

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Tivozanib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. März 2018  
von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Gabriel

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

Herr Dr. Staudigl

Frau Storck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Bonduelle

Herr Dr. Plantör

Angemeldete Teilnehmer der Firma **EUSA Pharma Germany GmbH:**

Herr Prof. Dr. Dr. Ehlers

Herr Dr. Heßler

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Thaa

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

Herr Killer

Frau Dr. Strunz

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

Frau Dr. Beck-Garcia

Herr Dr. Künzel

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Roigas

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

So, meine Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung. Wir haben ein Verfahren nach § 35a Tivozanib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Januar 2018. Zur dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen einmal EUSA Pharma als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO und die DGU, dann weitere pharmazeutische Unternehmer, nämlich Bayer Vital, Eisai, Bristol-Myers Squibb, Roche und Pfizer und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss, um hier der guten Ordnung Genüge zu tun, zunächst die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer zum einen Herr Professor Ehlers – ist gesehen worden –, Herr Dr. Schwenke – ist auch gesehen worden, denn Sie sind ja ständige Gäste, die kennt man mittlerweile –, dann Herr Dr. Heßler und Herr Dr. Thaa, dann müssten da sein Frau Dr. Gabriel für Bayer Vital, Herr Dr. Staudigl und Frau Storck für Bristol, Herr Professor Wörmann für die DGHO, Herr Professor Roigas für die DGU, Frau Bonduelle und Herr Dr. Plantör für Eisai, Herr Killer – ich hoffe, dass der Name nicht Programm ist, das ist mir gerade eben aufgefallen – und Frau Dr. Strunz für Pfizer, Frau Dr. Beck-Garcia und Herr Dr. Künzel für Roche, Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte bei jeder Wortmeldung Mikrophon benutzen, Name, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, die Sie vertreten.

Ich werde gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen. Uns würde interessieren – vielleicht könnte das eben im weiteren Verlauf auch aufgenommen werden –, zum einen welche Relevanz die Patientenpopulation bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie im deutschen Versorgungskontext überhaupt noch hat. Dann wie das Sicherheitsprofil von Tivozanib zu bewerten ist. Die EMA erwartet hier ja wegen der strikten Ausschlusskriterien in der klinischen Studie eine Erhöhung des Risikos für schwere Nebenwirkungen in der realen Versorgung. Vor diesem Hintergrund ist das ein Thema, das sicherlich erörtert werden soll. Aus dem EPAR ergibt sich ja auch, dass einige Mitglieder des CHMP abweichende Meinungen zum positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis des Wirkstoffes hatten. Wir kennen ja auch die Probleme, die es bei der FDA gegeben hat. Das ist sicher einer der wesentlichen Punkte, über die wir sprechen müssen. Das, glaube ich, war sicherlich keine abschließende Aufzählung. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Professor Ehlers bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Ehlers (EUSA):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur Anhörung und die Begrüßung. Ich darf Ihnen vielleicht nochmals im Hinblick auf die Funktion – Sie hatten zwar die Namen schon erwähnt – ganz kurz das Team vorstellen. Hier zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Heßler; er ist Medical Director von EUSA Pharma und verantwortlicher Arzt hier. Dann Herr Dr. Schwenke, Ihnen bekannt, er ist für EUSA Pharma als Methodiker und Statistiker zuständig und dann rechts von mir Herr Dr. Thaa, Market Access Specialist und zuständig und verantwortlich für die Dossiererstellung und ich bin der Legal Berater.

Die einleitenden Worte, die Sie uns freundlicherweise gegeben haben, werden sich Herr Dr. Heßler und ich teilen. Ich will Ihnen vielleicht ganz kurz nochmals einen Überblick zu Indikation und Produkt

geben. Das Nierenzellkarzinom gehört zu den zehn häufigsten Krebsarten mit ungefähr 15.000 Neuerkrankungen im Jahr, wobei der Altersgipfel im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt liegt. Ein entscheidender Faktor für die Beurteilung der Prognose des Nierenzellkarzinoms ist das zugrundeliegende Tumorstadium bei der Erstdiagnose, und bei fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung. Trotz des medizinischen Fortschritts und des erweiterten therapeutischen Settings – wir haben ja neue systemische Therapien in den letzten Jahren gesehen – zählt das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom nach wie vor zu den schwer therapierbaren Tumorerkrankungen, und die Prognose der betroffenen Patienten ist als schlecht zu beurteilen. Wir haben eine Fünfjahresüberlebensrate, die bei 14 Prozent liegt. Insofern besteht also ein erheblicher Bedarf an der Auswahl von Therapiemöglichkeiten, da eben nicht alle Patienten auf alle verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ansprechen bzw. da es zu Resistenzentwicklungen kommen kann bzw. zu unakzeptablen Nebenwirkungen. Die Nierenzellkarzinome gelten weiterhin im Wesentlichen als therapieresistent gegenüber klassischen Zytostatika.

Tivozanib ist ein selektiver Tyrosinkinaseinhibitor zur Hemmung der Angiogenese, also der Entstehung neuer Blutgefäße im Tumor, und dient als Erstlinientherapie beim erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach vorangegangener Zytokin-Therapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression gekommen ist.

Tivozanib ist 2017 im August von der EMA auf der Basis der Zulassungsstudie TIVO-1 zugelassen worden. Wir haben im Nutzendossier entsprechend der Beratung des G-BA drei Teilpopulationen unterschieden. Dabei ist Population A zu erwähnen als Erstlinientherapie bei gutem und intermediärem Risikoprofil; als zVT wurde Sunitinib gewählt und ein indirekter Vergleich als bestverfügbare Evidenz vorgelegt. Bei der Population B – das ist Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil; wurde als zVT vom G-BA Temsirolimus bestimmt. Für diese Population gibt es keine verwertbaren Daten. Last, but not least, – Sie sprachen das vorhin schon an – beinhaltet Population C alle Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung, bei denen es zur Krankheitsprogression kam; hier ist zVT Sorafenib und hier gibt es eine direkt vergleichende randomisierte Studie. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung bezüglich der herangezogenen Daten festgehalten, dass zur Bewertung die bestverfügbare Evidenz herangezogen wurde. – Soweit vielleicht als kurze Einführung; ich würde dann gerne an Herrn Dr. Heßler übergeben, um hier noch einige Aspekte, auch solche, die Sie gerade angesprochen haben, zu erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ehlers. – Herr Dr. Heßler bitte.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Nachfolgend möchte ich Ihnen Tivozanib als neue Therapieoption unter folgenden Gesichtspunkten vorstellen. Worin unterscheidet sich Tivozanib pharmakologisch von anderen Tyrosinkinaseinhibitoren? Welcher Nutzen für die Patienten ergibt sich daraus, der auch in der klinischen Prüfung gezeigt werden konnte, und welchen Zusatznutzen beanspruchen wir? Tivozanib hat mit fünf Tagen die längste biologische Halbwertszeit aller derzeit in der Erst- oder Zweitlinie eingesetzten Tyrosinkinaseinhibitoren. Der direkte Nutzen dieser Eigenschaft besteht in der Möglichkeit einer Therapiepause. Eine Therapiepause bedeutet zum Beispiel ein Geburtstag oder ein Weihnachtsfest ohne die Belastung einer laufenden Therapie. Das ist ein patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber all denjenigen zweckmäßigen Vergleichstherapien, die als Dauertherapie gegeben werden müssen. Tivozanib zeichnet sich weiterhin aus durch eine selektive und hochpotente Hemmung der gefäßendothelen Wachstumsfaktorrezeptoren 1 bis 3, englisch und abgekürzt und deutlich leichter auszusprechen VEGF-

Rezeptoren<sup>1-3</sup>. Anders ausgedrückt: Es werden nur drei Zielstrukturen gehemmt, diese aber sehr effektiv. Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften wurde für die klinische Entwicklung eine bessere Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit als bei den Tyrosinkinaseinhibitoren der ersten Generation postuliert. Dies wurde in der Zulassungsstudie TIVO-1 untersucht. Die Studie umfasste 517 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die noch keine zielgerichtete Therapie erhalten hatten. 30 Prozent der Patienten hatten eine in der Regel Zytokin-basierte Vortherapie erhalten. Die Patienten wurden eins zu eins randomisiert und entweder mit Tivozanib oder dem aktiven Komparator Sorafenib behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, erhoben durch eine unabhängige radiologische Untersuchung. Das PFS betrug für Tivozanib knapp zwölf Monate, drei mehr als für Sorafenib. Bei den nicht vorbehandelten Patienten war der Unterschied noch ausgeprägter.

Beim Gesamtüberleben konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für einen Behandlungs-Arm gezeigt werden. Bedingt durch das Cross-over-Design der Studie ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Während im Sorafenib-Arm gut Dreiviertel aller Patienten eine Zweitlinientherapie erhielten, waren dies im Tivozanib-Arm nur halb so viele. Bei der Ansprechrates wiederum war Tivozanib signifikant überlegen. Auch die Lebensqualität wurde in dieser Studie erhoben, und zwar unter anderem mit dem Fragebogen FACT-G zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und dem FSKI-DRS für die krankheitsspezifischen Symptome. Es ergaben sich in nahezu allen Bereichen zumindest numerische Vorteile zugunsten von Tivozanib.

Bei der Verträglichkeit zeigten sich Vorteile für Tivozanib in den patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen mit Schweregrad  $\geq 3$  bezüglich Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhö. Ein Nachteil für Tivozanib fand sich beim Bluthochdruck. Dieser war ja doch nicht signifikant und therapeutisch in der Regel kontrollierbar. Eine Dosisanpassung aufgrund einer Bluthochdruckentwicklung war nur sehr selten erforderlich.

Die vorgestellten Daten der TIVO-1-Studie waren die Grundlage für die eingangs erwähnte europäische Zulassung. Im Nutzendossier werden drei Teilpopulationen betrachtet. Population A ist definiert als Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil. Als bestverfügbare Evidenz wurde ein indirekter Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Sunitinib vorgelegt. Das IQWiG kritisiert den indirekten Vergleich, stuft ihn aber als grundsätzlich nachvollziehbar ein. Die Auswahl der Studie wurde als adäquat und bestverfügbare Evidenz bestätigt. Verwertbare Daten lagen ausschließlich zur Endpunktdimension unerwünschter Ereignisse vor. Nachteile zuungunsten von Tivozanib wurden nicht identifiziert. Ein hochsignifikanter Vorteil zeigte sich für Tivozanib im Endpunkt schweres Hand-Fuß-Syndrom mit einem Hazard Ratio von 0,20. Daraus leiten wir einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Population B umfasst die Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Als zVT wurde vom G-BA Temsirolimus bestimmt. Für diese Population liegen keine verwertbaren Daten vor. Somit kann ein Zusatznutzen für diese Population nicht belegt werden.

Population C beinhaltet alle Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung. Für Population C lag ein direkter Vergleich in der Studie TIVO-1 vor. Das IQWiG kritisiert die Übertragbarkeit der vorgelegten Ergebnisse. Wir finden, dass die ausgewertete Teilpopulation der Studie TIVO-1 die relevante Population aber angemessen abbildet. Die Kriterien sind fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Therapie mit Zytokinen, Krankheitsprogression und keine Vortherapie mit Signalweginhibitoren. Diese Kriterien sind alle hinreichend erfüllt. Eine Vorbehandlung mit VEGFR oder mTOR-Inhibitoren war für die Patienten der TIVO-1-Studie ausgeschlossen. Für das Dossier wurden dann alle Patienten mit Vortherapie selektiert. Das war gerechtfertigt; denn nur ein vernachlässigbarer Teil der Patienten hatte eine andere

Vortherapie als Zytokine erhalten. Das bestätigt auch das IQWiG. Von den Patienten mit Zytokin-Vortherapie erhielten weniger als 20 Prozent die Zytokin-Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting. Für den Einschluss in die Studie mussten diese Patienten allerdings ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten seit Therapiebeginn erlitten haben, um als vortherapiert zu gelten. Bei zwei Drittel der Patienten wurde die Zytokin-Behandlung als Therapie dezidiert im metastasierten nicht resezierbaren Setting dokumentiert. Für die übrigen Patienten fehlt die Angabe zum Setting.

Es ist davon auszugehen, dass im metastasierten nicht resezierbaren Setting eine neue Therapie in der Regel erst dann begonnen wird, wenn eine Krankheitsprogression erfolgt. In der Literatur ist außerdem belegt, dass die Ansprechrate bei Zytokin-Therapie nur etwa bei 10 bis 15 Prozent liegt.

Aus all diesen Gründen halten wir die im Dossier präsentierte Population für sachgerecht. Im Dossier wurden Daten für alle vier Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit präsentiert. Auf der einen Seite wurden keine signifikanten Nachteile zuungunsten von Tivozanib identifiziert. Andererseits zeigten sich signifikante Vorteile, insbesondere in der Verträglichkeit zugunsten von Tivozanib. In den schweren unerwünschten Ereignissen Lipase erhöht und Hand-Fuß-Syndrom zeigten sich dabei sehr deutliche Effekte mit Hazard Ratios unter 0,15. Zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse haben wir in der Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse nachgereicht, in der nur die TIVO-1-Patienten mit Zytokin-Therapie eingeschlossen wurden, bei denen diese Zytokin-Therapie im metastasierten nicht resezierbaren Setting dokumentiert wurde; dies sind 96 Patienten. Die Punktschätzer der Sensitivitätsanalysen sind in allen Endpunktdimensionen sehr ähnlich zu denen, die im Modul IVa für Population C dargestellt sind. Da aber in der Sensitivitätsanalyse weniger Patienten enthalten sind, sind natürlich die 95 Prozent Konfidenzintervalle kleiner, sodass die Effektgrößen bezüglich der statistischen Signifikanz kleiner sind.

Insgesamt bestätigen sich aber der signifikante Vorteil in der Verträglichkeit und damit der Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber Sorafenib.

Zusammenfassung beanspruchter Zusatznutzen: Wir kommen deshalb zu dem Ergebnis, dass wir für Gruppe B keinen Zusatznutzen beanspruchen. Für Gruppe A beanspruchen wir auf Grundlage des adjustierten indirekten Vergleichs mit der zVT Sunitinib einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, da einerseits keine Nachteile zuungunsten von Tivozanib identifiziert werden konnten, gleichzeitig aber ein ausgeprägter signifikanter Vorteil für Tivozanib in der patientenrelevanten Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom vorliegt.

Für Gruppe C beanspruchen wir auf Grundlage des direkten Vergleichs mit der zVT Sorafenib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, da hier signifikante Vorteile für Tivozanib bei mehreren schwerwiegenden Symptomen vorliegen, Nachteile zuungunsten von Tivozanib aber nicht identifiziert werden konnten. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Heßler. – Ich schaue in die Runde. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte kurz auf den indirekten Vergleich eingehen und danach auf den direkten Vergleich in der Studie TIVO-1 zu Fragestellung 3. Zum indirekten Vergleich, da haben Sie gerade gesagt, dass wir gesagt hätten, dass wäre die bestverfügbare Evidenz; das kann ich dem Bericht erst einmal so nicht entnehmen. Trotzdem, selbst wenn das so wäre, muss man natürlich die Frage stellen: Ist denn das, was als bestverfügbare Evidenz da ist, insgesamt verwertbar?

In Ihrer Stellungnahme sind Sie vor allen Dingen auf Nebenaspekte eingegangen, das Verzerrungspotenzial in der TIVO-1 auf die Ähnlichkeit der Patientenpopulation. Auf das Hauptproblem in diesem

indirekten Vergleich, nämlich dass man insgesamt keine Abwägung treffen kann zwischen positiven und negativen Effekten, sind Sie gar nicht eingegangen. Das liegt hier in dem Fall in der Natur der Studie SWITCH begründet, bei der dadurch, dass sie halt dieses sequentielle Design hat, einfach nach der ersten Therapiephase die Beobachtung beendet wird und somit zum Gesamtüberleben überhaupt keine Aussagen mehr möglich sind. Das bedeutet: Es liegen nur Aussagen zu Nebenwirkungen vor, ohne jegliche Daten auf Nutzenseite, sprich zum Gesamtüberleben, auch nicht zur Morbidität und Lebensqualität. – Das zum indirekten Vergleich.

Dann vielleicht zur Fragestellung 3, zu dem direkten Vergleich. Sie hatten gesagt, dass Sie die Patientenpopulation, die Sie für das Dossier eingereicht haben, für adäquat halten. Es gibt ja mehrere Aspekte, die da hineingehören. Das eine ist, dass die Patienten die Vorbehandlung, sprich Zytokine, für die fortgeschrittene oder metastasierte Situation bekommen haben sollten. Wenn man sich das genau anschaut – es liegen Informationen in den Studienunterlagen vor, wo man sehen kann, für welches Setting die Patienten ihre Behandlung bekommen haben –, dann sieht man, dass insgesamt 38 Prozent der Patienten das entweder nicht im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bekommen haben, oder eine andere Behandlung als Zytokine erhalten haben, was jetzt eigentlich kein unerheblicher Anteil ist. Sie hatten ja gesagt, dass alle Patienten, die vor dem metastasierten Stadium ihre Behandlung bekommen haben, trotzdem insofern adäquat sind, weil eine Progression innerhalb von sechs Monaten nach Behandlung der Zytokin-Behandlung aufgetreten sein musste. Wenn man sich die Information einmal genauer anschaut, da gibt es mehrere Patienten, die bis zu zwölf Jahre vor Einschluss in die Studie mit Zytokin behandelt worden sind. Da frage ich mich schon, ob es realistisch ist, dass diese Patienten entweder innerhalb von sechs Monaten eine Progression bekommen haben und dann über zwölf Jahre gar nicht mehr behandelt worden sind, oder ob die Patienten tatsächlich irgendwie im metastasierten Stadium waren.

Dann ist der zweite Punkt, der noch offen ist, für mich Folgender: Gab es eine Progression nach der Zytokin-Behandlung? Diese Information – das hatten Sie auch schon in Ihrer Stellungnahme gesagt – ist einfach nicht erhoben worden in der Studie, dazu gibt es keinerlei Informationen. Die einzige Information, die vorliegt, ist die sogenannte beste Response unter Vorbehandlung. Man könnte jetzt sagen, okay, dann ist halt unklar, ob die Patienten auch eine Progression hatten nach ihrer Zytokin-Behandlung. Ich denke aber, dass es Indizien dafür gibt, die eher dagegen sprechen. Auch da, wenn man sich die einzelnen Patienten anschaut, gibt es auch da einen relevanten Anteil von Patienten, die erstens nur sehr kurz mit Zytokinen behandelt worden sind, also nur einen Zyklus bekommen haben und dann im Rekrutierungszeitraum ihre Behandlung abgebrochen haben und bei denen auch zusätzlich als beste Response eine partielle Remission oder partielle Response festgestellt worden ist. Da frage ich mich schon, ob nicht tatsächlich auch ein relevanter Anteil an Patienten ihre Zytokin-Behandlung beendet hat, um aus Mangel adäquater Therapiealternativen in diese Studie hineinzugehen, ohne vorher eine Progression gehabt zu haben. Also, von daher sind so einige Punkte, die da gegen sprechen, dass diese Studienpopulation tatsächlich relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt sehr viel. – Wer möchte?

**Herr Prof. Dr. Ehlers (EUSA):** Vielen Dank. – Das würde bei uns Herr Dr. Schwenke übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** Ich würde erst einmal ein paar Punkte aufgreifen und dann gerne an meinen Kollegen für die medizinischen Punkte weitergeben. Vielleicht erst einmal zum indirekten Vergleich. In der Tat haben wir aus Ihrem Report geschlossen, dass auch Sie sehen, dass es die

bestverfügbare Evidenz gibt, ganz einfach deswegen, weil es keine anderen Studien gibt in der Landschaft, gegen die man einen besseren indirekten Vergleich hätte machen können. Auf der anderen Seite gibt es eben kein Head-to-Head-Vergleich gegen Sunitinib. Das heißt, wir haben schon das Beste herausgezogen, was ging. Ich stimme Ihnen absolut zu, dass bestverfügbare Evidenz nicht zwangsläufig heißt, dass sie in jedem Fall bewertbar ist. In diesem Fall ist es so: Da wir zum Gesamtüberleben keine adäquaten Daten für Sunitinib haben im Vergleich zum Komparator Sorafenib, kann man das Gesamtüberleben nicht bewerten. Es ist auf der anderen Seite so: Beim progressionsfreien Überleben – ich weiß, das wird kontrovers diskutiert – sehen wir aber gewisse Vorteile, sodass man davon ausgehen kann, dass zumindest im Gesamtüberleben kein Nachteil da ist. Auf der anderen Seite haben wir keine Daten zur Lebensqualität für Sunitinib, sodass wir da keinen Vergleich machen können. Wir sehen aber sehr wohl, dass, wenn man sich die Lebensqualität explizit für die Gesamtpopulation anschaut, wir keinen Nachteil gegenüber Sorafenib haben, aber mehr können wir in der Tat nicht dazu sagen. Das war, glaube ich, der Hauptpunkt, den Sie angesprochen haben. Ja, wir sehen auch, dass es da deutliche Limitationen gibt. Wir sehen aber auf der anderen Seite auch den wirklich sehr großen Effekt im Hand-Fuß-Syndrom.

Dann zur Population C. Hier ist es so: Wir haben explizit die Patienten einzeln selektiert, die auch in Population C gepasst haben. Wir haben da die vorbehandelten Patienten genommen. Herr Vervölgyi hat es auch schon angesprochen und Herr Heßler auch: Es gibt ein paar Patienten, die nicht eine Zytokin-Vorbehandlung hatten; das waren insgesamt 7 Prozent. Wir sind davon ausgegangen, dass diese Patienten in der Population verbleiben können, weil das deutlich weniger als 20 Prozent sind. Das heißt, dass diese Population die Zytokin-vorbehandelten Patienten ganz gut abdeckt. Etwa 19 Prozent der Patienten hatten eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie. Bei denen musste aber, wie Sie auch schon gesagt haben, ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten vorliegen; das war Einschlusskriterium, sonst hätten die Patienten gar nicht in die Studie eingeschlossen werden können. Im Studienbericht und auch im Protokoll war ja schon explizit definiert: Wenn ein Patient eine Zytokin-Vorbehandlung hat im adjuvanten Setting und er einen Regress hat oder ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten, dann wird das gesehen als Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Das heißt, wir sind schon auch mit diesen Patienten im richtigen Setting. Auf der anderen Seite haben wir 20 Prozent der Patienten, für die wir keine Dokumentation haben; das waren die restlichen Patienten der 38 Prozent. Wenn man sich aber die Einschluss- und Ausschlusskriterien von der Studie anschaut, dann wurden explizit nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vortherapie hatten oder, in diesem Fall, eine Vortherapie hatten, wo aber das Setting als solches nicht explizit dokumentiert wurde. Sie mussten aber entweder im metastasierten Setting gewesen sein oder aber mussten im adjuvanten Setting ein Rezidiv gehabt haben. Das heißt, diese Patienten – – Wir wissen nicht genau, welcher Patient in welches Setting fällt, das spielt aus unserer Sicht aber auch keine Rolle, weil insgesamt alle diese Patienten in die Population C gehören. – So viel von meiner Seite. Vielleicht kann Herr Heßler von der medizinischen Seite da zu den zwei weiteren Fragen noch antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Dr. Heßler.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Ich möchte eigentlich meine Ergänzung beschränken auf die Population C. In der Tat gibt es einen Anteil von Patienten, wo hier die Angabe zum Setting fehlt – das hatte ich ja eingangs schon erwähnt – hier müssen wir dann tatsächlich mit Annahmen arbeiten. Die Annahme ist tatsächlich, dass eigentlich eine Therapie im onkologischen Bereich immer erst dann geändert wird, wenn es zu einer Progression kommt oder aber die Therapie unverträglich ist, das heißt, man hat einen Grund für einen Therapiewechsel und das ist die Annahme, die wir hier einfach zugrunde gelegt haben. Zum anderen haben wir halt die Literaturangabe zur Ansprechrate der Zytokin-Therapien von

10 bis 15 Prozent, sodass sich umgekehrt dann eine Versagensquote, wenn man so will, von 85 Prozent ergibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, einen kurzen Kommentar zu den 7 Prozent, die nicht mit Zytokinen vorbehandelt worden sind. Das ist natürlich richtig; wenn der Rest der Population relevant wäre – nehmen wir das einmal an –, dann sind natürlich 7 Prozent vernachlässigbar. Wenn das natürlich einer von mehreren Punkten ist und man insgesamt auf eine relevante Anzahl kommt, dann spielt das natürlich mit hinein; das muss man natürlich mit berücksichtigen.

Das andere mit der Progression innerhalb von sechs Monaten: Wie erklären sich denn dann Patienten, die zwölf Jahre vor Studieneinschluss mit Zytokinen behandelt worden sind? Gehen Sie dann davon aus, dass bei denen eine Progression vorgelegen hat innerhalb von sechs Monaten, und die vor zwölf Jahren einfach nicht behandelt worden sind? Also wie ist das zu erklären? Der letzte Punkt, nämlich ob 15 Prozent auf die Zytokine ansprechen, das mag ja sein, aber ich glaube nur, das ist hier nicht der springende Punkt; denn hier ist der springende Punkt folgender: Sind die tatsächlich nach Progression gewesen, als sie in die Studie eingeschlossen worden waren? Den Stellenwert der Zytokine sieht man ja, indem das mehr oder weniger abnimmt und die einfach nicht mehr der Therapiestandard sind, sodass man tatsächlich vielleicht in so einer Studie die Patienten auch damit rekrutiert, dass sie halt ein neues Medikament bekommen können.

**Herr Prof. Dr. Ehlers (EUSA):** Das betrifft sowohl Medizin als auch Methodik. Ich würde hier sagen, dass Herr Dr. Schwenke und dann Herr Dr. Heßler die Fragen beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** In der Tat ist es so, dass diese 7 Prozent dann relevant sind, wenn man sich alle Patienten anschaut, die relevant sind, und aus unserer Sicht sind die anderen Patienten relevant; in der Tat, sodass man sich, wenn man sich alle Patienten anschaut, diese 7 Prozent dann in diesen Bereich fallen, sodass man die Population insgesamt noch akzeptieren kann.

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

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Zu den von Ihnen geschilderten Patientenfällen, wo ein sehr langer Zeitraum vergangen ist, bevor sie eingeschlossen wurden: Also, die Einschlusskriterien waren da ja eindeutig. Wenn Sie nicht innerhalb von sechs Monaten eine Progression erreichten, dann wurden sie in dieser Studie nicht in die Subpopulation der vortherapierten Patienten gezählt. Das heißt, solche Fälle dürften innerhalb dieser Subpopulation nicht aufgetreten sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich würde zunächst einmal eine Frage an die Fachgesellschaften stellen, dann komme ich wieder zu Ihnen, Herr Vervölgyi. Sie, also DGHO und DGU, sagen ja auch, dass in der TIVO-1-Studie im Sorafenib-Arm eine doppelt so hohe Zahl an Folgetherapien als im Tivozanib-Arm abgebildet wurde. Sie sagen, das würde bedeuten, dass zwei Drittel der Patienten über 1,5 Jahre progredient gewesen seien, ohne eine Folgetherapie zu erhalten. Das sei sicherlich nur schwerlich mit dem deutschen Versorgungskontext in Einklang zu bringen oder das sei halt unvollständig dokumentiert worden. Also, da gibt es doch Probleme: Was ist jetzt die Validität dieser Studie, was gibt es da möglicherweise für Schwachstellen? Vielleicht könnten Sie da, bevor Herr Ver-

völgyi das weitermacht, dann auch noch einen Satz dazu sagen. – Herr Wörmann, Sie machen sich bereit. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht aus demselben Kontext, aber noch ein Kommentar zu der Diskussion vorher. Wir sind nicht völlig überzeugt, ob alle Patienten im selben Versorgungskontext versorgt wurden in der Zulassungsstudie wirklich mit der deutschen Situation vergleichbar sind; es haben auch keine deutschen Zentren teilgenommen. Die SWITCH-Studie war eine komplett deutsche Studie. Hier vergleichen wir ein bisschen unterschiedliche Dinge. Der Hauptpunkt, der gleich am Anfang zu machen wäre: Wir würden heute eine reine Zytokin-Therapie – das würde in Deutschland bedeuten nach Zulassung, Interferon Alpha oder Interleukin-2 – nicht mehr als Standard in der Erstlinientherapie akzeptieren. Wenn in der Erstlinientherapie eine Zytokin-Therapie eingesetzt wird, dann wäre das in Kombination mit Bevacizumab (Avastin), also einem Angiogenese-Inhibitor, kein Rezeptorinhibitor, aber ein Angiogenese-Inhibitor; darauf würden wir großen Wert legen. Auch diese Kombination – Bevacizumab plus Interferon wird kaum noch eingesetzt. Grundlage der Empfehlung, die wir trotzdem in den Leitlinien haben, sind zwei randomisierte Studien, knapp zehn Jahre alt, insgesamt knapp 1.400 Patienten, in der ein Vorteil herauskam für die Kombination. Also, das halten wir für evidenzbasiert. Der Grund, warum es nicht eingesetzt wird, ist, dass es für Patienten wesentlich unkomfortabler ist. Interferon ist ein unfreundliches Medikament; wenn man es einsetzt, dann hat das relativ hohe Nebenwirkungen und subjektive Nebenwirkungen Fieber, kann aber auch zum Beispiel zu Depressionen führen und muss eben dann sehr regelmäßig gespritzt werden subkutan. Bevacizumab ist eine Infusion, und das, verglichen mit den jetzt erhältlichen Therapien, die oral dem Patienten gegeben werden können, führt dazu, dass die meisten Patienten sich trotz der Leitlinienempfehlung „Bevacizumab/Interferon“ eher für eine orale Therapie entscheiden. Wir haben das mit einem „Oder“ verknüpft. Das heißt, wenn ich es ganz plakativ sage: Ich glaube, die beiden Patienten in Deutschland, die mit Zytokin vorbehandelt werden könnten man, – Monotherapie kennen wir beide nun nicht persönlich – wahrscheinlich hier vorführen. Sie haben bei Axitinib einmal festgelegt gehabt, dass die Gruppe der Zytokin-Vorbehandelten bei drei bis sechs pro Jahr liegen würde; – so steht es in dem Beschluss hier. Das ist vielleicht auch noch ein bisschen niedrig geschätzt, aber insgesamt denken wir, dass es vielleicht 1 bis 2 Prozent noch gibt. Also, wir haben kein Register, aber wir denken, dass eigentlich für den Versorgungskontext hier die reine Zytokin-Therapie nicht sehr relevant ist.

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

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Also, das möchte ich auch so bestätigen. Vielleicht ist die Rate an Zytokin-behandelten Patienten etwas mehr als 1 bis 2 Prozent, aber insgesamt gesehen im klinischen Alltag spielt das, glaube ich, nur eine sehr untergeordnete Rolle.

Was in der TIVO-1-Studie eben auffällt, ist schon für meine Begriffe die Tatsache, dass wir letztlich für die Sorafenib-behandelten Patienten ja eine sehr hohe Rate an Zweitlinientherapie, nämlich durch diesen Cross-over haben, und dass es eben in dem Versorgungsraum, in dem die Studie durchgeführt worden ist, für den Tivozanib-Arm so in der Form klinisch offenbar nicht umsetzbar war. So dass ich schon denke, dass wir hier die Ergebnisse sehen mit dem Sorafenib-Arm, faktisch als eine Sequenz-Therapie, und mit dem Tivozanib-Arm, wenn man es einmal ganz plakativ sagt, als eine Monotherapie ohne eine weitere Sequenz. Das ist, glaube ich, auch ein Punkt, den man dazu noch zusammennimmt, dass das Sorafenib sehr gut abgeschnitten hat in dieser Studie als Monosubstanz in der Erstlinie, was eben zu dieser Verzerrung führt und eben dann diese Ergebnisse uns darstellt, die wir sehen, die letzten Endes ja auch den Behandler nicht unbedingt glücklich machen; obwohl Tivo-

zanib sicherlich eine sehr gute Weiterentwicklung der Multikinaseinhibitoren im Vergleich zu dieser ersten Generation Sunitinib und Sorafenib darstellt.

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

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** Vielleicht noch einmal zum Cross-over-Design dieser Studie und warum das überhaupt so aufgesetzt wurde. Der Punkt war, dass der primäre Endpunkt, der dann auch zur Zulassung geführt hat, das progressionsfreie Überleben ist, das heißt für diesen Endpunkt, dass Crossover keine Rolle spielt. Man hat sich also angeschaut, wie das progressionsfreie Überleben ist. Man sieht die drei Monate mehr, die man gegenüber Sorafenib gezeigt hat, man sieht das Nebenwirkungsprofil und hat dann eben schon im Vorfeld der Studienplanung entschieden, dass ein Cross-over stattfinden dürfen soll von der Kontrollgruppe in den Tivozanib-Arm. So ist das eben zustande gekommen, sodass man letztendlich jetzt – leider muss man sagen – im Nachhinein keine vernünftigen Daten zum OS hat. Auf der anderen Seite sehen wir ein Hazard Ratio, das in dieser sehr verzerrten Situation ein Hazard Ratio von knapp 1 hat, das heißt, man kann davon ausgehen, dass hier sicherlich zumindest kein größerer Schaden vorliegt, sondern dass tendenziell eher ein positiver Effekt da sein sollte, den man aber nicht zeigen kann wegen des Cross-over.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zum Schaden und zum Risikoprofil müssen wir gleich noch einmal sprechen, weil, wie gesagt, da ist ja doch einiges im Zulassungsverfahren diskutiert worden, das sicherlich vertieft erörtert werden müsste. – Aber jetzt erst einmal Herr Vervölgyi zu den Punkten.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eigentlich nur noch eine direkte Nachfrage zu dem, was ich eben gefragt habe, nämlich zu den Patienten, die zwölf Jahre vorbehandelt worden sind. Wir haben gesagt, diese Patienten dürfte es eigentlich gar nicht geben, die sind aber so in der Studie dokumentiert. Heißt das jetzt entweder, die sind da fälschlicherweise eingeschlossen worden, oder ist die Dokumentation fehlerhaft? Also, eins von beiden muss ja stimmen, da ich es mir sonst nicht erklären kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Heßler.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Mir sind diese Fälle so nicht bekannt. Ich kenne tatsächlich die Einschlusskriterien, und ich habe mir die Sensitivitätsanalyse angeguckt, die wir gemacht haben. Da sind mir diese Fälle so nicht aufgefallen, aber ich kann das gerne noch einmal nachprüfen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Als Erläuterung: Es gibt ein Listing von Patienten mit vorheriger Chemotherapie, wo die Angabe besteht Beginn und Ende der vorherigen Therapie, und da sind für einzelne Patienten, also mehrere sogar, Behandlungen in den 90er-Jahren, also Ende der 90er-Jahre zu finden, wobei die Behandlung bis Ende 1998 beendet wurde und der Rekrutierungszeitraum begann 2010, daher komme ich auf die zwölf Jahre. Davon sind mehrere dokumentiert, die das im adjuvanten Setting bekommen haben. Aber dann, nach den Einschlusskriterien, hätten auch diese Patienten natürlich innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv haben müssen, weil sonst wäre das erst einmal mit den Einschlüssen nicht ganz vereinbar.

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

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** Jetzt ist mir gekommen, worauf Sie hinaus wollen. In der Tat haben wir ja in diesem Listing, im CSR, nicht unterschieden in die drei Populationen. Ein Patient ist in die Population C gekommen, wenn er eine dokumentierte Vortherapie hatte mit diesen Kriterien, das heißt eine Zytokin-Vorbehandlung und einen Progress innerhalb von sechs Monaten. Das heißt, dieser Pati-

ent, wenn er zwischenzeitlich keinen Progress hatte, ist offensichtlich ein Protokollverletzer, der aber dann nicht in die Population C eingewandert ist.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wobei ich bin mir jetzt nicht hundertprozentig sicher, aber ich dachte, ich bin eigentlich relativ sicher, sagen wir mal so, dass die Patientenzahlen aber übereinstimmen mit den von Ihnen vorgelegten Populationen. Also, deswegen – – Vielleicht gibt es da kein unabhängig – – Ja. Danke für den Hinweis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** Vielleicht noch einmal als Nachtrag. Wir haben ja in der Stellungnahme diese Sensitivitätsanalyse noch einmal nachgeliefert, wo wir wirklich noch einmal ganz eng gefasst haben, wie das Kriterium dann aussehen würde, das heißt nur diese 96 Patienten, die ein dokumentiertes metastasiertes Setting hatten, in dem die Zytokin-Therapie verwendet wurde, und da sehen wir die gleichen Vorteile für Tivozanib wie auch bei der gesamten Population C, sodass wir davon ausgehen, dass diese Effekte, die wir sehen in der Gesamtpopulation C, nämlich diese Vorteile in der Sicherheit, wirklich da sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann lassen wir das so stehen. – Dann würde ich noch einmal gerne auf die Sicherheit gehen; wir haben ja schon darüber gesprochen. Sie haben gesagt, in der Patientenpopulation A, toll, signifikante Vorteile beim Hand-Fuß-Syndrom, eigentlich ein gutes Nebenwirkungsprofil. Sie haben insbesondere im Einleitungsstatement darauf hingewiesen, obgleich Sie keine Lebensqualitätsdaten erhoben haben, dass das doch sehr schön wäre, wenn eben Patienten jetzt eine Therapiepause aufgrund der verlängerten Halbwertszeit hätten und dass eigentlich auch den Gesamtzustand der Patienten, die jetzt, was die Belastung durch die Therapie angeht, verbessern würde; alles hübsch. Mich irritiert halt nur die doch etwas längliche Diskussion, die bei der EMA stattgefunden hat und der Umstand, dass eben einzelne Mitglieder des Zulassungsausschusses dann eben doch ausdrücklich Bedenken zu Protokoll gegeben haben, dass auch die EMA in den Dokumenten eben sagt: Wegen der sehr rigiden Einschlusskriterien, wo eben Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen etc. pp. generell ausgeschlossen waren, sei damit zu rechnen, dass es hier eben möglicherweise dann doch zu schweren Ereignissen kommen könnte in der Real-World-Anwendung; das ist ja logisch. Was halten Sie dem entgegen, oder wie bewerten Sie diese Problematik, die ja nun mal im Raum steht? Dazu muss man ja etwas sagen, und das wäre ja etwas, was dann möglicherweise auch geeignet wäre, Vorteile beim Hand-Fuß-Syndrom, wenn sie denn evidenziell beweisbar und nachweisbar wären, dann möglicherweise ein Stück weit zu relativieren.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Sie hatten, als Sie die Frage zum ersten Mal angesprochen haben, ja auch die FDA-Ablehnung erwähnt. Zur FDA-Ablehnung ein Punkt: Hier war in erster Linie die Inkonsistenz zwischen einerseits dem positiven Effekt beim PFS und andererseits einem zumindest numerischen negativen Effekt bei Overall Survival die Begründung. Der zweite tragende Grund, wenn man so will, für die FDA war auch die mangelnde Anwendbarkeit auf die US-Population, Stichwort, zu geringe Anzahl farbiger Patienten, was jetzt aus der Sicht der EMA natürlich nicht relevant war.

Zur Verträglichkeit. Ich war natürlich selber an den EMA-Diskussionen nicht beteiligt; uns ist auch aufgefallen, dass sich das ziemlich lange hingezogen hat. Ich habe unseren Medical Director dazu befragt. Er sagte mir, die Bedenken, die man in den Protokollen liest, wurden mündlich ausgetragen und sind dann leider in die Protokolle nicht mehr eingeflossen. Was mir auffällt, ist, dass wir keine

Auflage bekommen haben, tatsächlich jetzt Nachzulassungsdaten zu erheben; wir machen das zwar in Form von nicht interventionellen Studien, aber ich habe auf Nachfrage erfahren, dass es seitens der EMA keine Auflage gibt, diese zu erheben. Insofern gehe ich davon aus, dass die Bedenken doch dann in den Verhandlungsrunden mit der CRP ausgeräumt werden konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bevor ich Herrn Lenzen das Wort gebe. Was sagen die Fachgesellschaften zur Verträglichkeit zum möglichen Risikoprofil? – Herr Professor Roigas.

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Ich habe jetzt selber noch keinen Patienten mit Tivozanib behandelt, aber ich habe viele Patienten mit Sorafenib behandelt. Es ist richtig, dieser Unterschied in Bezug auf dieses paraplantare Erythem, das ist bei den Multikinaseinhibitoren schon eine schwerwiegende und für den Patienten sehr einschneidende Nebenwirkung. Dieser Argumentation kann man als klinischer Behandler gut folgen. Es ist auch so, dass ich, wenn ich mir die Daten ansehe, schon selbst für mich wahrnehme, dass es zu einer Verschiebung der Nebenwirkungsgrade kommt – das rechne ich eben auch der weiteren Entwicklung dieser Substanzen grundsätzlich zu –, so, wie das ja für das Tivozanib jetzt auch beschrieben worden ist. Also, für den Augenblick denke ich, kann man als jetzt behandelnder Arzt mit diesem Nebenwirkungsspektrum – ich sage mal – gut leben. Natürlich ist es möglich, dass es in der Real World, Herr Hecken, so wie Sie es beschreiben, Unterschiede gibt, aber das ist ja auch ein Problem, das uns bei vielen Substanzen irgendwo trifft. Wir können das sicherlich sehr schwer quantifizieren und die Erfahrung, die wir im Augenblick, ich sage einmal, nach zehn, zwölf Jahren Multikinaseinhibitoren haben bei der Behandlung fortgeschrittener uroonkologischer Erkrankung, auch anderer, die ist eigentlich inzwischen so hoch und so gut, dass ich denke, dass man mit dem angegebenen Profil hier Patienten auch gut führen kann durch solche eine Therapie. Diese Therapiepause, ja, das ist auch ein wichtiger Punkt, die gibt es aber auch bei anderen Substanzen. Wenn ich an das Sunitinib denke, wo wir häufig im 4-2-Therapie-Schema behandeln, vier Wochen on, zwei Wochen off, das ist auch ein gefühlter Nachteil von Sorafenib, es ist eben eine Dauermedikation und positiv dem Tivozanib zuzurechnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich habe noch eine Rückfrage dazu. Die Sorgen der EMA, die Bedenken, zielen ja vor allen Dingen auf die vaskulären Nebenwirkungen der Substanz ab. Und eben da vor dem Hintergrund, dass in der TIVO-Studie, wo wir das eben sehen, die Patienten, die eine Hypertonie hatten zum Beispiel oder kardiovaskuläre Erkrankungen ausgeschlossen waren, auch Blutungsrisiken ausgeschlossen waren. Deswegen würde ich gern einmal wissen: Wie schätzen Sie denn den Stellenwert dieser Vorerkrankung bei den Nierenpatienten mit Nierenzellkarzinom ein? Also Bluthochdruck, vaskuläre Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist ein hochrelevantes Thema bei diesen Patienten, auch weil ein Teil der Patienten einnierig ist, sodass grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Hypertonie da ist. Außerdem haben wir ein älteres Patientenkollektiv. Ich habe es, glaube ich, in ähnlicher Weise hier schon einmal diskutiert. Grundsätzlich hat eine ganze Reihe von diesen Patienten schon eine Hypertonie, und die steht nicht neu, wir würden die einschließen, solche Patienten, und entsprechend sehr engmaschig monitoren. Das kann ich aus eigener Erfahrung sagen: Es ist fast nie ein Grund, die Therapie wieder abzusetzen. Das ist mit gängigen Antihypertensiva, Steigerung der Medikation, Umsetzen, wenn Sie aber auch ein gut verträgliches Arsenal von Medikamenten haben, gut zu managen. Es braucht eine intensive Betreuung der Patienten, gerade initial. Für uns wäre das kein Grund, heute keine Kontraindikation mehr bei diesen Patienten, gerade weil viele Patienten damit schon kommen.

Noch eine kurze Ergänzung. Ich sehe natürlich, dass wir immer auch eher die Vergleichstherapie Sunitinib, nehmen, weise aber noch einmal darauf hin, dass Pazopanib wesentlich auch zugelassen wurde, weil es deutlich weniger Hand-Fuß-Syndrom macht als Sunitinib. Damals wurde die Rate vom Hand-Fuß-Syndrom halbiert; das erleben wir auch so, das heißt bei Patienten mit Hand-Fuß-Syndrom sehen wir schon, dass das sehr belastend ist und würden potenziell dann auch eine Alternative einsetzen; schon wegen der hohen Belastung der Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Deshalb haben wir Pazopanib ja auch noch als zVT dazu genommen; wir haben es ja ergänzt. Das ist ja im Verfahren geschehen. – Herr Lenzen bitte.

**Herr Lenzen:** Hat sich durch die Frage von Herrn Müller schon erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal, wenn Sie es wünschen, die Gelegenheit geben, zusammenfassend Stellung zu nehmen. Wer macht das? – Herr Professor Ehlers. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dr. Ehlers (EUSA):** Vielen herzlichen Dank für die wichtigen Fragen, die wir gerne aufgenommen haben. Ich denke, dass wir abschließend, auch im Namen des Teams hier, die Bedeutung von Tivozanib für die Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom hervorheben konnten. Gerade auch durch die Äußerungen jetzt der Fachgesellschaften zum Fuß-Hand-Syndrom und zur Therapierbarkeit der Hypertonie wurde unseren Ausführungen ja Rechnung getragen. Wir haben – das wurde von Herrn Schwenke deutlich gemacht – die bestverfügbare Evidenz herangezogen, um den Mehrwert im therapeutischen Setting bei Nierenzellkarzinom für Tivozanib deutlich zu machen, und zwar im Hinblick auf die Wirksamkeit – dazu haben wir ausgeführt – im Hinblick auf die UEs hier Hand-Fuß-Syndrom. Da würde ich gerne von den Patienten kam kein Thema dazu – – Hand-Fuß-Syndrom ist ein ganz erhebliche Belastung für den Patienten und eben auch nicht so leicht therapierbar wie vielleicht eine Hypertonie. Insofern sehen wir da einen großen Vorteil in der Reduktion und dann im Hinblick auf die Lebensqualität für den Patienten. Insofern vertreten wir die Auffassung, dass für Tivozanib ein therapeutischer Zusatznutzen gegeben ist. Ich möchte das nicht wiederholen. Herr Dr. Heßler hat ausgeführt, was wir hier beanspruchen würden, und damit möchten wir uns bei Ihnen ganz herzlich bedanken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ehlers. – Wir danken auch für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das jetzt selbstverständlich zu werten und zu gewichten haben, was heute hier diskutiert worden ist und auch in unsere Entscheidungsfindung einbeziehen. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen dann gerade noch eine kurze Nachbesprechung und dann würden wir um 11 Uhr die nächste Anhörung machen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr