

Mündliche Anhörung

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

hier: Trifluridin/Tipiracil (D-968)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2024
von 13:33 Uhr bis 14:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Ezernieks
Frau Dr. Wodtke
Herr Dr. Reisländer
Frau Glaser

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Modest

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Steinbach-Büchert
Herr Dr. Schönig

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

Herr Dr. Winter
Frau Strahwald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Frau Müller
Herr Noss

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Dr. Henkel
Herr Kirsch

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.
(BPI):**

Frau Dr. Klein
Frau Lietz

Beginn der Anhörung: 13:33 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich wünsche Ihnen ein frohes und hoffentlich gesundes und glückliches neues Jahr 2024. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, jetzt Anhörung nach § 35 a, neues Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil als Kombination eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. November 2023, zu der wir Stellungnahmen bekommen haben vom pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland GmbH, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von Herrn Professor Dr. Dominik Paul Modest von der Medizinischen Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie vom Campus Virchow Klinikum. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben AbbVie, BeiGene, Merck und MSD Stellungnahmen abgegeben, ebenso der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Wodtke, Herr Dr. Reisländer und Frau Glaser, für die Charité Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Modest, für die DGHO Herr Professor Dr. Arnold, für AbbVie Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Dr. Schönig, für MSD Sharp & Dohme Herr Winter und Frau Strahwald, für BeiGene Germany Frau Müller und Herr Noss – er fehlt –, für Merck Healthcare Germany Frau Henkel und Herr Kirsch, für den vfa Herr Bussilliat und für den BPI Frau Klein – sie fehlt – und Frau Lietz. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Servier?

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Ezernieks.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Zunächst kurz zum Team: Frau Doris Glaser betreute federführend die Erstellung des Nutzendossiers. Herr Dr. Timo Reißländer ist für medizinische und Frau Dr. Ursula Wodtke für alle Fragen rund um die Zulassung von Lonsurf zuständig. Mein Name ist Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Bei dem vorliegenden Verfahren handelt es sich wie gesagt um die Bewertung der Indikationserweiterung von Trifluridin/Tipiracil, im Weiteren Lonsurf genannt, das seit Mitte letzten Jahres nun auch in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, zugelassen ist. Die Patienten in dieser Therapiesituation sind in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium und wurden zum Zeitpunkt der Therapie mit Lonsurf bereits intensiv vorbehandelt, und zwar im Regelfall ohne Aussicht auf Heilung.

Das primäre Ziel der Therapie sind also Linderung und Vermeidung von Symptomen sowie insbesondere die Verlängerung des Überlebens. Den hohen klinischen Stellenwert der Kombination von Lonsurf mit Bevacizumab haben die Kliniker und medizinischen Fachgesellschaften durch die frühzeitige Empfehlung bereits in der ESMO-Leitlinie mit einem MCBS-Skalenwert von 4 von 5 Punkten als einen substanziellen Nutzen unterstrichen.

Ebenso erkennt das IQWiG den therapeutischen Wert der Lonsurf-Kombination an, indem es das Großmaß der gezeigten Effekte als mindestens beträchtlich einstuft.

Nachfolgend möchten wir einen kurzen Überblick über die Eckpunkte der IQWiG-Bewertung geben: Grundlage für die Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie SUNLIGHT, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lonsurf in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also Lonsurf als Monotherapie, nachgewiesen hat. Zur Wirksamkeit: In der SUNLIGHT-Studie konnte Lonsurf in Kombination mit Bevacizumab das Mortalitätsrisiko gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant und klinisch relevant um 39 Prozent reduzieren. Dabei ist zu erwähnen, dass das obere Ende des Konfidenzintervalls der Hazard Ratio bei 0,77 liegt und damit einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.

Es konnte eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer um 3,32 Monate zu einer medianen Gesamtüberlebensdauer von fast 11 Monaten gezeigt werden. Wir sprechen hier von einem Effekt, der bis heute in anderen Studien in dieser dritten Linie so noch nicht gezeigt werden konnte. Neben den erheblichen Mortalitätsvorteilen konnte für die Kombination eine Verzögerung der dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in fast allen Subskalen gezeigt werden. Das bedeutet für die Patienten, dass diese unter der Behandlung mit Lonsurf in Kombination mit Bevacizumab auch eine wertvolle Verlängerung des Überlebens erfahren können.

Nachfolgend möchte ich auf den wohl wichtigsten Punkt der heutigen Diskussion eingehen, nämlich die Wertbarkeit der Nebenwirkungen: Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung in der Gesamtschau zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, und zwar im Wesentlichen auf der Basis von zwei Kritikpunkten bezüglich der Darstellung der unerwünschten Ereignisse, in deren Folge eine vollumfassende Bewertung der Kategorie Nebenwirkungen sowie eine Quantifizierung des Zusatznutzens in der Gesamtschau nicht möglich gewesen war. Das waren erstens Unterschiede in der Darstellung der unerwünschten Ereignisse zwischen Studienbericht und dem Dossier sowie die unklare Differenzierung von Krankheitsprogression und unerwünschten Ereignissen und zweitens die laut IQWiG unplausible Darstellung der Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse.

Wir haben hierzu erneute Analysen durchgeführt sowie ausführliche Erläuterungen in unserer schriftlichen Stellungnahme dargelegt. Zum einen wurde die Unsicherheit der SUNLIGHT-Studie vollständig und umfänglich adressiert, weshalb die Quantifizierung des Zusatznutzens nun aus unserer Sicht möglich ist. Zum anderen ergeben sich auf Basis der neuen Auswertungen keine Änderungen für den im Dossier beantragten Zusatznutzen. Die Kombination zeigt weiterhin Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, weshalb die erheblichen Effekte im Gesamtüberleben nicht herabzustufen sind. In der Gesamtschau stellt Lonsurf plus Bevacizumab eine hochwirksame, das Überleben verlängernde Therapieoption mit Vorteilen bei der Verträglichkeit für die betroffenen Patienten dar, die mit einer sehr schlechten Prognose konfrontiert sind. Wir haben alle durch das IQWiG geäußerten Unsicherheiten vollumfänglich adressiert, weshalb wir weiterhin einen quantifizierbaren Zusatznutzen mit dem Ausmaß mindestens „beträchtlich“ von Lonsurf in Kombination mit Bevacizumab sehen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Ezernieks. Wer hat Fragen? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Schönen guten Tag! Herr Hecken, vielen Dank, dass ich hier reden darf. Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben im Rahmen der Literaturrecherche die von Ihnen mitfinanzierte Studie IIT 95005 usw. identifiziert. Das IQWiG ist hier zu dem Ergebnis gekommen, dass die Einschlusskriterien dieser Studie weitestgehend denen der Studie SUNLIGHT entsprechen. Zumindest die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die zwei vorangegangene Krebstherapien im metastasierten Stadium hatten, wären für die Nutzenbewertung potenziell relevant gewesen. Vielleicht

können Sie uns mitteilen, warum Sie diese Studie hier nicht eingeschlossen haben und dazu keine Ergebnisse vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Wer beantwortet das? – Ich sehe, Herr Doktor Reisländer hat sich gemeldet.

Herr Dr. Reisländer (Servier): Vielen Dank für die Frage. Die Einschlusskriterien haben sich in den beiden Studien teilweise überschritten. In der von Ihnen angesprochenen Studie sollten die Patienten mindestens zwei Vortherapien haben. In der Zulassungsstudie SUNLIGHT für die Kombinationstherapie waren maximal zwei Vortherapien zugelassen. Uns liegen leider die Rohdaten der von Ihnen genannten Studie nicht vor, um eine solche Analyse durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Schmidt, Nachfrage?

Herr Schmidt: Ja. Vielen Dank, dass Sie unsere Einschätzung bestätigt haben, dass es hier eine Schnittmenge gegeben hätte. Hätten Sie im Vorfeld nicht die Möglichkeit gehabt, beim Dienstleister, der die Daten zur Verfügung stellt, nachzufragen, ob man für die Nutzenbewertung nicht eine Auswertung hätte vorlegen können? Ich hätte im Anschluss noch eine Frage. Wir haben trotz einiger Bemühungen keine Informationen zu dieser Studie finden können. Kann man die irgendwo einsehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reisländer.

Herr Dr. Reisländer (Servier): Die Studie, die Sie erwähnt haben, ist publiziert. Die Daten liegen vor. Sie müssten auf einer der gängigen Plattformen hinterlegt sein, zum Beispiel bei ClinicalTrials.gov.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glaser, ergänzend.

Frau Glaser (Servier): Wir hatten die Daten angefragt, weil wir auch im Headquarter konferiert haben, weil die Studie teils von Servier unterstützt worden ist, auch über die Filiale vor Ort, und haben eine schriftliche Auskunft bekommen, dass es nicht vorgesehen ist, dass Servier die Daten weiterverwerten kann. Wir hätten die Rohdaten haben müssen, um diese Subgruppe auszuwerten. Man hätte das für uns machen müssen, und das war vonseiten des Studieninitiators nicht gewünscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt, okay?

Herr Schmidt: Ja. Vielen Dank für die Rückmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist wie es ist. – Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage zu den Endpunkten, und zwar neben den Mortalitätsvorteilen auch Vorteile in der Morbidität. Insbesondere bei den VAS, Gesundheitszustand, Übelkeit sehen wir Effektmodifikationen hinsichtlich Vorteile beim männlichen Geschlecht. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, ob das für die Versorgung relevant ist oder wie man diese Unterschiede bei Männern und Frauen erklären kann. Oder sind die artifiziell?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue einmal in Richtung der Kliniker. Ist das plausibel, dass es hier Effektmodifikationen gibt? – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das ist eine interessante Frage in der genderorientierten Medizin. Gerade in der Auswertung von Studien des kolorektalen Karzinoms beschäftigen wir uns mit der Frage, ohne hier ein einheitliches Bild für die Substanzgruppen dieser Chemotherapie – in Klammern – (Fluoropyrimidine) oder dieser molekularen Therapie – in Klammern – (Bevacizumab), also Anti-VEGF-Therapie zu sehen. Das heißt, wir sehen über die vielen Studien, die wir mit den Substanzgruppen haben, kein einheitliches Bild einer Genderbezogenheit oder eines genderabhängigen Effekts, sodass ich glaube, dass es sich hier um ein zufälliges Ergebnis handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Arnold. – Herr Professor Modest.

Herr Prof. Dr. Modest (Charité): Ich habe dem wenig hinzuzufügen. Ich halte das für einen Zufallseffekt, den ich nicht weiter beachten würde. Dafür sind die Studien überhaupt nicht ausgelegt und die Interaktion hier zu klein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen?

Frau Teupen: Vielen Dank für die Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Potthast vom IQWiG, bitte, danach Herr Bartmann von der KBV.

Frau Dr. Potthast: Ich möchte gern noch einmal auf die Studiendaten zu sprechen kommen. Es ist richtig, wir haben den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar eingeschätzt, weil uns Angaben zu den unerwünschten Ereignissen fehlten. Das hat der pharmazeutische Unternehmer gerade klargestellt. Die Angaben zu den Beobachtungsdauern wurden uns nachgeliefert. Die waren im Dossier für uns nicht plausibel. Das ist jetzt mit der Stellungnahme mit der Korrektur der Beobachtungsdauern für uns plausibel. Was ebenfalls nachgereicht wurde, sind Analysen zu den schweren UE. In der Nutzenbewertung hatten wir darauf hingewiesen, dass es unterschiedliche Ergebnisse gibt und dass die sich zwischen den Angaben im Modul 4 und im Studienbericht unterscheiden.

In Ihrer Stellungnahme erläutern Sie nun, dass sich die Unterschiede dadurch ergeben, dass es zwei unterschiedliche Auswertarten sind. Dieser Unterschied ergibt sich daraus, dass unterschiedliche Schweregrade in den Analysen berücksichtigt wurden. Das bezeichnen Sie als Standard und Worst. Bei beiden Analysen ist für uns unklar, ob diese tatsächlich das abbilden, was für unsere Bewertung der schweren UE erforderlich gewesen wäre. Was uns interessiert, ist die Zeit, bis bei einer Patientin, einem Patienten ein Ereignis mit dem CTCAE-Schweregrad von mindestens drei auftritt. Daher unsere Nachfrage zu Ihren Analysen:

In den Analysen mit dem Schweregrad „standard“ wird laut Ihrer Stellungnahme der Schweregrad des ersten dokumentierten Ereignisses berücksichtigt. Heißt das, dass wenn eine Patientin, ein Patient als erstes Ereignis ein UE mit dem CTCAE-Grad 1 oder 2 hatte und erst danach ein Ereignis mit dem CTCAE-Grad 3 oder höher, in der Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse mit dem Schweregrad „standard“, die Sie uns nachgereicht haben, nicht berücksichtigt wären? Das wäre problematisch, weil das keine vollständige Analyse für die schweren UE darstellt.

Die weitere Analyse, in der der Schweregrad „worst“ berücksichtigt wird, basiert laut Ihrer Stellungnahme auf dem Ereignis mit dem höchsten Schweregrad, der während des Beobachtungszeitraums dokumentiert wurde. Da ist unsere Frage, ob dies heißt, wenn eine Patientin, ein Patient früh ein Ereignis mit dem CTCAE-Grad 3, aber erst später oder danach ein Ereignis mit dem Grad 4 erleidet, dass dann nicht die Zeit bis zu diesem frühen Ereignis mit Grad 3, das für den Endpunkt relevant wäre, gewertet wird, sondern die Zeit bis zu dem später auftretenden UE mit Grad 4, weil das das Worst-Ereignis darstellt. Wenn beide Analysen tatsächlich so ausgewertet wurden, wie wir das aus Ihrer Stellungnahme verstehen, bilden beide vorgelegten Analysen nicht das ab, was uns interessiert. Wie gesagt, uns interessiert die Zeit bis zum Auftreten aller schweren UE mit einem CTCAE-Grad von mindestens 3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer ist vom pU sprechfähig? – Frau Glaser.

Frau Glaser (Servier): Wir hatten genau die gleichen Fragen gestellt und bei der Statistik hinterfragt. Wir haben gefragt, welche Analysen notwendig wären, dass man die Zeit bis zum ersten CTCAE 3-Ergebnis sieht. Uns wurde rückgemeldet, das wäre diese Standardanalyse, wobei Worst im Studienbericht vorausgeplant war; also die Standardanalyse, die wir im Dossier dargestellt haben, Worst haben wir im vorausgeplanten Studienbericht dargestellt

und deshalb analog zum SAP etc. und der Studie noch einmal nachgereicht. Wir haben das so verstanden, dass Ihnen die Übereinstimmung im Studienbericht fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Potthast.

Frau Dr. Potthast: Ich muss sagen, ich habe es akustisch teilweise nicht gut verstanden. Habe ich es richtig verstanden, dass in die Auswertung mit dem Schweregrad „standard“ nicht die Grad-1- und -2-Ereignisse eingetreten sind, sondern sobald ein Ereignis des Schweregrads mindestens 3 aufgetreten ist, wird dieser Patient in der Auswertung berücksichtigt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glaser.

Frau Glaser (Servier): Die Statistiker haben uns das genauso bestätigt, dass das so ausgewertet worden ist. Wir hatten allerdings in der Stellungnahme vor allem auf die Inkonsistenzen zum Studienbericht hin geantwortet und hier entsprechend die „worst“ analog zur vorausgeplanten Analyse nachgereicht. In den Daten, die wir im Dossier hatten, hat man gesehen, dass sich letztlich über die gesamte Palette der Nebenwirkungen oder der unerwünschten Ereignisse für die Kombinationstherapie Vorteile ergeben, die wir bei der Zusatznutzenforderung berücksichtigt hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Potthast, okay?

Frau Dr. Potthast: Okay.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage dazu. Wie ich Sie jetzt verstanden habe, ist Ihre sogenannte Standardanalyse Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses CTCAE mindestens Grad 3 gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es verstanden.

Frau Dr. Müller: Wenn das erste Mal Grad 4 aufgetreten ist, ist es Grad 4, aber nur dann. Ist das richtig?

Frau Glaser (Servier): So hat uns das die Statistik in der Auswertung beschrieben, genau.

Frau Dr. Müller: Okay, dann wäre das korrekt. Mich hat das gewundert, weil Sie in der Auswertung Worst-Event, die Sie vorher eingereicht hatten, ein Ereignis erst zu dem Zeitpunkt gewertet haben, zu dem es den allerhöchsten schwere Grad erreicht hatte, sodass ein Ereignis, das erst Grad 3, dann Grad 4 hatte und dann vielleicht zum Tod führte, Grad 5, erst zum Zeitpunkt von Grad 5 erfasst wäre. Ist das bei Ihnen eine Standardauswertung? Ich bin dem, ehrlich gesagt, so noch nie begegnet. Ich kann mich auch nicht erinnern, dass wir mit dieser Fragestellung je Probleme gehabt hätten.

Frau Glaser (Servier): Ich muss Ihnen ehrlich sagen, wir hatten vorher auch noch keine Probleme mit dieser Fragestellung. Wir haben das intern mehrmals diskutiert, und manche Kollegen sagten, „standard“ wäre Standard, und manche sagen, „worst“ wäre der Standard. Dazu könnte ich eher ans IQWiG verweisen, ob Sie dort Erfahrungen mit der Auswertung haben. Auf jeden Fall haben wir die Daten so und so vorgelegt, bzw. nachgereicht und gehen davon aus, dass die Frage damit geklärt ist.

Frau Dr. Müller: Noch eine Nachfrage: Die Frage ist, ob die disease-related events aus dieser Auswertung heraus sind. Das war notwendig. Das war der zweite Kritikpunkt des IQWiG.

Frau Glaser (Servier): In der nachgereichten Auswertung haben wir die disease-related events insgesamt berücksichtigt. Es verschiebt sich hier und dort ein wenig, aber insgesamt muss man sagen, dass wir weiterhin mindestens numerische und je nach Betrachtungsweise auch signifikante Vorteile für die Patienten in der Time-to-Event-Analyse beim CTCAE-Grad über drei sehen. Vor allem bei den schwerwiegenden Ereignissen hat die Gesamtanalyse einen signifikanten Vorteil gezeigt, auch in der Nachanalyse nach dem Herausrechnen der

progressbezogenen Ereignisse haben Sie bei den schwerwiegenden Ereignissen noch einen klaren signifikanten Vorteil in der Kombinationsgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Glaser. – Jetzt Herr Ezernieks und dann Frau Potthast.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Ich ziehe zurück, es ist schon beantwortet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Potthast, IQWiG, danach noch einmal Frau Müller.

Frau Dr. Potthast: Weil Sie gerade die Ergebnisse zu den Auswertungen ohne Berücksichtigung der Ereignisse zur Progression der Grunderkrankung erwähnt haben: Die Problematik, zu entscheiden, ob ein klinisches Ereignis tatsächlich als unerwünschtes Ereignis oder als Symptom eines klinischen Progresses einzustufen, ist uns bewusst. Für manche Ereignisse ist es relativ eindeutig zuzuordnen, wie beispielsweise beim Auftreten von Metastasen. Bei anderen mag das nicht so klar sein, wie beispielsweise in der vorliegenden Indikation bei dem Ereignis Diarrhoe. Optimalerweise wird in den Studien vorab festgelegt, welche Ereignisse als Symptome der Progression eingeschätzt werden. Das war in der Studie SUNLIGHT nicht der Fall. Hier wurde die Einschätzung von den Prüferinnen und Prüfern vorgenommen und für jedes einzelne Ereignis festgestellt. Es ist zu beachten, dass es sich hier um eine offene Studie handelt.

Mit der Stellungnahme haben Sie uns, wie Sie gerade sagten, die zusätzlichen Analysen zu den unerwünschten Ereignissen übermittelt. In denen sind die Ereignisse ausgeschlossen, die nach der Einschätzung der Prüfer im Zusammenhang mit der Grunderkrankung standen. Uns liegt auch eine Liste vor, um welche Ereignisse es sich dabei handelt. Allerdings enthält die Liste zwar alle ausgeschlossenen Ereignisse, aber unabhängig von deren Schweregrad. Aus der Stellungnahme ist für uns somit nicht ersichtlich, welche Ereignisse konkret aus der Gesamtrate der schwerwiegenden und unerwünschten Ereignisse herausgerechnet wurden und welche aus der Gesamtrate der schweren UE. Diese Angaben fehlen noch für die Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was kann der pU dazu sagen?

Frau Glaser (Servier): Aus unserer Sicht können wir nur sagen, diese Angaben können wir jetzt hier nicht vorlegen. Ich verstehe Ihre Nachfrage. Aus unserer Sicht müssen wir sagen, wir sind davon ausgegangen, dass das so für die Bewertung durchaus trotzdem relevant ist. Ich verstehe, Sie wollen differenzieren, ob es Morbidität oder ein unerwünschtes Ereignis ist. Aus Patientensicht ist es wahrscheinlich ein wenig Jacke wie Hose, um es salopp zu sagen. Wir nehmen trotzdem an, dass die Auswertung für eine relevante und quantifizierbare Entscheidung zumindest eine solide Grundlage bilden wird, nachdem die Effekte, wie gesagt, aus Patientensicht, zumindest wie wir es beurteilen würden, auch nicht klar zu differenzieren sind. Was man aus den Ergebnissen sieht, ist, dass, egal, wie man es anschaut, die Kombinationsgruppe einen Vorteil zeigt und dass sie im Zusammenhang mit dem Plan Overall Survival für uns, wie Herr Dr. Ezernieks einleitend gesagt hat, für einen quantifizierbaren und mindestens für einen beträchtlichen Zusatznutzen reichen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Müller: Für uns wäre es wichtig, zu wissen, wie viele Ereignisse, die als disease-related eingestuft wurden, nach Prüferzeinschätzung konkret auf unsere Kriterien zutreffen, also schwere UE sind. Das müsste, wenn man die Rohdaten hat, relativ schnell herauszubekommen sein. Vielleicht können Sie das noch einmal prüfen, und auch, ob Sie die Daten nicht doch haben. Eigentlich müssten die da sein, weil Sie wissen, vorher waren so viele Ereignisse. Sie haben eine Auswertung, eine Standardauswertung, die wir brauchen; einmal mit den disease-related events und einmal ohne. Da kann man sehen, wie viel weniger Ereignisse es sind. Wie viele sind da raus? Ich sage es einmal etwas salopp. So stelle ich es mir zumindest vor, dass es möglich sein sollte.

Die zweite Sache, weil Sie meinten, es ist für den Patienten in jedem Fall relevant: Ja, selbstverständlich. Deshalb sind es auch adverse events. Aber was wir bei einer Auswertung nach Möglichkeit minimieren wollen – ganz vermeiden können wir es nicht –, ist, dass wir dasselbe Ereignis einmal bei der Morbidität und einmal bei der Safety erfassen. Diese Art von Doppelerfassung kann dazu führen, dass wir entweder einen Nachteil oder einen Vorteil doppelt verbuchen – einfach noch einmal zum Verständnis. Okay, Sie prüfen das noch einmal. Das wäre schön.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Ja, das prüfen wir. Wie gesagt, Frau Glaser hat es ausgeführt, aber wir prüfen noch einmal, ob wir das zusammenzählen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn es so einfach ginge, wäre es angezeigt, wenn Sie es täten; denn wir brauchen nicht drum herum zu reden, es geht um die Frage, ob Sie einen quantifizierten Zusatznutzen oder einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bekommen. Den Unterschied brauche ich Ihnen mit Blick auf diverse gesetzliche Regelungen nicht zu erklären. Vor dem Hintergrund würde ich jedenfalls versuchen, diese noch offene Frage irgendwie ins Lot zu bringen; denn der erste Teil der Kritik ist einigermaßen weggeräumt. Die Doppelerfassungen sind immer ein Problem. Das haben wir sehr häufig. – Herr Schmidt, GKV-SV, bitte.

Herr Schmidt: Ich hätte noch eine Frage zu einem anderen Themenkomplex. Im EPAR ist vor dem Hintergrund des Anwendungsgebietes kritisiert worden, dass Patienten mit einem ECOG-Performance-Status über 1 aus dieser Studie ausgeschlossen wurden. Uns interessiert, und das ist eine Frage an die Kliniker, ob es Daten dazu gibt, wie viele der Patienten in der dritten Linie noch einen guten Allgemeinzustand aufweisen. Das ist meine erste Frage. Die zweite Frage wäre im Anschluss daran: Wie hoch ist in diesem Anwendungsgebiet schätzungsweise der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status größer 1, der noch eine Antitumorthherapie erhalten würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte zuerst antworten? – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das ist eine gute Frage. Der Frage voranstehend ist vor allem, wie weit eine gute Einordnung oder Diskriminierung zwischen einem ECOG-Performance-Status 1 und einem ECOG-Performance-Status 0 in dieser Situation tatsächlich sinnvoll und gewinnbringend ist. Ich sehe die Grenze eher zwischen ECOG-Performance-Status 1 und ECOG-Performance-Status 2, wo ich klinisch eine relevante Grenze ziehen und das klinisch sicher diskriminieren würde.

Jetzt zu Ihrer Frage: Den letzten Teil Ihrer Frage habe ich schon beantwortet. Ich sehe hinsichtlich der Therapieeignung Patienten im ECOG-Status 1 in der gleichen Situation wie im ECOG-Status 0. Beim ECOG-Status 2 würde ich mehr Einschränkungen machen. Da wird sicher nicht die überwiegende Anzahl von Patienten therapiefähig sein. Bei 0 oder 1 würde ich sagen, sind es unabhängig von 0 oder 1 fast 100 Prozent, dass die Patienten diese Therapie mit diesem Nebenwirkungsprofil erhalten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, nur zur Präzisierung: Ich hatte Herrn Schmidt so verstanden, dass er gerade die Grenze zwischen 1 und 2 gezogen hat. Er hat nur die Frage gestellt: Wie realistisch ist es, dass Patienten in der dritten Linie noch im Einser-Status sind – so habe ich die Frage verstanden –, und wenn sie im Einser-Status sind, wie viele es sind, wie viele im Zweier-Status sind und ob die im Zweier-Status noch behandelbar sind. Also wäre die Differenzierung zwischen 1 und 2 der entscheidende Punkt. Den Rest weiß Herr Schmidt selber.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Dann bekommen Sie eine gefühlte Quantität, die wir durch epidemiologische Kohortenstudien belegen können. Ich glaube, dass 70 Prozent der Patienten im ECOG-Status 0 oder 1 sind, dass von diesen 70 Prozent diese Therapie 100 Prozent der Patienten haben können, und von den 30 Prozent im ECOG-Status 2, würde

ich sagen, ist immer noch gut die Hälfte der Patienten für eine entsprechende Therapie geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Das war das, was Sie wissen wollten, Herr Schmidt.

Herr Schmidt: Genau. Jetzt ist es klar geworden. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Modest, haben Sie ähnliche Zahlen, sage ich einmal, nach Bauchevidenz oder Epidemiologie?

Herr Prof. Dr. Modest (Charité): Ja. Ich glaube, das ist auch der Grund, warum wir letzten Endes diese Studien gegen aktive Kontrolle gemacht haben. Wir haben beim Kolonkarzinom sogar noch weit in die 4., 5. Therapielinie Patienten mit ECOG 0 und 1. Das unterscheidet das Kolonkarzinom massiv von allen anderen gastrointestinalen Tumoren, dass diese Patienten sehr lange fit bleiben. Die sind nicht so sehr von Kachexie bedroht wie die upper GI-Tumoren. Das ist, glaube ich, ein wenig das Kerncharakteristikum der Erkrankung. Ich würde mich der Einschätzung anschließen und sagen, dass die Hälfte der Zweier das, denke ich, auch tun kann. Wir haben keine sonderlich belastende Therapie in diesen Settings. Da wäre ich eher noch etwas optimistischer als der Kollege Arnold, aber ich bin mit den Zahlen einverstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt, okay?

Herr Schmidt: Wunderbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie weitere Fragen, Herr Schmidt?

Herr Schmidt: Wenn ich darf. Ich war von der Aussage der Kliniker zur Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts doch etwas überrascht. Dazu hatte ich die Stellungnahme etwas anders gelesen. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie eigentlich einige der Effekte, vor allem mit Blick auf eine hämatologische Toxizität, relativ gut einordnen können, was die Fluoropyrimidine angeht, was, wie Sie schreiben, in Studien bereits gut berichtet wird. Offensichtlich gibt es hier Unterschiede in der Metabolisierung zwischen Männern und Frauen. Sie haben auch geschrieben, dass Sie von einigen Symptomen überrascht sind. Vermutlich bezieht sich das auf das Symptom Schmerz. Wir waren, ehrlich gesagt, von der Effektmodifikation nicht überrascht, weil diese für die Nebenwirkungen, so zum Beispiel für FU, relativ gut beschrieben ist und auch der Umstand, dass wir keine Effektmodifikation im Gesamtüberleben sehen. Insofern war ich überrascht, dass Sie, obwohl die Studien nicht auf diese Fragestellung ausgerichtet waren, so kategorisch gesagt haben, dass Sie das eigentlich für nahezu zufällig halten, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So hatte ich es ebenfalls verstanden. – Herr Professor Modest hat sich als erster gemeldet, danach Herr Arnold.

Herr Prof. Dr. Modest (Charité): Herr Arnold hat das vorhin eigentlich ganz gut formuliert. Wir sehen immer wieder, so würde ich das einmal sagen, gesetzte Fahnen, dass es zu Unterschieden kommen kann. Und ja, es gibt auch Berichte über Metabolisierungsunterschiede. Fakt ist, wenn man das in größeren Datenbanken anschaut, fehlt bisher ein wenig die Beweislast. Man kann aus diesen einzelnen Puzzlesteinen, die Sie alle richtig aufzählen, finde ich, bisher diese Wahrheit nicht machen. Deshalb haben wir das so eingeordnet. Wir sind einfach nicht an dem Punkt.

Was die SUNLIGHT-Studie angeht, muss man ganz ehrlich sagen, sind die ganzen Fluoropyrimidine egal. Die hatten alle. Mit Bevacizumab – das ist der Randomisationsfaktor – haben wir bisher ehrlicherweise überhaupt keinen Anhalt gehabt, dass wir da zu Unterschieden kommen. Dass wir uns in der Onkologie letzten Endes massiv und auch mit Worth um genderspezifische Versorgungsstrukturen kümmern müssen, das stimmt. Dass wir aber an dem Punkt wären, dass wir wirklich anfangen können, Therapieentscheidungen nach Geschlecht zu stratifizieren, das ist definitiv noch nicht real, und dafür fehlt auch, finde ich,

gerade jede Beweislast. Da sind wir einfach noch nicht an der Informationsfront, wo wir hin müssen und mit dieser Studie schon gar nicht. Erfreulicherweise macht sie es uns einmal einfach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Modest. – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das Thema der hämatologischen Toxizität, um darauf einzugehen, ist in dieser Studie sicher eine Funktion der Therapiedauer. Wir haben eine mehr als doppelt so lange Therapiedauer, zumindest im progressionsfreien Überleben, in der Therapie mit Bevacizumab, und wir haben bei vorbehandelnden Patienten eine gewisse Kumulation der Wahrscheinlichkeit, dass man mit steigender Therapiedauer die hämatologische Toxizität eines Chemotherapeutikums – in Klammern – (eines Fluoropyrimidins) sieht. Ich glaube, die Unterschiede sind am ehesten über den Therapie-dauereffekt erklärbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt, Nachfrage?

Herr Schmidt: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch einmal Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal nachfragen, so ganz habe ich es immer noch nicht verstanden. Der Effekt, dieser Vorteil bei Männern ist sehr deutlich. Bei Frauen ist nichts zu sehen. Ich verstehe das mit der Therapiedauer nicht so ganz, weil die Therapiedauer im Verumarm länger war. Hier handelt es sich um Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Übelkeit und Erbrechen sind hier zwar unter Morbidität verortet, werden aber vermutlich doch eher eine typische Nebenwirkung sein. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Schmerzen sind ein Symptom und der allgemeine Gesundheitszustand auch, denke ich. Ich weiß, dass wir im Moment nichts haben, worauf wir sicher einen Finger legen können, aber mir kommen bei solchen extremen, also sehr stark ausgeprägten Effektmodifikationen, die sich über mehrere Endpunkte zeigen – vielleicht kann der pU etwas dazu sagen – auch Dosierungsfragen im Kopf. Inwieweit haben Sie Dosierungen untersucht? Die Metabolisierung ist das eine, ob es da Unterschiede gibt, das andere ist die Dosierung bezüglich Gewicht, Muskelmasse usw. im Vergleich zu anderen Kompartimenten, Verteilungsvolumina usw. Haben Sie sich das einmal angeschaut, weil es schon sehr auffällig ist? Es geht nicht darum, einen getrennten Nutzen abzuleiten, aber die Frage ist, ob man da nachbessern kann, dass Frauen möglicherweise in dem Bereich auch profitieren. Haben Sie sich das einmal genauer angeschaut?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Glaser hat sich als erstes gemeldet.

Frau Glaser (Servier): Wir hatten das auch bei unserem präklinischen Team nachgefragt. Es gibt hier keine Unterschiede oder keine rationalen ... (akustisch unverständlich) bekannt. Es ist bisher in dem Maße nichts aufgetreten. Wir haben auf Veranlassung durch die IQWiG-Bewertung noch einmal in die unerwünschten Ereignisse hineingeschaut, ob es hier bei den Männern Korrelationen gibt. Wenn man ganz top-line schaut, hat man vielleicht den Eindruck, dass man hier numerisch irgendetwas sieht. Es ist aber nicht signifikant. Wenn man näher hineinschaut, ist das wirklich extrem heterogen. Sie haben den Vorteil bei den Männern einmal dadurch, dass in der Monogruppe mehr Ereignisse auftreten und ein andermal dadurch, dass bei den Frauen in der Kombi-Gruppe mehr Ereignisse auftreten.

Aus unserer Sicht gab es hier kein stringentes Bild, weshalb wir hätten sagen können, die Männer der Kombigruppe haben durchgehend irgendwo einen Vorteil. Was wir aber in den Zahlen sehen, das war vor allem in den patientenberichteten Ergebnissen, wir haben sowohl in den Morbiditätsdaten der VAS, auch in der gesamten Gruppe, einen signifikanten Vorteil für die gesamte Gruppe, also für den Gesundheitszustand, aber auch im QLQ-C30 für die körperliche Funktion insgesamt ein signifikant positives Ergebnis. Wir haben sowohl bei der

Morbidität als auch bei der Lebensqualität zumindest in diesen Bereichen auch in den Ergebnissen, die das IQWiG bewertet hat, nämlich Zeit bis zur ersten Verschlechterung, signifikante Vorteile.

Wir hatten im Dossier primär die Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung dargelegt. Da war der Vorteil letztlich für die Kombigruppe durch sämtliche Dimensionen hindurch, aber wie gesagt, auch bei der jetzt als relevant herangezogenen Überlebensanalyse ist sowohl bei der Morbidität als auch bei der Lebensqualität ein signifikanter Vorteil für die Kombinationsgruppe zu sehen, sodass wir hieraus schließen, dass man mit ziemlicher Sicherheit sagen kann, dass die Verlängerung des Überlebens mit einem Erhalt der körperlichen Allgemeinfunktion, Lebensqualität einhergeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Glaser. Möchten die Kliniker etwas ergänzen? – Ich sehe keine Wortmeldung. Dann sind wir wieder bei Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich lasse das so stehen. Ich nehme mit, dass Sie auf jeden Fall geschaut haben, Frau Glaser. Sie haben sich das angesehen. Sie haben heterogene Effekte, mal in die eine, mal in die andere Richtung – das haben die Kliniker auch berichtet – und sind nicht weitergekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, wenn es gewünscht ist. Herr Ezernieks, ich nehme an, Sie machen das wieder.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Sehr gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Ich möchte mich ganz herzlich bei den Anwesenden für die Diskussion bedanken. Es hat sich aus meiner Sicht sogar herauskristallisiert, dass die Kombination von Lonsurf mit Bevacizumab eine hochwirksame, überlegene, erheblich lebensverlängernde Therapieoption mit Vorteilen bei den unerwünschten Ereignissen ist. Diese steht nun seit dem letzten Jahr für die betroffenen Patienten zur Verfügung, die mit einer sehr schlechten Prognose, wie eben gesagt, konfrontiert sind. Der relevante klinische Stellenwert dieser Kombination ist heute deutlich zum Ausdruck gebracht worden und findet sich auch in den klinischen Leitlinien wieder.

Ferner ist heute klar geworden, dass wir es hier mit einer besonderen Konstellation zu tun haben, nämlich einer Nutzbewertung, wie Sie, Herr Hecken, ausführten, in der wir die Kombination von Lonsurf mit Bevacizumab mit Lonsurf als Monotherapie vergleichen. Das ... (Nutzenbewertungsverfahren? - akustisch unverständlich) hat für solch eine Gemengelage auf Basis der gesetzlichen Rahmenbedingungen entsprechend an Bedeutung gewonnen. Daher freuen wir uns umso mehr, dass wir die Unsicherheiten für die abschließende Nutzenbewertung durch den G-BA umfänglich adressiert ausräumen konnten und mit der entsprechenden Nachlieferung ausräumen werden. Insofern ist aus Sicht von Servier der Zusatznutzen von Lonsurf zum einen quantifizierbar, und zum anderen ist das Ausmaß des Zusatznutzens als mindestens beträchtlich einzustufen. Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bedanke mich bei den Vertretern des pU, bei unseren beiden klinischen Experten und selbstverständlich bei allen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das zu wägen haben. Wie gesagt, wir schauen uns sehr genau an, was noch nachgereicht wurde. Meine Bitte wäre, das bis Ende der Woche, spätestens Anfang nächster Woche einzureichen, weil das in den weiteren Beratungen jetzt sehr zackig gehen muss. Herzlichen Dank, und damit beenden wir diese Anhörung. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:20 Uhr