untersuchungen dazu gibt. Es scheint im europäischen Vergleich ungefähr gleichauf zu liegen, also etwa 20 Prozent der Fälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In denen der RET-Status erhoben wird, oder in denen ein negativer – – Das ist jetzt entscheidend. Sie sagen, bei 80 Prozent wird es einfach nicht gemacht. Ist das so zu verstehen, Herr Weber, dass nach den Erhebungen nur bei 20 Prozent der Patienten der RET-Mutationsstatus als Basis für die nachfolgende Therapieentscheidung erhoben wird? – Ich verstehe Sie nicht, Herr Dr. Weber. – Er ist weg. – Dann habe ich Frau Rissling, bitte schön. Das müssen wir noch mal nachschauen. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Ich habe auch eine Frage zum RET-Mutationsstatus. Für die EXAM-Studie wurde im EPAR bereits die Reliabilitätsbestimmung des Mutationsstatus kritisiert, und auch die Daten der aktuellen Nutzenbewertung beruhen auf diesem als weniger valide beurteilten Mutationsstatus. In der EXAMINER-Studie wurde auch wieder dieser RET-Mutationsstatus bestimmt. Meine Frage ist: Handelt es sich hier um den gleichen Bestimmungsweg? Könnten Sie etwas zur Reliabilität oder Validität sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Alle schauen betroffen vor sich. Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Das müssen wir in der Tat nachschauen. Ich kann jetzt so konkret nicht sagen, welcher Test das bei der EXAMINER war. Allerdings ist die EXAM die relevante Studie für uns, und da ist es in der Tat so: Die EMA hat die Reliabilität damals im Verfahren diskutiert, hat auch die Daten herangezogen. Das heißt, sie war schon überzeugt, dass die

Daten so belastbar sind, dass es dann in die Fachinformation überführt und jetzt noch mal mit dem Streichen der Befristung oder der bedingten Zulassung bestätigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schwenke. – Herr Dr. Wilke, bitte.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Ich wollte auch gerne anbieten, dass wir noch mal nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag sollten die Daten vorliegen. Okay? – Wir haben noch zwei Fragen. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank noch mal. – Also einmal die Frage, die Sie eben präzisiert hatten, Herr Professor Hecken, bei wie viel Prozent ungefähr – ich weiß, genau kann man das nicht immer sagen – in der Praxis der RET-Mutationsstatus derzeit überhaupt bestimmt wird mit den Optionen, die man zur Verfügung hat und nicht in der Vergangenheit. Die zweite Frage ist: Es wurde gesagt, der überwiegende Anteil der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ist RET-mutiert. Mit wie viel Prozent kann man das ungefähr eingrenzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich kann jetzt nur noch mal fragen. Ich weiß nicht, ob Herr Weber wieder da ist, der eben die 20 Prozent in den Raum geworfen hat. Sonst könnte Herr Fassnacht noch einmal sagen, dass es bei ihm im Zentrum zu 100 Prozent gemacht wird sind, weil er auch Wissenschaft betreibt. Aber wie viel Prozent positiv RET-mutiert sind, dazu könnte er vielleicht etwas sagen.

Herr Wörmann ist auch wieder da, vielleicht kann er uns weiterhelfen. – Ich würde es noch einmal mit Herrn Fassnacht probieren Sie haben es im Prinzip schon zweimal gesagt, dann nehmen wir es noch mal zu Protokoll. Herrn Weber würde ich dann noch mal fragen, ob er uns wieder hört und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich glaube tatsächlich, dass meine Einschätzung wäre, dass zumindest in den letzten zwei, drei Jahren der Prozentsatz deutlich gestiegen ist. Aber vielleicht hat Herr Weber aktuellere Informationen. Mein Gefühl wäre, zumindest, wenn ich mit den Kollegen rede, dass das jetzt doch mehr gemacht wird und hätte erwartet, dass der Anteil deutlich über 20 Prozent ist. Ich hätte, aber das ist eine absolute Schätzung, gesagt, dass es Minimum 50 Prozent sind, und innerhalb derer, die getestet werden, hat ein Großteil zumindest eine RET-Mutation. Es gibt sehr wenige – ich erinnere mich an nur zwei, drei Ausnahmen bei uns –, die eine ganz andere, eine RAS-Mutation oder irgendetwas anderes haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, ich weiß nicht, inwieweit Sie der Diskussion gefolgt sind, weil Sie die BfArM-Parallelveranstaltung auch noch mit Ihrem Sachverstand bereichern mussten. Es sind immer dieselben Leute, die überall auftreten müssen. Wir diskutieren gerade darüber: Wir waren erstaunt, weil Herr Weber eben auf eine Publikationen verwiesen hat, dass in der klinischen Praxis eigentlich nur etwa 20 Prozent nach den Erkenntnissen, die er hatte, im Rahmen der Vorbereitung einer Therapieentscheidung daraufhin getestet werden, ob sie eine RET-Mutation haben oder nicht. Dem versuchen wir uns jetzt irgendwie zu nähern, wie sich das aus der klinischen Praxis, aus Ihrer Sicht darstellt.

Dann war die zweite Frage, wenn man es denn in 100 Prozent der Fälle täte, wie viel Prozent der Patienten eine solche RET-Mutation hätten. Herr Professor Fassnacht hat ausgeführt, dass das die überwiegende Mehrheit der Patienten sei. Das haben Sie gerade noch mitgehört. Er sagt, vom Bauchgefühl her müsste sich in den letzten Jahren etwas getan haben, sodass eigentlich doch deutlich über 20 Prozent der Patienten irgendwie auf das Vorliegen einer RET-Mutation getestet werden. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen; wenn nicht, dann ergehen wir uns weiter in den Gefilden des noch zu Erforschenden. Also, wie viel Prozent werden jetzt praktisch getestet? Führen wir hier eine Phantomdiskussion? Das ist doch die Frage, die sich mir stellt, und setzen eine Testung und eine Spezifikation voraus, die in der Praxis nie gemacht wird, sondern nach dem Motto: Jeder bekommt das Zeug oder nicht. Die zweite Frage ist: Wenn man testen würde, wie viel Prozent – also die überwiegende Mehrheit oder auch nicht – hätten dann eine RET-Mutation? Das ist im Prinzip ganz simpel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Also, Charité-Diskussion dazu: Ich bin völlig auf der Seite von Herrn Fassnacht, ich würde auch denken, dass es in der Testung deutlich an die 50 Prozent geht, weil es inzwischen eine hohe Bereitschaft dazu gibt, anzuerkennen, dass das notwendig ist. Dazu kommt speziell bei dieser Erkrankung die familiäre Komponente. Es ist notwendig zu wissen, ob jemand eine familiäre Situation dahinter hat oder nicht. Ich glaube, dafür ist auch die hohe Bereitschaft gestiegen, gerade was seltene Erkrankungen angeht. Ich bin völlig auf der Seite von Herrn Fassnacht. Ich glaube auch, die Zahlen sind weit über 50 Prozent, wenn getestet wird. – Wir hatten in unsere Stellungnahme sogar 90 Prozent hineingeschrieben.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Dann nehme ich jetzt auf jeden Fall mit, dass es sozusagen im Mittelwert deutlich über 50 Prozent sind und tendenziell mit steigender Tendenz. Ich nehme mit, dass von den Getesteten ein Großteil eine RET-Mutation aufweist, wobei dann bei mir die nächste Frage kommt: Woher kommt die Subgruppe der nicht RET-Mutierten in der Studie, die immerhin so substanzial ist, dass man eine getrennte Bewertung vorgenommen hat, wenn die in der Praxis kaum existent oder wenig existent sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber vielleicht hat es für eine Habilitationsschrift gereicht. Man weiß es nicht. – Welche Abstimmung war technisch schwierig? Unsere oder die beim BfArM?

Frau Dr. Müller: Nein, die beim BfArM. Jeder wird dort mitgezählt, auch wenn er nicht anwesend ist, wenn er sich eingeschaltet hat. Das ist das Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Soll ich Herrn Broich maßregeln, oder ist es so gutgegangen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es gibt wichtigere Themen zu maßregeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sonst rufe ich ihn gleich an, wobei wir uns immer auf gesittetem Niveau maßregeln, meistens unter Hinzunahme einer Flasche Regaliali. Dann geht das gut.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist, glaube ich, hier nicht notwendig. Ich glaube, das lässt sich auf einer unteren Ebene klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor, das freut mich. – Gut. Okay. gibt es weitere Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenfassend die letzten 50 Minuten zu reflektieren. Wer möchte das tun? Macht das wieder Herr Eitel?

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Ja, sehr gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort, Herr Eitel.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche Diskussion bedanken. Ich bin überzeugt, dass wir den patientenrelevanten Mehrwert von Cabozantinib in dieser Indikation, über die wir heute gesprochen haben, in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms, darlegen konnten. Ich habe eingangs erwähnt, es zeigen sich in der Gesamtschau doch einige Vorteile gegenüber Best Supportive Care. Diese – wir haben es gerade intensiver diskutiert – begründen sich in dem aus unserer Sicht beträchtlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben und für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus im Gesamtüberleben und das letztlich bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil. Wir sind deshalb der festen Überzeugung, dass Cabozantinib in dieser Indikation wirklich einen deutlichen Mehrwert hat – im Sinne eines quantifizierbaren Zusatznutzens für Patienten in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eitel, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:55