



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Fruquintinib (D-1076)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. November 2024
von 11:00 Uhr bis 11:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH (Takeda)**:

Herr Dr. Petschulies

Frau Dr. Pfadenhauer

Herr PD Dr. Hahn

Herr Dr. Granold

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Kadow

Herr Dr. Arnold

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

Frau Raup

Frau Kullnigg

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

Frau Dr. Beyer

Frau Dr. Henkel

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer zweiten Anhörung am Anhörmontag! Wir haben jetzt Fruquintinib zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms nach verfügbaren Standardtherapien.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2024, zu denen Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Takeda, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen AbbVie Deutschland, Merck Healthcare Germany und MSD Sharp & Dohme.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Takeda müssten anwesend sein Herr Dr. Petschulies, Frau Dr. Pfadenhauer, Herr PD Dr. Hahn und Herr Dr. Granold, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Professor Dr. Arnold, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Kadow und Herr Dr. Arnold, für AbbVie Frau Raup und Frau Kullnigg, für Merck Healthcare Germany Frau Dr. Beyer und Frau Henkel sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Das mache ich.

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

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier Stellung zu nehmen. Bevor ich in medias res gehe, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die mit mir gemeinsam Takeda Oncology bei dieser Anhörung vertreten. Das ist Frau Pfadenhauer aus dem Bereich Medizin, sie beantwortet Fragen zu unseren klinischen Studien und zur Erkrankung. Herr Hahn wird zu statistischen und methodischen Fragen Rede und Antwort stehen, und Herr Granold aus dem Bereich Market Access ist für alle Fragen rund um das Dossier verantwortlich. Mein Name ist Marco Petschulies. Ich leite die Abteilung Market Access bei Takeda Oncology in Deutschland.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist, wie eingangs von Ihnen erwähnt, Fruquintinib zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. Trotz kontinuierlicher Fortschritte, insbesondere bei der Früherkennung bei chirurgischen Verfahren, ist das metastasierte Kolorektalkarzinom für einen Großteil der Betroffenen nach wie vor nicht heilbar. Fruquintinib kommt bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz, die bereits alle verfügbaren Therapien ausgeschöpft und eine sehr kurze verbleibende Lebenszeit haben. Dementsprechend ist der ungedeckte therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet, über das wir heute sprechen, sehr hoch. Insbesondere besteht Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern, Symptome kontrollieren und dabei die Lebensqualität erhalten. Wir möchten heute nochmals bekräftigen, dass Fruquintinib genau diesen Bedarf adressiert

und für die Patientinnen und Patienten eine neue, zielgerichtete Therapieoption mit beträchtlichem Zusatznutzen darstellt.

Die Bewertung des IQWiG erfolgte auf der Grundlage der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, verblindeten Zulassungsstudie FRESCO-2. In der Studie zeigte sich ein sehr robuster und deutlicher Überlebensvorteil mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 54 Prozent. Darüber hinaus liegen weitere Vorteile beim progressionsfreien Überleben, der in dieser Therapiesituation bedeutsamen Krankheitskontrollrate und bei der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptome bzw. Toxizität vor.

Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen und die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zeigen darüber hinaus, dass diese Effektivitätsvorteile von Fruquintinib nicht mit weitgehenden Nachteilen hinsichtlich der Sicherheit oder Lebensqualität einhergehen und das trotz des Vergleichs mit Placebo. Das IQWiG sieht in seiner Dossierbewertung auf der Basis dieser Ergebnisse einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib mit einem erheblichen Vorteil beim Gesamtüberleben. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme haben wir die aus unserer Sicht relevanten Anmerkungen des IQWiG adressiert, die wir heute gerne aufgreifen und weiter mit Ihnen diskutieren möchten. Das ist zum einen die Umsetzung von Best Supportive Care zum Zeitpunkt der Therapie mit Fruquintinib. Nach medianen fünf Vortherapien sind die verfügbaren zugelassenen Standardtherapien bereits allesamt ausgeschöpft. Es steht keine weitere evidenzbasierte und leitliniengerechte Therapie mehr zur Verfügung.

Auch in der wissenschaftlichen Beratung durch den G-BA wurde uns bestätigt, dass antineoplastische Therapien in der vorliegenden Situation kein regelhafter Bestandteil von Best Supportive Care sind. Uns ist bewusst, dass in Ermangelung an Alternativen mitunter Therapieversuche durch Reexposition mit bereits angewendeten Therapien unternommen werden. Es gibt aber schlichtweg keine belastbare Evidenz für dieses Vorgehen. Wir sind der festen Überzeugung, dass das gewählte Vorgehen in der FRESCO-2-Studie, also der Ausschluss antineoplastischer Therapien als Teil von BSC, auf Studienebene das einzig richtige Vorgehen ist, um aussagekräftige und valide Evidenz zu generieren.

Das zweite Thema sind die Protokollverletzungen. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir umfassend dargelegt, dass die Protokollverletzungen im Rahmen der FRESCO-2-Studie keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnissicherheit hatten. Die Studienbehandlung fand genau zur Hochzeit der Corona-Pandemie statt. Es handelt sich um eine Behandlung am Ende des Lebens der Patienten, für viele Patienten die letzte aktive Therapie. Dass dies zusammengenommen eine höhere Anzahl an Protokollverletzungen bedingt, ist für uns plausibel. Dieses Thema wurde zudem abschließend mit der EMA und anderen Zulassungsbehörden überall auf der Welt diskutiert. Letztlich kamen alle zu dem Schluss, dass die Protokollverletzungen die Validität der Ergebnisse nicht bedeutsam einschränken. Wir haben im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zusätzlich Analysen eingereicht, die dies unterstreichen.

Das dritte Thema ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Regorafenib ist eine international genutzte Therapieoption zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms, die in Deutschland nicht regulär zur Verfügung steht, über die internationale Apotheke aber importiert werden kann. Wir sehen die Übertragbarkeit der Ergebnisse durch die Verwendung von Regorafenib zusätzlich zu Trifluridin/Tipiracil bei einem Teil der Patienten nicht eingeschränkt. Das spiegelt sich auch durchgängig in den Subgruppenanalysen wider, die keinerlei Effektmodifikation durch die Vortherapie mit oder ohne Regorafenib aufzeigen. Die Studie bildet darüber hinaus auch die aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen ab, die Regorafenib trotz des Marktaustritts als Therapieoption – –

Das letzte Thema, das ich anreißen möchte, ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Lebensqualität und Q-TWiST. Wir sprechen heute über eine Therapiesituation, in der die

Patientinnen und Patienten nur wenige Monate unter Therapie sind, bedauerlicherweise wenige Monate oder Wochen nach Therapieende versterben. In einer solchen Situation sollten die präsentierten Ergebnisse zur Lebensqualität nicht gänzlich unberücksichtigt bleiben, auch wenn die Rücklaufquoten verständlicherweise rasch abnehmen. Gerade in solchen End-of-Life-Settings stellt ein Endpunkt wie Q-TWiST, objektiv und vollständig durch die Prüfarzte erhoben, eine geeignete Alternative zu patientenberichteten Endpunkten dar. Die entsprechenden Ergebnisse aus der FRESCO-2-Studie wurden auf einem Kongress präsentiert und letzten Monat bei einem Peer-Review-Journal zur Vollpublikation eingereicht. Wir sind der Auffassung, dass die sehr positiven Ergebnisse zum Q-TWiST einen Mehrwert für die Nutzenbewertung darstellen und Berücksichtigung finden sollten.

Zusammenfassend sind die vom IQWiG aufgeführten Kritikpunkte aus unserer Sicht keinesfalls ausreichend, um die Aussagesicherheit der vorliegenden Evidenz zu mindern. Was das Ausmaß des Zusatznutzens anbelangt, sind wir mit dem IQWiG einer Meinung. Nach Auffassung von Takeda begründet die vorgelegte Evidenz zum Gesamtüberleben, zu patientenberichteten Endpunkten und der Q-TWiST eindeutig einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Petschulies. – Ich greife zunächst Regorafenib auf. Sie haben das auch angesprochen. Meine Frage geht an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme dargelegt, dass eine Best Supportive Care ein Standard in diesem späten Stadium der Erkrankung ist. Das IQWiG hat, das ist gerade gesagt worden, eine Herabstufung der Aussagesicherheit unter anderem damit begründet, dass Vortherapien mit Regorafenib in der Studienpopulation erfolgt sind. Welchen Stellenwert in den vorherigen Therapielinien hat der in Deutschland zwar zugelassene, aber derzeit nicht in Verkehr befindliche Wirkstoff in der klinischen Praxis? Herr Petschulies hat darauf hingewiesen, dass er in Leitlinien empfohlen ist und wohl auch in größerem Umfang importiert und eingesetzt wird. Können Sie uns dazu etwas sagen? – Herr Arnold, bitte

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich kann dazu gern Stellung nehmen. Mich verwundert die Aussage etwas, dass es in größerem Umfang eingesetzt wird, weil sich das kaum in der klinischen Routine, zumindest in den Peergroups, in denen ich mich aufhalte, bei der Erkrankung befindet. Es hat meiner Ansicht nach einen sehr untergeordneten Stellenwert, allenfalls für Patientinnen und Patienten bei exzellentem Allgemeinzustand oder wo bei sehr hohem Therapiewunsch nach fast jedem Strohhalm gegriffen wird. Aber in der großen Breite findet es keinen Einsatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben genickt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist genau so. Aus der Rückmeldung kommt, dass die Beantragung des Off-Label-Use für Deutschland und der Import eine große Hürde in der praktischen Versorgung sind. Hinzu kommt, und das haben Sie Ende letzten Jahres diskutiert, dass wir inzwischen das Lonsurf zur Verfügung haben, in Kombination mit Bevacizumab. Das war noch nicht verfügbar, als das Studienprojekt für dieses Präparat anging, sodass wir in der Leitlinie geschrieben haben, dass in der Abfolge der Therapiesequenzen beim metastasierten Karzinom zunächst das Trifluridin/Tipiracil mit Bevacizumab eingesetzt wird und danach das Fruquintinib infrage kommt. Das wäre dann die Situation, in der wir keine Alternativen mehr hätten. Deshalb haben wir dem zugestimmt, dass Best Supportive Care die Alternative in dieser Fünft- oder Sechstlinien-Situation wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das war eine klare Aussage. – Frau Janke vom IQWiG hat sich dazu gemeldet.

Frau Janke (IQWiG): Ich möchte gerne etwas zum Thema Umsetzung von BSC anmerken. Das war nicht die einzige Unsicherheit, die wir gesehen haben, warum wir letztlich auf einen

Anhaltspunkt gegangen sind. Es ist so, dass wir hier in der letztmöglichen Therapielinie für die Patienten sind. Aus dem Grund wurde BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und dass keine weiteren Therapieoptionen mehr für die Patientinnen und Patienten infrage kommen sollen. Da ist der große Umfang an Patientinnen und Patienten, die eine antineoplastische Folgetherapie bekommen, erst einmal bemerkenswert und deutet aus unserer Sicht darauf hin, dass wir möglicherweise hier nicht die völlig austherapierte Patientenpopulation haben, die wir betrachten möchten.

Außerdem haben wir gesehen, dass die Vortherapien, die hier ausgeschöpft sein sollten, wie beispielsweise Trifluridin/Tipiracil oder auch die Therapie mit VEGF-Inhibitoren in der Studie nicht vollständig ausgeschöpft waren. Das heißt, es gab jeweils einen Anteil der Patientinnen und Patienten, die diese Therapien nicht erhalten hatten.

Darüber hinaus gab es eine weitere Unsicherheit, die für uns zu dem Anhaltspunkt geführt hat. Das war die hohe Anzahl an Protokollabweichungen, die der Hersteller in seinem Eingangsstatement angemerkt hat. Es war so, dass es eine sehr hohe Anzahl an bedeutenden Protokollabweichungen in der Studie gab und dass uns für die Dossierbewertung keine Informationen dazu vorlagen, auf deren Basis wir hätten einschätzen können, welchen Einfluss die Abweichungen auf die Validität der Daten haben. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement auf die Einschätzung der Zulassungsbehörden dazu verwiesen.

Wir haben der Korrespondenz mit den Zulassungsbehörden, mit der europäischen Behörde entnommen, dass der Behörde weitere Informationen vorlagen, die wir in Ihrer Stellungnahme nicht finden konnten. Sie haben in ihrer Stellungnahme Informationen zu den bedeutenden Protokollabweichungen nachgereicht, allerdings ausschließlich nur zu versäumten Studienprozeduren. Wir haben in unserer Bewertung angemerkt, dass es eine große Anzahl an bedeutenden Abweichungen auch bezüglich der Ausschlusskriterien der Studie gab. Das betraf etwa 35 Prozent der Patienten. Darüber hinaus gab es bedeutende Abweichungen, die die Dosierung der Studienmedikation betrafen. Das waren etwa 40 bis 50 Prozent der Patientinnen und Patienten, je nachdem, welchen Studienarm man betrachtet.

Insbesondere zu diesen zwei Kategorien lagen der Zulassungsbehörde Informationen vor. Das haben wir dem 150-Tagesbericht entnommen. Uns hat es sehr verwundert, dass Sie diese Informationen nicht mit der Stellungnahme nachgereicht haben, wo sie doch in aufgearbeiteter Form vorliegen. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Ich habe zwei Wortmeldungen vom pU, einmal von Frau Dr. Pfadenhauer und von Herrn Dr. Granold. Frau Pfadenhauer, bitte.

Frau Dr. Pfadenhauer (Takeda): Ich möchte zunächst auf die Umsetzung von Best Supportive Care eingehen. Zunächst einmal handelt es sich in dem vorliegenden Anwendungsgebiet um mehrfach refraktäre Patienten in der Lastline, bei denen alle verfügbaren Therapielinien ausgeschöpft sind. Der Komparator wurde anhand der bestehenden Evidenz abgeleitet, wobei sich keine Evidenz für die Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie darstellen lässt. Der G-BA legte Best Supportive Care als zVT fest, wobei antineoplastische Therapien hier regelhaft kein Bestandteil von Best Supportive Care sind. Dies wurde durch eine G-BA-Beratung im Juni 2023 bestätigt.

Seit dem Beratungsgespräch kam keine neue Evidenz hinzu, die eine Änderung der zVT rechtfertigen könnte. Auch in anderen Verfahren in diesem Setting war Best Supportive Care die zweckmäßige Vergleichstherapie. Auch hier waren antineoplastische Therapien kein Bestandteil von Best Supportive Care. Wir folgen also der Einschätzung des G-BA, dass Best Supportive Care in der FRESCO-2-Studie den korrekten Komparator darstellt und folglich die zweckmäßige Vergleichstherapie korrekt umgesetzt und im Dossier dargestellt wurde.

Zudem sind Folgetherapien unserer Einschätzung nach mit antineoplastischen Therapien kein Zeichen einer Untertherapie. Vielmehr werden Patienten in der Regel aufgrund fehlender Therapieoptionen reexponiert. Jedoch gibt es keine belastbare, robuste Evidenz dazu.

Auch die S3-Leitlinie Kolorektalkarzinom betont, dass es keine Evidenz zum Nutzen weiterführender Chemotherapien gibt bzw. die Reexposition mit diesen. Dies wurde auch vom IQWiG bereits festgestellt.

Ich möchte noch kurz auf die Vortherapie mit Anti-VEGF-Therapien eingehen. Das haben Sie ebenfalls angesprochen. Generell war die Vortherapie mit Anti-VEGF-Inhibitoren in der FRESCO-2-Studie erlaubt. Die Patienten waren fast ausnahmslos mit einer Anti-VEGF-Therapie vorbehandelt und haben mit Fruquintinib von einer weiteren antiangiogenetischen Therapie profitiert. Auch unmittelbar vorher war es nicht ausgeschlossen. Wir haben aktuell keine Hinweise darauf, dass Patienten nach Vorbehandlung mit einer Anti-VEGF-Therapie oder auch in Kombination mit Trifluridin/Tipiracil nicht von Fruquintinib profitieren und sehen daher die Übertragbarkeit auf dem deutschen Versorgungskontext als gegeben an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pfadenhauer. – Herr Granold vermutlich zu den Protokollverletzungen. Bitte schön.

Herr Dr. Granold (Takeda): Ich möchte mich gerne zu den Protokollabweichungen äußern. Es ist so, dass es vor dem Database Lock, das heißt vor der Entblindung, eine umfassende Auswertung zu allen bedeutenden Protokollabweichungen gab, von denen nur einige wenige als sogenannte Key Deviations identifiziert wurden. Bei solchen Deviations handelt es sich um Abweichungen, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken können. Dementsprechend wurden Patientinnen und Patienten mit einer solchen Key Deviation von der Per-Protokoll-Population ausgeschlossen. Es gibt für diese Per-Protokoll-Population eine Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens, die wir in unserem Dossier dargestellt haben und die die Ergebnisse der Primäranalyse bestätigt hat. Das bedeutet, dass bei allen anderen Protokollverletzungen davon ausgegangen wurde, dass diese keinen Einfluss auf die Datenintegrität der FRESCO-2-Studie hatten und dementsprechend nicht im Dossier dargestellt waren.

In Bezug auf die EMA-Bewertung ist es so, dass wir im finalen CHMP-Report die Feststellung der EMA haben, dass die Covid-19-Pandemie eine zentrale Rolle gespielt hat. Auch die unterschiedliche Behandlungszeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hat dazu geführt, dass es Differenzen in den Abweichungen zwischen dem Fruquintinib- und dem BSC-Arm gab. Letztlich wurde aber festgestellt, dass es keine negativen Auswirkungen auf die Datenintegrität gibt.

Wir haben im Rahmen unserer Stellungnahme nochmals Informationen zur Definition und Klassifikation von Protokollabweichungen und eine explorative Analyse zu den häufigsten Abweichungen für die Studienprozeduren eingereicht. Hierbei wurde festgestellt, dass am häufigsten Prozeduren am Studienende verpasst wurden, das heißt bei der End-of-Treatment-Visite. Am häufigsten wurden beispielsweise eine EKG-Analyse und Urin-Analyse verpasst. Insgesamt waren das keine Abweichungen, die die Datenintegrität hätten beeinflussen können. Dementsprechend hat das die EMA am Ende so bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke, haben Sie eine Nachfrage oder nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Janke (IQWiG): Ich habe dazu eine Nachfrage. Wir haben dem 150-Tagesbericht bestimmte Auswertungen entnommen, dass Sie zum Beispiel, eine Auswertung durchgeführt hätten, die der EMA vorlag, bei der aufgrund von bedeutenden Abweichungen, die die Ergebnisse zur Wirksamkeit beeinflussen könnten, so wurde es bezeichnet, 53 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden. Das sind wesentlich mehr als die Patientinnen und Patienten, bei denen die entsprechenden Key Deviations aufgetreten sind. Mir ist immer noch nicht klar, wo in diesen Auswertungen genau der Unterschied liegt. Mir ist immer noch nicht

klar, was genau hinter den Abweichungen zu den Ein- und Ausschluss-Kriterien und hinter den Abweichungen zur Dosierung der Studienmedikation steckt. Die nachgelieferten Auswertungen, die Sie in mündlicher Form zusammengefasst haben, adressieren die Kritikpunkte nicht. Sie haben in Ihrer Rückmeldung auf die Fragen der EMA in Ihrem 120-Tagesbericht noch weitergehende Informationen erwähnt, die ich nicht in der Stellungnahme finden konnte und auf die Sie auch nicht eingegangen sind. Das bleibt für mich weiter offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Granold, bitte.

Herr Dr. Granold (Takeda): Wie ich ausgeführt habe, gab es diese Unterscheidung in die verschiedenen Kategorien zu den Protokollabweichungen. Es war nun einmal so, dass es bei 22 Patientinnen und Patienten diese Key Deviations gab, die wir entsprechend bei der Per-Protokoll-Population herausgerechnet haben. Es gibt für die patientenindividuellen Daten zu den Abweichungen keine detaillierten Auswertungen. Wir haben die häufigsten Gründe für die Abweichungen in Bezug auf die Studienprozeduren mit der Stellungnahme nachgereicht.

Wenn Ihnen das hilft, können wir Ihnen ausnahmsweise die vertraulichen patientenindividuellen Daten zur Verfügung stellen. Es gibt aber keine detaillierte Auswertung für die anderen Kategorien. Ich kann Ihnen aber sagen, wenn man sich das anschaut, gibt es bestimmte Gründe, warum beispielsweise eine Änderung des Dosierungsplans eine bedeutende Protokollabweichung bedingte. Zum Beispiel war es so, wenn ein Patient für 22 Tage statt für 21 Tage mit Fruquintinib behandelt wurde, war das eine bedeutende Protokollabweichung. So war das in der Studie definiert. Dementsprechend kam es zu der großen Anzahl an Abweichungen.

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

Frau Janke (IQWiG): Ich glaube, ich muss das so hinnehmen, dass es keine weiteren Auswertungen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Weckwerth von der KBV und Herrn Schmidt vom GKV-SV. Frau Weckwerth, bitte.

Frau Weckwerth (KBV): Guten Tag, ich habe eine Frage an die Kliniker, bei der es um BSC geht. Mich interessiert, welche Behandlungsoptionen Patienten und Patientinnen in diesem Erkrankungsstadium haben. Welche antineoplastischen Therapien oder Chemotherapien wären hier aus Ihrer Sicht von einer BSC umfasst gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Gute Frage. Ich glaube, als medikamentöse Therapie kommt hier nur infrage, wieder eines der vorher eingesetzten Chemo- oder molekularen Therapiemedikamente einzusetzen. Das gilt insbesondere für die Wiedernutzung von Oxaliplatin oder bei der Patientengruppe mit RAS-Wildtyp für Anti-EGF-Rezeptor Antikörper. Beide Reinduktionsprinzipien haben allerdings keinen nachgewiesenen Wirksamkeitsnachweis auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder gar des Gesamtüberlebens. Man sieht möglicherweise bei einigen Patienten ein kurzzeitiges Ansprechen, aber bislang ohne Nachweis, dass es bezüglich PFS oder gar Gesamtüberleben eine Rolle spielen würde.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte es ergänzen, aber es geht genau um den Punkt. Das ist die entscheidende Frage. Es geht hier um Symptomverbesserungen. Patienten leiden unter verschiedensten Symptomen. Das können Schmerz, eine gastrointestinale Symptomatik oder ein Verschluss sein. Man setzt etwas ein, um ein Symptom zu lindern, und hat im Übrigen nicht mehr das Ziel, wie Herr Arnold sagte, um Lebenszeit zu verlängern. Deshalb ist es unterschiedlich. Wenn zum Beispiel Knochen betroffen sind, würden wir etwas anderes

einsetzen, als wenn eine andere Symptomatik oder zum Beispiel Luftnot auftreten würde. Das Ziel ist, etwas Symptomlinderung durch eine antineoplastische Therapie in Ergänzung zu dem zu erreichen, was sowieso symptomatisch als Schmerztherapie zum Beispiel gemacht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Weckwerth, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Weckwerth (KBV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, dazu oder ein anderer Komplex?

Frau Dr. Müller (KBV): Erst dazu. Dann habe ich noch eine Frage zu dem Protokollabweichern, aber nur, wenn wir hier nicht weitersprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie dazu. Danach nehme ich Herrn Schmidt dran, und dann können Sie zu den Protokollabweichern fragen.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe eben von Professor Arnold und Professor Wörmann mitgenommen, dass Sie hier keine Wirkung auf PFS oder OS, also auf efficacy-Endpunkte erwarten, bestenfalls Symptomlinderung. Habe ich das richtig verstanden, Reexposition mit Platin oder VEGF?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Richtig, ja.

Frau Dr. Müller (KBV): Wir haben hier nach Einschätzung des IQWiG keine verwertbaren Morbiditätsdaten. Der Endpunkt, der eventuell davon beeinflusst sein könnte, ist nicht verwertbar. – Ganz herzlichen Dank. Das andere frage ich später.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. – Dann habe ich Herrn Schmidt vom GKV-SV und danach wieder Frau Müller. Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV-SV): Ich habe zunächst zwei Fragen zum OS-Vorteil. Die Kliniker haben sich dazu in ihrer Stellungnahme geäußert. Sie haben darauf hingewiesen, dass Fruquintinib die Überlebenszeit der Patienten im Anwendungsgebiet um 2,6 Monate im Median verlängert. Sie weisen aber auch darauf hin, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven, nachdem sie zunächst recht rasch auseinander divergiert haben, später wieder annähern. Weiterhin haben Sie ausgeführt, dass sich die Ansprechraten unter Fruquintinib nicht verbessert haben und die Überlebensrate am Ende keine Unterschiede mehr zeigt. Vor dem Hintergrund dessen, was Sie uns mitgeteilt haben: Wie schätzen Sie vor diesem Hintergrund den Stellenwert von Fruquintinib als eine weitere Option beim metastasierten Karzinom an dieser Stelle ein? Das ist meine erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte beginnen? Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Das Medikament tut das, was Sie beschrieben haben. Es verlängert die Überlebenswahrscheinlichkeit im beschriebenen Zeitraum, aber es führt nicht zu einer dauerhaften Heilung der Erkrankung. Dann würden die Kurven nicht weiter zusammengehen. Aber auch diese Patienten versterben an ihrer irgendwann fortschreitenden Tumorerkrankung. Der Effekt der Überlebenswahrscheinlichkeitsverlängerung geschieht eher durch eine Krankheitskontrolle, also Kontrolle der Progression, als durch einen Rückgang der Tumorgröße und Abnahme der tumorbedingten Symptomatik, so sie denn besteht. Das ist, wenn man so will, der Kritikpunkt oder der Negativpunkt daran. Das ist der Grund, warum in der Abwägung der verschiedenen Therapien mitunter die Reinduktion mit einem, wie von Frau Müller gefragt, Chemotherapie-Medikament eine Rolle spielen kann. Wir sehen eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs, und das progressionsfreie Überleben und die Überlebenswahrscheinlichkeit korrelieren miteinander. Wir haben hier die Zielsetzung, eine relativ atoxische oder wenig symptomatische Toxizität produzierende Therapie mit dem Ziel

der Überlebenswahrscheinlichkeitsverlängerung zu verabreichen. Das war sicher auch das Ziel der Studie, die der Zulassung zugrunde liegt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kurz zur Erklärung an Herrn Schmidt, warum wir das immer so deutlich betonen: Sie haben in den letzten Jahren mitbekommen, dass wir für die Immuncheckpoint-Inhibitoren ein anderes Muster bekommen haben. Wir sehen, dass sich die Kurven für die Überlebenszeit etwas nach rechts verschieben. Aber auch die Überlebensrate ist durch eine Reihe von Immuncheckpoint-Inhibitoren deutlich besser geworden. Deshalb haben wir darauf hingewiesen, dass es zwei Ziele gibt. Das eine ist, dass man insgesamt länger lebt. Das ist hier durch Fruquintinib erreicht. Das andere ist, dass es hinterher eine Art Plateau zusätzlich oder alleine gibt, bei dem mehr Patienten nach einem oder zwei Jahren noch länger leben. Das erreicht man durch diese Inhibitoren nicht. Das war auch nicht zu erwarten, haben wir bei den anderen Präparaten aus derselben Substanzgruppe auch nicht gesehen. Genau wie es Professor Arnold erklärt hat, man verlängert die mediane Überlebenszeit, wenn man den Progress verzögert. Aber es gibt kein Plateau mit Langzeitüberlebenden, das höher wäre als in der Kontrollgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV-SV): Vielen Dank für die Einschätzung dazu. Ich habe eine weitere Frage zum OS. Wenn ich das richtig gesehen habe, haben Sie sich allerdings auch mit der Methodik des IQWiG auseinandergesetzt. Sie haben gesagt, dass die IQWiG-Methodik an dieser Stelle womöglich zu hinterfragen ist. Sie haben gesagt, die Einstufung des vorliegenden Vorteils als erheblich wird durch methodische Schwächen der zugrunde liegenden Methodik des IQWiG bedingt. Den Satz fand ich interessant, konnte ihn mir aber nicht vollumfänglich selbst erklären. Vielleicht könnten Sie dabei helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das erklären, weil ich das so formuliert habe. Sie haben wahrscheinlich gesehen, dass wir wie üblich die ESMO-Clinical-Benefit-Scale zitiert haben. Die ist hier bei einem Score von drei. Das Höchstmögliche wäre fünf. Das geht auf das zurück, was ich gerade gesagt habe. Ja, aber es ist für uns ein wenig schräg, wenn wir durch die Methodik des IQWiG Unterschiede in anderen Krankheitsbildern sehen, wo wir zum Beispiel ein deutlich höheres Plateau sehen, aber dass die Verschiebung des Medians nicht so deutlich ist, wo kein Zusatznutzen dabei herauskommt, was ich gerade erklärt hatte, was für die Patienten klinisch relevant wäre. Deshalb glauben wir, dass die Methodik hier nicht allen Aspekten moderner onkologischer Präparate gerecht wird – wieder mit einer vorsichtigen Formulierung.

Ohne Frage ist es für die Patienten, die betroffen sind, ein Wert, wenn 50 Prozent längere Überlebenszeit herauskommt, als es sonst der Fall wäre. Trotzdem, wenn wir das mit den anderen Alternativen, die Herr Arnold zitiert hat, Immuncheckpoint-Inhibitoren, anschaut, gibt es mehr als einen Gewinn für den Patienten. Wir haben gerade über Lebensqualität diskutiert. Auch das ist ein relevanter Punkt. Ich wollte damit darauf hinweisen, dass es hier eine unterschiedliche, aber methodisch bedingte unterschiedliche Bewertung zwischen klinischem Benefit und dem gibt, was in diesem Fall das IQWiG-Methoden-Papier hergegeben hat. Ist das etwas klarer geworden? – Noch nicht? Sie schauen zögerlich.

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

Herr Schmidt (GKV-SV): Das ist etwas klarer geworden. Eine Frage aber noch zu dem, was Sie jetzt gesagt haben. Sie haben gesagt, eine Verdopplung der Überlebenszeit.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht Verdopplung, um 50 Prozent Verlängerung, 2,6 oder 2,7, je nachdem, welche Auswertung man genommen hat. Das sind 50 Prozent länger.

Herr Schmidt (GKV-SV): Jetzt passt das. Vielen Dank. Ich habe noch weitere Fragen, aber ich würde erst einmal die KBV verlassen. Frau Müller hat sich auch gemeldet. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Ich wollte zu den Protokollverletzungen, weil wir das vorhin diskutiert haben, kurz nachfragen. Sie haben von diesen aus Ihrer Sicht nur wenigen Key Deviations gesprochen, also Schlüssel Deviations. Sie haben eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt, und dass, auch wenn man die herausrechnet, das bestätigt. Das wäre dann allerdings keine Intention-to-Treat-Auswertung mehr. Jetzt ist meine Frage: Sind diese Key Deviations Major-Protokoll-Deviations, oder wie wurden die definiert, weil das IQWiG das thematisiert hat. Sagen wir es einmal so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Diese Key Deviations sind eine Untergruppe der Major-Deviations. Wir haben, wie gesagt, eine sehr konservative Klassifikation der bedeutenden Protokollabweichungen in der FRESCO-2-Studie. Im Rahmen eines Reviews vor der Entblindung wurden solche Abweichungen identifiziert, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken können, und dies waren die sogenannten Key Deviations oder zentralen Protokollabweichungen, wenn Sie so wollen. Hiervon waren insgesamt 22 Patientinnen und Patienten betroffen. Es ist richtig, dass es sich hierbei um die Per-Protokoll-Population handelt, von der die Patienten ausgeschlossen waren, die eine solche Key Deviation hatten. Es war allerdings eine relativ kleine Patientenzahl, und die Ergebnisse entsprechen auch jenen der Primäranalyse zum Gesamtüberleben.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank, dann verstehe ich das jetzt. Sie haben eine weitere Subgruppe aus den Major-Protokoll-Deviations gebildet. Gibt es auch eine klassische Per-Protokoll-Analyse, wo die Major Deviations herausgenommen wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Mir ist diese Analyse zum Herausrechnen der Key Deviations bekannt, die für die Per-Protokoll-Population herangezogen wurde.

Frau Dr. Müller: Also nur die, nicht eine Per-Protokoll mit Major Deviations. Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke, dazu oder ein neues Thema?

Frau Janke (IQWiG): Ja, kurz dazu: Bei den Major-Protokoll-Deviations war es so, dass das etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten in der Studie betraf. Das heißt, es ist schwer eine Analyse möglich, alle Patienten da herauszunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt wieder Herrn Schmidt vom GKV-SV.

Herr Schmidt (GKV-SV): Ich möchte an einen anderen Themenkomplex anschließen. Das Anwendungsgebiet spiegelt eine sehr späte Therapiesituation wider. Leider waren, Frau Müller hat es gesagt, die Daten zur Morbidität und Lebensqualität aufgrund der Rücklaufquoten nicht auswertbar. Uns ist allerdings bei der Nutzenbewertung und generell beim Blick auf den EPAR aufgefallen, dass in der Studie FRESCO-2 eine ausgenommen junge und fitte Studienpopulation untersucht worden ist. Die Patienten waren im Median 62 Jahre alt. Wenn man bei Herrn Wörmann auf der „Onkopedia“ schaut, sind die Patienten deutlich älter. Für Männer ist im Median ein Alter von 74 Jahren angegeben, für Frauen von 77. Weiterhin, okay, das kennt man so aus Studien, haben die Patienten hier einen ECOG-Status von ≤ 1 . Wir haben uns gefragt, wie viele Patienten in dieser allerletzten Therapielinie, in der bereits über 70 Prozent der Patienten mehr als drei Vortherapien im metastasierten Stadium erhalten haben, überhaupt noch einen ECOG > 2 haben. Vielleicht können die Kliniker dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Arnold hat sich eben schon gemeldet, da habe ich ihn übersehen. Herr Arnold, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich glaube, die Fragen gehen mit meinem Kommentar, den ich zum Thema der Protokoll-Deviations machen wollte, ineinander über. Wir haben es hier mit einer Patientengruppe zu tun, die durchaus durch fortschreitende Erkrankungssymptome, wir sehen, wie die PFS-Kurve aussieht, eine Symptomlast generiert bzw. Komorbiditäten hat, sodass eine Protokollanpassung oder eine Verabreichungsanpassung in dieser späten Therapielinie häufiger vorkommt als in früheren Therapielinien, also das Ganze, glaube ich, im klinischen Kontext noch einmal kommentiert.

Zur Frage, wie viel Prozent der Patienten dort landen: In der Tat ist das mittlere Erkrankungsalter das, das Sie zitiert haben. Wenn man die Patientengruppe ansieht, die vorher schon drei, vier bis fünf Therapielinien gehabt hat, sprechen wir von der Totalität aller Patienten mit metastasierter Erkrankung. Die beginnen hier vielleicht bei einem Anteil von 20 bis maximal 30 Prozent aller Patientinnen und Patienten, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie wenig Komorbiditäten haben, die zwischenzeitlich zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands geführt haben und die eine ausreichende Tumorkontrolle über eine längere Zeit gehabt haben, um in der Situation noch therapierbar zu sein. Das heißt, das Patientenkollektiv, das hierfür infrage kommt, ist nicht das Standardkollektiv, das wir in der Erstlinie sehen. Es ist eine Positivselektion von Patienten, die auch nach der langen Therapielinie noch in gutem Allgemeinzustand ist. Damit kommt das, was in der Studie untersucht worden ist, der gelebten klinischen Realität ziemlich nahe, wenn ich auch den Punkt mit dem Alter durchaus teile. Es könnte gut sein, dass in Deutschland der Versorgungsalltag auch in der vierten oder fünften Therapielinie etwas anders aussieht und die Patientinnen und Patienten älter sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur dahin gehend ergänzen, dass in der SUNLIGHT-Studie zu Tipiracil plus Bevacizumab das mediane Alter auch bei 61 Jahren lag. Das ist das, was wir in diese Studien einschließen. Es ist kein FRESCO-spezifisches Phänomen.

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

Herr Schmidt (GKV-SV): Haben Sie zu den Anteilen bezüglich des ECOG-Status etwas gesagt oder habe ich das nur überhört?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich glaube, dass in dieser Patientenkohorte in der vierten Linie plus automatisch fast nur Patienten sind, die einen guten Allgemeinzustand haben. Von der Totalität aller Patienten, die mit metastasiertem kolorektalem Karzinom beginnen, sind 20 bis 30 Prozent der Patienten so, dass sie noch in diesem Allgemeinzustand therapiefähig in der vierten Linie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Schmidt (GKV-SV): Davon bin ich etwas überrascht, Herr Arnold. Sie gehen damit eigentlich hinter die Zahlen zurück, die Sie in einem Verfahren vorher schon einmal genannt hatten. Ich glaube, das war Trifluridin. Da waren wir in der Linie davor. Da hatten Sie sich, glaube ich, in etwa auf 30 bis 40 Prozent bezogen.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Genau. Wir sind eine Linie später. Das passt ganz gut. Wir haben unter Trifluridin/Tipiracil mit oder ohne Bevacizumab sicher noch mal einen Anteil von absolut gesehen 10 bis 15 Prozent der Patienten, die nicht nur progredient, sondern symptomatisch progredient werden, darunter eine Verschlechterung ihres Allgemeinzustands haben oder von Labormessdingen wie Cholestase oder Leberfunktionsstörungen etc., die dann keine Kandidaten mehr sind. Das stimmt schon. Wir verlieren pro Therapielinie von Therapielinie zu Therapielinie ganz früh 20 bis 30 Prozent und am Ende von Therapielinie zu Therapielinie 10

bis 20 Prozent. Ich würde die Antwort genauso geben, Herr Schmidt, wie Sie gesagt haben. Für die Therapielinie davor stimmen die Zahlen. Wir sind hier eine Linie weiter hinten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt?

Herr Schmidt (GKV-SV): Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich hoffe, es ergibt so Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe Frau Janke und Herrn Schmidt. Frau Janke, bitte.

Frau Janke (IQWiG): Ich habe noch eine andere Frage, was die Datenlage betrifft. Dabei geht es um die Auswertung zu unerwünschten Ereignissen, die uns für die Dossierbewertung vorgelegt wurden. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass uns nur unzureichend aufbereitete Angaben vorlagen. Das betraf die häufigen UE, die wir im Anhang unserer Bewertung getrennt nach System, Organklasse und bevorzugtem Begriff, also nach SOC und PT, darstellen. Darin werden für die Dossierbewertung gemäß Dossiervorlage bestimmte Schwellenwerte für die Auswertung angesetzt, die vom Hersteller in diesem Fall im Dossier nicht umgesetzt wurden. Aus dem Grund lagen uns für die Bewertung nicht alle SOC- und PT-Ereigniszeitanalysen vor, die wir benötigt hätten.

In der Stellungnahme hat der Hersteller nun beschrieben, dass das durch eine unterschiedliche Auslegung der Modulvorlage hinsichtlich der vorzulegenden Analysen bezüglich der Schwellenwerte zustande gekommen sei. Das hat uns sehr überrascht. Aus unserer Sicht ist die Dossiervorlage diesbezüglich eindeutig, und die Kriterien, die da angelegt werden, werden seit längerer Zeit schon angelegt. Sie haben trotzdem nur für einzelne ausgewählte SOC und PT die erforderlichen Auswertungen vorgelegt und beispielsweise so etwas gemacht, wie dass Sie Ereigniszeitanalysen unabhängig vom Schweregrad so ausgelegt haben, dass Sie für jeden einzelnen Schweregrad separat Auswertungen vorgelegt haben. Das ist sehr ungewöhnlich. Uns wundert das sehr. Wir bitten Sie, sich noch einmal dazu zu äußern, warum Sie diese Auslegung der Dossiervorlage gewählt haben. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Herr Dr. Granold vom pU, bitte.

Herr Dr. Granold (Takeda): Wir haben in unserem Dossier umfangreiche Analysen zu allen Sicherheitsendpunkten vorgelegt, sowohl für die UE-Gesamtraten mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse als auch für die Einzelereignisse, das heißt auf SOC- und PT-Ebene, wie Sie gesagt haben. Wir sind im Übrigen so vorgegangen, wie wir das auch in der Vergangenheit bei unseren anderen Dossiers getan haben und wie es bisher durch das IQWiG und den G-BA bewertet wurde. Von daher waren wir wiederum von der Kritik an den fehlenden Analysen überrascht.

Es ist so, dass wir trotz der unterschiedlichen Auffassungen Sicherheitsanalysen wie gefordert nachgereicht haben, und zwar auch bei solchen Ereignissen, die bei weniger als 5 Prozent der Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. In den relevanten UE-Kategorien, und zwar in den Kategorien schwerwiegende UE und UE der Schweregrade 3, 4 und 5, gibt es insgesamt 26 Analysen, die wir nachgereicht haben. In 23 Fällen sehen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, oder die Analysen waren bereits im Dossier in der Kategorie schwere unerwünschte Ereignisse, das heißt CTCAE des Schweregrades ≥ 3 berücksichtigt.

Wir haben in den drei weiteren Analysen Unterschiede gesehen, einmal für das einzelne Ereignis Diarrhö des Schweregrades 3 zum Nachteil von Fruquintinib und bei dem SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie dem zugehörigen bevorzugten Begriff „Krankheitsprogression des Schweregrades 5“. Hier sehen wir Vorteile für Fruquintinib. Aus unserer Sicht ergeben sich daher aufgrund der nachgereichten Analysen keine neuen Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Granold. – Frau Janke, Kommentar?

Frau Janke (IQWiG): Ja, das kann ich nicht nachvollziehen. Die nachgereichten Analysen adressieren immer noch nicht die Schwellenwerte. Mit der Formulierung in der Dossievorlage ist gemeint, dass unabhängig vom Schweregrad für die SOC und PT für die einzelnen Ereignisse vorzulegen sind, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 Prozent der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Das bedeutet, diese Ereignisse sind vorzulegen für die Gesamtrate der UE, die Gesamtrate der schwerwiegenden UE und die Gesamtrate der schweren UE nach Schweregrad ≥ 3 . Wenn tatsächlich noch letzte Unsicherheiten bestehen, kann man auch in den Anhang unserer Dossierbewertung schauen. Darin sind in den „Häufige UE-Tabellen“ alle SOC und PT aufgeführt, für die Ereigniszeitanalysen notwendig wären. Die waren in der Stellungnahme nicht vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Wir haben offensichtlich eine unterschiedliche Auffassung, was die Modulvorlage angeht. Im Modul ist vorgegeben, dass man UE darstellen muss, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten oder bei 1 Prozent der Patienten in einem Arm aufgetreten sein müssen. Dieser Vorgabe sind wir gefolgt. Es ist eine konservativere Auslegung, als wenn wir das für 10 Prozent der Patienten in einem Arm gemacht hätten. So sind wir vorgegangen, und es entspricht, wie gesagt, dem Ansatz, der auch in der Vergangenheit gewählt und stets berücksichtigt wurde.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Ich will nicht über den Stellenwert von spezifischen UE diskutieren, sondern zum Verständnis nachfragen. Sie haben eben gesagt, Herr Granold, dass es bisher akzeptiert wurde, dass Sie es so vorgelegt hätten. Jetzt ist meine Frage: Auf welche Dossiers – haben Sie das parat? – beziehen Sie sich? Wir haben diese Schwellenwerte in den Modulvorlagen, ich weiß nicht, vor einigen Jahren eingeführt. Ich weiß nicht genau, wie viele, vielleicht hat das jemand direkt im Kopf? Die Frage ist, ob das davor war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Zum Beispiel im Dossier zur Fruquintinib in der ersten Therapielinie oder auch im Ninlaro-Dossier. Entschuldigung, ich meinte die Verfahren zu Alunbrig und zu Ninlaro.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jahnke.

Frau Janke (IQWiG): Gut, die Verfahren sind mir gerade nicht bekannt.

Frau Dr. Müller (KBV): Wirkstoffnamen?

Herr Dr. Granold (Takeda): Brigatinib und Ixazomib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jahnke.

Frau Janke (IQWiG): Gut, die Verfahren sind mir jetzt nicht bekannt. Sie haben gerade gesagt, mindestens zehn Patientinnen und Patienten oder 1 Prozent der Patientinnen und Patienten. Das ist tatsächlich eine Und-Verknüpfung. Vielleicht besteht da ein Missverständnis.

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

Herr Schmidt (GKV-SV): Ich habe noch zwei Fragen. Eine bezieht sich auf das, was wir schon andiskutiert haben. Die Kliniker haben gesagt, das Überleben kann man hier nicht mehr beliebig verlängern. Wir sind in einer sehr späten Therapielinie. Vielleicht können Sie noch einmal allgemein sagen, was das Therapieziel in dieser Linie ist. Was kann man hier noch erwarten?

Ich habe noch eine Frage zur Gendermedizin. Ich habe im EPAR gelesen, dass Männer in einem stärkeren Maße profitieren als Frauen, was das Gesamtüberleben angeht. Auch bei den Nebenwirkungen haben Frauen größere Nachteile. Können Sie sich das vonseiten der Kliniker erklären? Können Sie dazu vielleicht noch zwei Worte sagen? Das wäre nett. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage zunächst die Kliniker, und Herr Hahn von Takeda hat sich auch gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Das Ziel für die Patienten ist die Lebenszeitverlängerung. Das sei noch einmal deutlich gesagt: Es waren nur die Patienten mit ECOG-Stadien 0 und 1 in die Studie eingeschlossen, ≥ 2 war ausgeschlossen. Das heißt, Herr Granold hat es deutlich gesagt, ein Teil des Patientenkollektivs, viele Patienten sind in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Trotzdem haben gerade die Patienten, die in gutem Allgemeinzustand sind, die heute Jahre mit der metastasierten Erkrankung leben, weiterhin die Hoffnung, ihre Lebenszeit zu verlängern, und das ist mit diesem Präparat möglich. Diese, aber auch alle anderen Patienten sind in ganz unterschiedlichem Maße durch die Krankheit belastet. Das sind direkte Symptome, das ist Gewichtabnahme, das ist allgemeine Schwäche, und deren Ziel ist auch, die Lebensqualität zu verbessern. So würde ich das kurz zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Arnold, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Keine Ergänzungen. Man könnte sagen, Lebenszeitverlängerung ohne schwere Erkrankungs- oder tumortherapiebedingte Symptome ist sicher das höchste Ziel, wenn man es in der Komplexität so erfassen würde und darstellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hahn vom pU.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sollen wir die Genderfrage noch beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie die Genderfrage.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die allgemeine Diskussion ist: Wir haben in den letzten Jahren intensiv bei der Immuntherapie diskutiert und machen es auch weiterhin, ob Frauen in unterschiedlichem Maße profitieren. Ich würde explizit sagen, dass sich diese Frage nur in einer Metaanalyse beantworten ließe, um zu sagen, dass das Wirkprinzip eine deutliche Gender-Imbalance geben würde. Zu allem anderen will ich mich nicht aus dem Fenster lehnen, weil wir es aus anderen ähnlichen Therapiekonzepten zum VEGF oder Multikinase-Inhibitoren bisher nicht gesehen haben. Ja, es ist spannend, wieder Hypothesen generieren, macht spannend, in die metaanalytische Betrachtung hineinzugehen. Mehr würde ich daraus im Moment nicht herausziehen mögen.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich kann sehr kurz ergänzen: Es liegt eine Metaanalyse für Anti-VEGF-Medikamente im Sinne von Bevacizumab bei gastrointestinalen Tumoren vor. Die Wirkmechanismen sind nicht eins zu eins, aber das Wirkprinzip ist vergleichbar, das keinen genderspezifischen Effekt gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Herr PD Dr. Hahn, bitte.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Kurz noch als Ergänzung zu dem gerade Gesagten: Wir haben im Dossier einen Interaktionstest durchgeführt. Der war nicht signifikant, und somit ergibt sich keine Frage dahin gehend, ob hier ein entsprechender Subgruppeneffekt vorliegt oder nicht.

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

Herr Schmidt (GKV-SV): Vielen Dank für den Hinweis zu der Metaanalyse. Haben Sie vielleicht einen Link oder Autoren parat, wo man die finden kann? Ansonsten schaue ich selber.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Frau Wagner, A. D. Wagner ist die Erstautorin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine Wortmeldungen mehr und gebe Herrn Petschulies die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die konstruktive und ausführliche Diskussion. Ich denke, die eingangs erwähnten Punkte wurden weitgehend adressiert. Im Rahmen der Stellungnahme haben wir ebenfalls Daten eingereicht, die im Zusammenspiel mit dem, was wir heute gehört haben, die Robustheit des Evidenzpakets und den hohen Stellenwert von Fruquintinib nochmals unterstreichen.

Ich möchte kurz noch eine Sache zu den Protokollabweichungen erwähnen: Was wir dem IQWiG im Rahmen der Stellungnahme und dem G-BA nicht vorgelegt haben, sind die patientenindividuellen Daten, die lagen der Zulassungsbehörde vor. Wie mein Kollege sagte, ist das eine Liste mit den deskriptiven Protokollabweichungen individuell für jeden einzelnen Patienten. Wenn Sie möchten, können wir intern prüfen, in welchem Rahmen und in welchem Umfang wir ausnahmsweise die hochvertraulichen patientenindividuellen Daten zur Verfügung stellen können, wenn der G-BA dies konkret anfordert.

Zur Gesamtschau: Fruquintinib hat in einem sehr stark vorbehandelnden Patientenkollektiv einen überaus robusten Überlebensvorteil gezeigt, den das IQWiG als erhebliche Verbesserung eingestuft hat. Auch die Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität, die maßgeblichen Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen und insbesondere die Q-TWiST-Daten belegen zusätzlich die gute Verträglichkeit. Takeda ist davon überzeugt, dass die gezeigten Vorteile einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib klar begründen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ob wir die Daten noch sehen wollen, werden wir morgen früh entscheiden und Ihnen danach eine Nachricht zukommen lassen. Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Professor Arnold und Herrn Professor Wörmann für Ihre Expertise, die Sie uns haben zuteilwerden lassen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:59 Uhr