

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Axitinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Februar 2013  
von 11.39 Uhr bis 12.41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Leverkus  
Herr Dr. Eichhorn  
Herr Dr. Kalanovic  
Frau Dr. Müller

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

Herr Dr. Strauss  
Frau Rott

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Mair  
Herr Westermayer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dabisch (nicht anwesend)  
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.39 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, darf ich Sie bitten, Platz zu nehmen? Zunächst einmal Entschuldigung für meine angegriffene Stimme. Es ist keine Nachwirkung vom Karneval, sondern die Folge eines grippalen Infektes, der mir voll auf die Stimme geschlagen ist. Ich werde deshalb versuchen, mich einigermaßen zurückzuhalten.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung. Wir haben es mit dem Wirkstoff Axitinib zu tun. Zugrunde liegt eine Dossierbewertung des IQWiG vom 21. Dezember 2012, eine Dossierbewertung, die ein differenziertes Ergebnis in Vorschlag bringt. Zum einen sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Zytokin-Population versus die zweckmäßige Vergleichstherapie. Auf der anderen Seite sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an bei der Sunitinib-Population versus die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind acht Stellungnahmen abgegeben worden: von Pfizer Deutschland, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, von Das Lebenshaus e. V., einer Patientenorganisation im Bereich Nierenkrebs, von Bayer Vital, von medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von GlaxoSmithKline, von der interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben heute im Rahmen der Anhörung als Gäste Herrn Leverkus, Herrn Eichhorn, Herrn Kalanovic und Frau Müller von Pfizer, Herrn Strauss und Frau Rott von Bayer Vital, Herrn Mair und Herrn Westermayer von GlaxoSmithKline, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO und Herrn Dintsios vom vfa; Frau Dabisch vom vfa hat sich krankgemeldet.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir wollen nicht, dass in der heutigen mündlichen Erörterung die ganzen schriftlichen Stellungnahmen vorgelesen werden. Sie können voraussetzen, dass die Mitglieder des Unterausschusses diese Stellungnahmen einschließlich der zugrundeliegenden Dossierbewertung des IQWiG gelesen haben. Heute kommt es uns darauf an, wesentliche Punkte, die aus Ihrer Sicht streitig und problematisch sind, noch einmal zu erörtern und vielleicht auch den einen oder anderen Aspekt, der sich seit Abgabe der schriftlichen Stellungnahmen möglicherweise noch ergeben hat, noch in die Diskussion einzubringen.

Es wird ein Wortprotokoll über diese mündliche Anhörung geführt. Ich möchte Sie deshalb bitten, bevor Sie das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen zu nennen, damit die Stenografen das entsprechend fixieren können.

Ich frage jetzt in Richtung der pharmazeutischen Unternehmer und des vfa: Wer möchte mit einer kurzen Stellungnahme aus seiner Sicht beginnen? – Herr Eichhorn, bitte schön.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Sehr geehrter Herr Hecken! Mein sehr geehrten Damen und Herren! Zu unserem Eingangsstatement: Das fortgeschrittene bzw. metastasierte Nierenzellkarzinom hat trotz des medizinischen Fortschritts der vergangenen Jahre leider immer noch eine sehr schlechte Prognose mit einer Überlebensrate, die immer noch meist unter 10 Prozent liegt.

Insbesondere seit Einführung zielgerichteter Therapien bei metastasierten Nierenzellkarzinomen – dies sind vor allem sogenannte VEGF-Inhibitoren bzw. mTOR-Inhibitoren – hat sich das Gesamtüberleben der Patienten mit dieser Erkrankung in den letzten Jahren deutlich verlängert. Die bisherigen Fortschritte konnten überwiegend durch Einsatz neuer Arzneimittel in der ersten Therapielinie erzielt werden. Durch die Entwicklung von neuen Arzneimitteln in der zweiten Therapielinie, zum Beispiel

Axitinib, um das es in der heutigen Anhörung geht, eröffnen sich neue evidenzbasierte sequenzielle Therapieoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom, um den Verlauf für betroffene Patienten weiter zu verbessern.

Wir sind der festen Überzeugung – dies wurde umfassend begründet –, dass Axitinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gegenüber bisherigen Therapiestandards wie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Sorafenib und Everolimus einen patientenrelevanten Zusatznutzen hat. Wir haben uns gefreut, dass das IQWiG unsere Einschätzung hinsichtlich der Subpopulation der mit einem Zytokin vortherapierten Patienten teilt und auf der Basis eines besseren Nebenwirkungsprofils von Axitinib vs. zweckmäßiger Vergleichstherapie Sorafenib in dieser Subpopulation einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Das IQWiG hat bei der Bewertung der Verträglichkeit unter anderem die von uns vorgeschlagenen Time-to-Event-Analysen akzeptiert, die den Vorteil der besseren Verträglichkeit von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib untermauern. In unserer Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung haben wir die vom IQWiG geforderten Daten zu schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen vorgelegt, die den Zusatznutzen von Axitinib in der Bewertungskategorie „Verträglichkeit“ weiter stärken.

Wir sind darüber hinaus überzeugt, dass neben der besseren Verträglichkeit von Axitinib insbesondere ein Zusatznutzen hinsichtlich einer überlegenen Symptomkontrolle sowohl in der mit Zytokin als auch in der mit Sunitinib vortherapierten Patientengruppe besteht. In diesem Zusammenhang möchte Pfizer besonders hervorheben, dass wir das progressionsfreie Überleben, das heißt die Zeit, in der Tumor oder Metastasen nicht fortschreiten, im Gegensatz zum IQWiG als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie „Morbidity“ ansehen. Es sei hier explizit noch einmal hervorgehoben, dass PFS der primäre Studienendpunkt der Zulassungsstudie Axitinib vs. Sorafenib war. PFS war im Übrigen auch der primäre Endpunkt für die Zulassungsstudien beider zweckmäßigen Vergleichstherapien, nämlich für Everolimus und auch für Sorafenib.

In unserer Stellungnahme haben wir erneut dargelegt, warum PFS bzw. eine PFS-Verlängerung bei Nierenzellkarzinom ein geeigneter Endpunkt für einen unmittelbaren Nachweis eines Patientennutzens ist. Zum einen ergibt sich dies aus der unmittelbaren Patientenrelevanz des Endpunktes, zum Beispiel hinsichtlich der Verzögerung einer Symptomatik oder der Vermeidung von Komplikationen. Ich möchte in diesem Zusammenhang die Wirbelkörpermetastase als Beispiel nennen. Es ist wichtig, dass röntgenologisch festgestellt wird, wann ein Progress besteht, und man kann dem Patienten schlichtweg nicht zumuten, zu warten, bis es zu Komplikationen, zum Beispiel Schmerzen oder schlimmstenfalls einer Wirbelkörperfraktur, kommt. Aus diesem Beispiel, aber auch aus unseren Erläuterungen lässt sich ableiten, dass PFS nicht nur eine unstrittige klinische Relevanz hat, sondern auch einen entsprechenden Patientennutzen abbildet.

Diesen unmittelbaren Patientennutzen einer Verlängerung des PFS per se erkennt die europäische Zulassungsbehörde EMA in ihrer am 13. Dezember 2012 veröffentlichten *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man* unmittelbar an. Dort heißt es: PFS or DFS

are in most cases as such considered relevant measures of patients benefit, but the magnitude of the treatment effect should be sufficiently large to outbalance toxicity and tolerability problems.

Genau das geschah für Axitinib im entsprechenden European Public Assessment Report. Wie eben dargelegt, halten wir PFS auch bei der mit Sunitinib vortherapierten Subpopulation für den führenden patientenrelevanten Morbiditätsparameter. Bei der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus für die mit Sunitinib vortherapierten Patienten hat Pfizer bei gegebener Datenlage bestmögliche verfügbare Evidenz zur Anwendung gebracht.

An diesem Punkt habe ich kurz ein, um noch einmal zu illustrieren: Es gibt bei gegebener zweckmäßiger Vergleichstherapie keine unmittelbar randomisierten Studien. Über einen Brückenkomparator war auch kein indirekter adjustierter Vergleich möglich, sodass in dieser Situation das statistische Verfahren Simulated Treatment Comparison, abgekürzt STC, angezeigt war und deshalb auch zur Anwendung gebracht wurde. STC ist ein wissenschaftlich akzeptiertes und Peer-reviewed publiziertes Verfahren. Bei gegebener Datenlage lieferte die STC für die Sunitinib-vortherapierte Population einen signifikanten Vorteil von Axitinib gegenüber Everolimus bezüglich progressionsfreiem Überleben PFS und sogar hinsichtlich Gesamtüberleben. Das Verfahren STC stellt somit die bestmöglich verfügbare Evidenz, vergleichbar mit Evidenzstufe IIb, für klinische Studien dar, weshalb wir den G-BA bitten, die Ergebnisse gemäß Verfahrensordnung bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Wir sind überzeugt, dass Sunitinib-vortherapierte Patienten ebenso von Axitinib versus die Vergleichstherapie hinsichtlich eines nachgewiesenen Zusatznutzens profitieren.

Wir hoffen, dass wir die offenen Fragen des IQWiG durch die Stellungnahme klären konnten, freuen uns auf alle offenen Fragen hier im Rahmen der Anhörung und hoffen, dass wir sie zu Ihrer Zufriedenheit beantworten können. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Eichhorn. – Gibt es Fragen von den Bänken? – Bitte schön, Herr LangHeinrich.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Ich habe eine Frage, die zunächst mit dem ganzen Punkt nur indirekt etwas zu tun hat. Das Präparat war ja ursprünglich ein Orphan Drug. Warum ist die Orphan-Drug-Zulassung zurückgegeben worden?

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Die Orphan-Drug-Designation ist zurückgezogen worden, weil das Unternehmen festgestellt hat – eigentlich etwas sehr Positives –, dass sich bei zwar gleichbleibender Inzidenz, aber gleichzeitiger Verlängerung des Gesamtüberlebens die Prävalenz in dieser Patientenpopulation so verändert hat, dass das Kriterium für eine seltene Erkrankung nicht mehr gegeben war. Das ist also insgesamt positiv für Patienten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Also, Sie sind konkret über die 5 von 10.000 gekommen.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Genau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** PFS treibt uns ja in jeder onkologischen Bewertung um. Sie hatten nun aus den neuen EMA-Guidelines zitiert. Aber im Appendix 1 der EMA wird ja doch noch einmal sehr skeptisch auf PFS eingegangen, und es wird dargestellt, dass man immer entweder PFS oder OS alternativ als primären Endpunkt nehmen sollte, weil es ja doch so einfach nicht ist. Dann hatte Ihnen die FDA ja den Advice gegeben, Overall Survival als primären Endpunkt zu nehmen, was Sie ja leider nicht genommen haben. Und einen dritten Punkt hat ja gerade Ihre Studie – das hat mich eigentlich gerade sehr verwirrt – deutlich gemacht: Wir alle hoffen ja immer, dass PFS so objektiv ist; aber wenn ich im FDA-Review lese, dass zu 50 Prozent keine Übereinstimmung war zwischen dem Reading Center und dem behandelnden Arzt, dann erschrickt mich das doch zutiefst. Insofern frage ich mich, ob wir damit dann wirklich einen so guten Surrogat haben.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland):** Mein Name ist Kalanovic, ich bin Medical Direktor bei Pfizer Oncology. – Sie sprechen ein wichtiges Thema an. Wir beziehen unsere Aussage ganz konkret

auf das Nierenzellkarzinom. Beim Nierenzellkarzinom ist PFS ein etabliertes Effektivitätsmaß. Das hat gute Gründe. Wie Herr Eichhorn eingangs gesagt hat, wurden auch alle Substanzen bisher auf Basis von PFS zugelassen. In dem konkreten Fall haben wir drei Argumente angeführt:

Das eine ist, dass wir beim Nierenzellkarzinom und in der Studie ganz konkrete Hinweise darauf haben, dass die Patienten von der Progressionsfreiheit profitieren.

Das zweite ist: Während das IQWiG in seiner Begründung sagt, dass es sich nur um ein bildgebendes Verfahren handelt bzw. dass wir hier hätten operationalisieren müssen, sind wir der Meinung, dass man beim Nierenzellkarzinom die klinische Relevanz der Bildgebung von der Patientenrelevanz nicht trennen kann. Wir haben ein Progress – den sehen wir in der Bildgebung –, und es ist nicht die Frage, ob das dem Patienten schadet, sondern die Frage ist nur, ob es ihm früher oder später schadet. Ein Tumorwachstum beim Nierenzellkarzinom ist etwas Schlechtes für den Patienten.

Und schließlich das Beispiel Wirbelsäulenmetastasen, das Herr Eichhorn schon angedeutet hat: Eine Metastase im Wirbelkörper verursacht zunächst keine Symptome, sondern ist einfach da. Wenn sie dann Symptome verursacht, ist es zu spät; dann hat der Patient einen Querschnitt. Das heißt also, diese Forderung, dass man die Bildgebung mit Symptomen des Patienten korrelieren soll, ist in vielen Fällen schwierig.

Und jetzt zu Ihrer Frage: PFS ist ein etabliertes Effektmaß für die Tumorprogression. Sie haben völlig recht, dass eine standardisierte, anonyme Bewertung – eine unabhängige Bewertung bedeutet ja, der Bewerter kennt den Patienten nicht, und das ist ja Absicht – abweichen kann von dem, was der Arzt, der den Patienten kennt, in der Klinik macht, indem er die gleichen Röntgenbilder anders interpretiert. Das Wichtige in unserer Studie ist aber: Erstens. Das, was gemacht wurde, entspricht höchstem internationalen Standard; das heißt, es wurde verblindet gemacht und nach RECIST. Zweitens. Die Bewertungen, die sich zwar in absoluten Zahlen leicht unterscheiden, gehen alle in die gleiche Richtung. Das hat auch die EMA sehr genau analysiert. Sie sind für alle Analysen robust und gehen in die gleiche Richtung. Von der Effektstärke ist das ja das Entscheidende.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte kurz zu zwei Punkten etwas sagen. Sie haben zunächst den simulierten Vergleich angesprochen, die STC-Analyse. Dazu haben Sie dankenswerterweise in Ihrer Stellungnahme noch einmal weitere Informationen geliefert. Das ist ja ein ausgesprochen neues Verfahren. Wir haben uns diese weiteren Informationen auch angeschaut, kommen aber nach wie vor zu dem Schluss, dass dieses Verfahren ein nicht adjustierter indirekter Vergleich ist, und sehen deshalb nach wie vor die Aussagekraft dieses Verfahrens als sehr beschränkt an.

Sie beschreiben, dass Sie innerhalb dieser Analyse für gewisse Prädiktoren, die Sie aus den Daten ableiten, adjustieren. Aus unserer Sicht heilt das das Problem aber nicht, weil es eben nur eine Auswahl bestimmter Prädiktoren ist und Sie nicht sicherstellen können, dass Sie da tatsächlich alle relevanten Faktoren erfassen.

Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme in Ergänzung zum Dossier ein Konfidenzintervall für den Effekt nachgeliefert, den Sie aus diesem Verfahren ableiten, schreiben da aber selbst, dass nur ein Teil der Unsicherheit in dieses Konfidenzintervall eingeht, sodass das Konfidenzintervall insgesamt wahrscheinlich zu liberal ist. Auch das halten wir nach wie vor für eine Einschränkung dieses Verfahrens.

Sie haben gesagt, dass Sie diesen Vergleich auf der Stufe IIb in der Evidenzhierarchie sehen. Das wäre eine prospektiv vergleichende Kohortenstudie. Dort würden wir das nicht einschätzen. Also zum

einen ist es nicht prospektiv geplant, und zum anderen sind es keine zeitlich parallelen Gruppen. Wir würden also dieses Verfahren nach wie vor für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich halten.

Progression-free Survival stellt in der Tat ein großes Problem dar. Wir haben, wie Frau Grell schon ganz richtig gesagt hat, dieses Problem ja in jeder einzelnen Bewertung von Onkologika hier und diskutieren immer wieder, wie wir tatsächlich den Nutzen dieser Präparate beschreiben können. Sie haben eben ausgeführt, dass Sie PFS stellvertretend für Symptome und Lebensqualität einsetzen möchten – Sie schütteln mit dem Kopf – oder dass Sie es für ein Maß für Symptome und Lebensqualität halten – Sie nicken.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Einer nickt, einer schüttelt mit dem Kopf.

**Frau Dr. Wieseler:** Okay, einer nickt, einer schüttelt mit dem Kopf. Dann müssen Sie das vielleicht gleich selbst noch einmal ausführen. – Nun haben Sie ja Symptome und Lebensqualität direkt in der Studie gemessen. Ich halte es eigentlich für den besseren Weg, dass Sie das, was Sie abbilden möchten, auch direkt messen. Sicherlich ist ein Vorteil Ihrer Studie, dass Sie eben nicht nur das progressionsfreie Überleben messen, sondern auch Symptome und Lebensqualität. In diesen Aspekten sehen wir keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das ist sicherlich teilweise auch mit der ganzen Problematik der Auswertung und dem Cross-over verbunden. Vielleicht sollte man sich dem eher so nähern, dass man über geeignete Auswertungsstrategien nachdenkt, anstatt auf einen Parameter zurückzugreifen, der gegebenenfalls nicht unmittelbar geeignet ist.

Vielleicht noch einmal zur Klarstellung: Wir stellen den Sinn, einen Progress auch mit bildgebendem Verfahren zu messen, für die Therapiesteuerung nicht infrage. Wir stellen nur infrage, ob dieses Verfahren geeignet ist, einen patientenrelevanten Effekt der Behandlung zu zeigen. Und da gibt es, wie gesagt, ja die Möglichkeit, Symptome und Lebensqualität direkt zu messen.

Die weitere Frage ist natürlich nach wie vor: Wäre das ein Surrogat für Overall Survival? Sie haben ja selbst ausgeführt, dass es sich hier um eine Erkrankung handelt, die immer noch sehr schnell zum Tod führt, das heißt, Overall Survival ist nach wie vor ein ganz relevanter Parameter. Sie sehen in Ihrem Overall Survival keinen Effekt, gegebenenfalls auch beeinflusst durch das Cross-over und die entsprechenden Auswertestrategien, sodass es aus meiner Sicht nach wie vor wünschenswert wäre, eine formal geeignete Validierung des PFS als Surrogat für Overall Survival durchzuführen.

Wir sehen immer wieder in den Dossiers zu Onkologika, dass ein wahnsinnig hoher Aufwand betrieben wird, zu argumentieren, warum PFS an sich geeignet ist. Ich würde es nach wie vor für ausgesprochen relevant insbesondere auch für die Patienten halten, wenn Sie versuchen, dies formal zu validieren. Die Verfahren dazu sind ja beschrieben. Sie haben die Daten dazu. Wir haben jetzt beim Nierenzellkarzinom – das haben Sie ja bereits beschrieben – eine ganze Reihe von Therapien, die auch in der Zweitlinie zur Verfügung stehen. Wenn die Hersteller sich zusammenschließen und mit den Daten, die nur sie haben – niemand anderes kann das machen –, tatsächlich eine formale Validierung durchführen würden, dann hätten wir eine sehr wichtige Information für die Interpretation dieser Daten. Ich würde Sie einfach auffordern, das im Interesse der Patienten tatsächlich einmal anzugehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Herr Leverkus hatte sich gemeldet. Danach haben wir Frau Müller und Frau Teupen. – Herr Leverkus, bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):** Ich möchte gerne zu den Aussagen von Frau Wieseler Stellung nehmen, einmal zu STC, dann zur Validierung und zu PFS aus methodischer Sicht.

Punkt eins. Frau Wieseler, Sie haben völlig recht: STC ist ein nicht adjustierter indirekter Vergleich; er ist in diese Klasse einzustufen. Von daher hat sicherlich ein adjustierter indirekter Vergleich einen höheren Stellenwert. Aber nichtsdestotrotz unterscheidet sich STC von dem klassischen nicht adjustierten indirekten Vergleich, indem nämlich prognostische Faktoren, die bei einem klassischen oder einem „naiven“ nicht adjustierten indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden, hier, sofern bekannt, berücksichtigt werden, sodass wir eine ähnliche Situation wie bei Kohortenstudien haben. Man geht halt so vor, dass man bei einer Studie, wo Patientendaten vorliegen, versucht, prognostische Faktoren zu identifizieren. Das haben wir gemacht. Dabei kam heraus, dass MSKCC und Alter eine Rolle spielen. Dann versucht man diese Informationen in einer zweiten Studie, wo leider keine individuellen Patientendaten vorliegen, in die Gleichung einzusetzen, sodass diese Faktoren adjustiert sind. Das ist nichts anderes als Koanalyse auf Kovarianz, was ein legitimes bzw. altbekanntes statistisches Verfahren ist, wie es in den Standardlehrbüchern zu finden ist. Das Verfahren selbst wurde ja von jemandem entwickelt, der ja bei Ihnen im Hause gut bekannt ist, dem Herrn Caro. Er war bei Ihnen Projektleiter für die Kosten-Nutzen-Bewertung. Von daher kann man die wissenschaftliche Bedeutung des Verfahrens sicherlich auch nicht absprechen.

Punkt zwei. Es ist sicher so, die Konfidenzintervalle sind liberal. Das haben wir auch gesagt. Aber die Effekte sind so deutlich, dass wir denken, dass sie auch dann, wenn die Konfidenzintervalle ein bisschen konservativer wären, gegeben wären.

Wir sind uns darin einig, dass wir keine Head-to-Head-Studien haben. Wir waren uns auch darin einig, dass der adjustierte indirekte Vergleich, den wir mit viel Aufwand versucht haben vorzulegen, in der Situation nicht valide ist, weil die Studienlage so unterschiedlich ist. Von daher haben wir keine andere Möglichkeit gesehen, eine Aussage zu dieser Subpopulation mit diesem Komparator, der uns vorgegeben worden ist, vorzunehmen. Wir haben die bestverfügbare Evidenz generiert und sind im Prinzip mit dem Verfahren noch über die klassischen Verfahren hinausgegangen.

Nach Fertigstellung unserer Stellungnahme ist uns noch eine Studie aus unserem Haus zur Kenntnis gelangt, die im Prinzip auch die gleiche Klasse von Medikamenten vergleicht. Sie kommt eigentlich zu dem gleichen Schluss, den wir in der STC sehen. Vielleicht kann Herr Kalanovic dazu noch etwas sagen.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland):** Ich möchte kurz auf den anderen Punkt von Frau Wieseler eingehen, weil ich gerade etwas sehr Positives gehört habe, nämlich dass das IQWiG anerkennt, dass der Progress mittels Bildgebung beurteilt werden sollte

(Frau Dr. Wieseler schüttelt den Kopf)

– Sie schütteln den Kopf; okay, ich versuche es anders –, dass die Bildgebung bei Tumorpatienten, bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen ein sinnvolles Verfahren ist. – Ja?

**Frau Dr. Wieseler:** In der Therapiesteuerung.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland):** Gut, in der Therapiesteuerung. – Wenn wir uns dann noch einig sind, dass Tumorprogress an sich schlecht für den Patienten ist, haben wir schon einmal die Patientenrelevanz; ich würde sonst die Ärzte in der Runde bitten, dazu Stellung zu nehmen. Wenn ein Tumor wächst, zumindest ist es beim Nierenzellkarzinom so – nur 10 Prozent überleben, wie Herr Eichhorn sagte, die fünf Jahre; und da ist man froh – – In der Therapie, von der wir gerade reden, sprechen wir von Patienten, die nur noch ein Jahr zu leben haben. Da schaut man, dass man macht, was man kann. Und die Therapiesteuerung erfolgt mittels Bildgebung.

Jetzt ist die gute Nachricht, dass in dieser Studie die etablierte und beststandardisierte Methode verwendet wurde, um Tumorprogress zu messen. Sie bekommen international nichts Besseres. Darauf hat man sich mühsam geeinigt, dass das die beste Methode ist. Natürlich kann jeder sagen: „Ich messe auch einmal etwas anderes“, und es gibt wie immer in der Wissenschaft verschiedene Strömungen. Aber das ist die standardisierte, verblindet, robust gemessen in allen Subgruppen, die bestverwendbare Methode.

Deswegen wundert mich das zu den Symptomen und der Quality of Life Gesagte. Dabei hat meine Kollegin vorhin den Kopf geschüttelt. Das haben wir nämlich auch in der Studie nachgewiesen. Die Lebensqualität fällt in dieser Studie am Ende im Progress ab; das haben wir gemessen. Das ist auch ein Hinweis darauf, dass PFS kein virtueller Wert ist.

Sie haben dann gesagt, wir verwendeten viel Mühe, zu beschreiben, warum PFS per se patientenrelevant ist. Das stimmt. Wir haben sehr viel Mühe darauf verwendet. Wir haben mit vielen Patienten gesprochen. Im Gegensatz dazu fand ich, war die Mühe, die ich jetzt in dem Report gesehen habe, unsere Argumente zu widerlegen, recht gering. Sie haben da auf den Surrogatpunkt hingewiesen. Das ist aber etwas anderes. Surrogat ist Surrogat, ein direkter patientenrelevanter Endpunkt ist das andere. Und PFS ist beides. Bloß die Hinweise, insbesondere nach den Kriterien des IQWiG, dass PFS als ein Surrogat für OS ausreichend validiert ist, gibt es nur indirekt.

In Ländern wie Schweden wird jeder Krebspatient sehr genau erfasst. Ich weiß nicht genau, wie das abläuft, aber die Daten gibt es für verschiedene Tumorerkrankungen. Für das Nierenzellkarzinom gibt es eine sehr schöne Publikation. Dort können Sie alle Patienten, die nach 2006 behandelt wurden, sehen; 2006 war das Jahr, in dem Sutent® in Schweden eingeführt wurde. Es geht um 3.800 Patienten. Das Überleben ist gemäß einer Analyse, die diese Therapieära ab 2006 mit der Therapieära davor vergleicht, um 80 Prozent gestiegen. Das heißt – die meisten RCC-Experten stimmen da zu –: Das Leben verlängert sich mit diesen neuen Therapien. In der Studie selber, in der standardisierten Erfassung, müssen wir auf PFS zurückgreifen, und wir sehen PFS aus den geschilderten Gründen als direkten patientenrelevanten Endpunkt an.

**Herr Ecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank.– Frau Müller, dann Frau Teupen.

**Frau Dr. Müller:** Ein paar Dinge, die ich eben fragen wollte, wurden schon adressiert, nämlich warum Sie keinen adjustierten Vergleich vorgelegt haben und wie Sie auf diese Parameter gekommen sind, die Sie dann entsprechend berücksichtigt haben. Ich denke, das habe ich jetzt richtig verstanden. Ich bin keine Methodikerin, insofern sage ich es mit einfacheren Worten: Sie hatten einfach nicht die Daten, um einen adjustierten Vergleich aus beiden Studien zu machen, und haben sozusagen in einer Studie die entsprechenden Prädiktoren identifiziert und haben die dann auch in der zweiten Studie. Der Grund ist einfach, dass die Daten nicht da waren. Das ist Ihre Begründung. Ist das so richtig zusammengefasst?

**Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):** Ja, exakt. So ist es. Wir haben alles versucht, aber es gab diese – –

**Frau Dr. Müller:** Das war die erste Frage, ob ich das richtig verstanden habe. – Die zweite Frage zielt auf das Thema Gesamtüberleben; über PFS wurde ja nun schon ausführlich diskutiert. Ich wollte einfach noch kurz einwerfen, dass es sich hier, wie Sie ja auch schon mehrfach gesagt haben, um eine Erkrankung mit zwar inzwischen etwas verbesserter Überlebenszeit, aber doch einer sehr kurzen Lebenserwartung handelt. Wir haben ja bei onkologischen Erkrankungen, die erfreulicherweise eine längere Lebenserwartung haben, oft ein Problem, wenn wir neue Wirkstoffe ansehen und wirklich nur

auf Overall Survival gucken, zum Beispiel beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom. Dann müssen wir eigentlich 20 Jahre warten, bis wir seriös etwas dazu sagen können. Das ist sehr lange. Hier haben wir leider für die Patienten den Fall, dass wir beim Gesamtüberleben eigentlich relativ schnell etwas sehen sollten, einfach weil die Lebenserwartung nicht so hoch ist. Die EMA sieht – dies hat sie angemerkt – bezüglich des Gesamtüberlebens einen positiven Trend, aber nur in der Subgruppe, die mit Zytokin vorbehandelt wurde, nicht in der Sunitinib-Vortherapiegruppe. Das sind ja die beiden, für die Sie die Zulassung bekommen haben. Wie gesagt, ein Trend ist ja relativ wenig.

Nun komme ich zur Frage. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ja ausgeführt, warum Sie denken, dass man bei den Ergebnissen zum Gesamtüberleben – die Studien sind ja noch nicht abgeschlossen – bisher keinen signifikanten Vorteil sieht. Das wurde auf die Behandlungsstrategien nach Progress, wenn ich das richtig verstanden habe, zurückgeführt, dass sozusagen wegen der variablen Behandlungsstrategien nach Tumorprogress das Ergebnis nicht so deutlich sei. Uns interessiert ja, welchen Vorteil die Patienten eigentlich in der konkreten Situation, in der klinischen Behandlungsrealität haben. Dazu gehört auch, dass man bei Progress variable Therapiestrategien verfolgt. Meine Frage ist: Können Sie dazu noch ein bisschen ausführen? Würden Sie sozusagen eine künstliche Situation vorziehen, oder wie sehen Sie das? Eigentlich wollen wir wissen: Hat es in der konkreten Therapiesituation, so wie sie bei dem Tumor üblich ist, für den Patienten einen Vorteil? Das konnte ja bisher so nicht gezeigt werden, jedenfalls nicht bezüglich des Gesamtüberlebens.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland):** Zunächst einmal: Die EMA vergleicht Axitinib mit Sorafenib. Wir haben in dieser Studie erstmals in der Zweitlinie einen aktiven Komparator genommen, also eine moderne Therapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war die Basis dafür. In der RECORD-1-Studie wurde gegenüber Placebo getestet. Das heißt, was das Gesamtüberleben angeht, reden wir nicht über keine Verlängerung gegenüber nichts, sondern gegenüber der damals bestmöglichen und in den Leitlinien empfohlenen Therapie. Wenn Sie die absoluten Zahlen anschauen, sehen sie, dass da absolut ein Gewinn für die Patienten besteht. Sie sind in der Erstlinie mit der sehr wirksamen Substanz austherapiert. Das ist ihre Situation. Die AXIS-Studie war die erste, in der gegen den aktiven Komparator in Zweitlinie verglichen wurde, wo es keine weiteren Optionen gibt. Diese Patienten leben über ein Jahr, sind über fünf Monate progressionsfrei. Sie haben erwähnt, dass man es immer pro Tumorerkrankung betrachten muss. Es gibt Tumorerkrankungen, da freuen wir uns über drei Wochen, es gibt Tumorerkrankungen, da wollen wir mehrere Jahre sehen. Für das Nierenzellkarzinom ist dies also ein absoluter Fortschritt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Teupen, Herr Leverkus, Herr Professor Wörmann.

**Frau Teupen:** Ich bin nicht sicher, ob ich das ganz verstanden habe: Sie haben in der Studie die Lebensqualität als Konstruktion mit dem EQ-5D erhoben, haben dazu noch diese neun Fragen zum Symptom-Score hinzugefügt und setzen das quasi gleich mit der Lebensqualität. Sie haben dann in dem Modul auch gar nicht die Daten des EQ-5D dargestellt. Ich lese jetzt auch im Modul noch einmal, dass auch die Symptomdaten nicht verblindet erhoben wurden. Ist das richtig? Können Sie das kurz ausführen?

**Frau Dr. Müller (Pfizer Deutschland):** In der AXIS-Studie wurde – das stimmt natürlich – auf den EQ-5D und EQ-VAS zurückgegriffen, aber wir haben uns natürlich auch noch die nierenzellkarzinom-spezifische Lebensqualität angesehen, das heißt speziell den FKSI-15. Dieser wurde vom IQWiG als Lebensqualitätsparameter operationalisiert. Ein Teilbereich vom FKSI-15 mit neun Items ist der FKSI-

DRS, also mit den Disease Related Symptoms. Auch dieser wurde vom IQWiG als patientenrelevanter Morbiditätsparameter operationalisiert.

Wir haben uns natürlich angesehen, ob es zwischen den beiden Behandlungsgruppen einen Unterschied bei diesen Lebensqualitätsparametern gibt. Wir konnten einmal zeigen – das sagte Herr Dr. Kalanovic bereits –, dass im Prinzip die Lebensqualität gemessen mit FKSI-15 und FKSI-DRS bis zum Progress gleich war und es dann einen Abfall im Progress gab. Des Weiteren wurde von uns die Zeit bis zur Verschlechterung, Time-to-Deterioration, dargestellt. Wenn wir uns jetzt die Subgruppen ansehen, die auch vom IQWiG betrachtet wurden, sehen wir: Nach Zytokin gibt es einen Vorteil für Axitinib, auch wenn er statistisch nicht signifikant war. Der EQ-5D ist ein allgemeiner Lebensqualitätsfragebogen, also nicht spezifisch für das Nierenzellkarzinom, und im Prinzip gehen die Ergebnisse hier in die gleiche Richtung. Aber, wie gesagt, speziell für das Nierenzellkarzinom muss man noch einmal sagen: FKSI-15 bzw. FKSI-DRS zeigt einen Vorteil für Axitinib.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Müller. – Frau Teupen, reicht das als Antwort? – Dann haben wir Herrn Leverkus und Herrn Wörmann. Bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):** Ich möchte noch einmal kurz auf die methodischen Aspekte zu PFS und zur Validierung eingehen. Ich gebe Frau Grell und Frau Wieseler vollkommen recht, dass die Auswahl der Endpunkte in onkologischen Studien nicht einfach ist. Zu entscheiden, ob man PFS nimmt oder nicht, ist wirklich nicht einfach. Aber wir hatten ja auch einen Artikel von zwei FDA-Statistikern beigelegt, die auf die ganzen Probleme der Endpunktwahl eingehen. Sie nennen die Probleme, die es dabei gibt, aber kommen letztendlich zu dem Schluss, dass PFS bei RCC ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Das ist auch, denke ich, unser Appell. Auch die Zulassungsbehörden sehen die Frage des Endpunkts durchaus kritisch, aber dort findet schon eine Abwägung statt, was wirklich der patientenrelevante Endpunkt ist und ob man etwas vorhersehen kann. Dort kommt man nach dieser Abwägung zu dem Schluss, dass PFS ein patientenrelevanter Endpunkt ist, der auch eine gewisse Vorhersagequalität hat.

Zur Validierung möchte ich noch etwas zum IQWiG-Report *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie* sagen. Der IQWiG-Rapid-Report fasst sicherlich den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet zusammen. Ein Autor, auf den sich das IQWiG beruft, ist Marc Buyse. Das ist ein Biostatistiker, der auch viele Verfahren entwickelt hat. Wir haben der Stellungnahme auch einen entsprechenden Aufsatz beigelegt. Er kommt zu dem Schluss, dass man zur Beurteilung der Validität von Surrogatendpunkten nicht nur statistische Verfahren anwenden sollte, sondern im Prinzip auch die biologische Plausibilität und die klinische Erfahrung mit hinzuziehen sollte. Auch in den ICH-Guidelines spielen diese Aspekte eine Rolle. Die Anwendung des strikten Validierungsverfahrens ist also in vielen Indikationen schwierig. Auch bei der Onkologie ist es sehr schwer möglich, das wirklich so zu validieren, wie es dort vorgeschlagen ist; und selbst die Autoren, die dieses Verfahren entwickelt haben, gehen diesen strikten Weg nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Leverkus. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich muss, glaube ich, am Anfang ganz kurz der Firma widersprechen. Sie haben das Krankheitsbild schon korrekt dargestellt, aber nicht ganz so, wie wir es heute sehen. Insgesamt haben wir beim Nierenzellkarzinom eine Erfolgsgeschichte, zumindest verglichen mit der Situation vor sechs, sieben Jahren. Wir haben die Statistiken, die Daten aus fünf neueren Studien aufgeführt. Das progressionsfreie Überleben beträgt heute nach einer Zweitlinientherapie im Durchschnitt 5 bis 6 Monate, aber die Gesamtüberlebenszeit zu Beginn der Zweitlinientherapie be-

trägt bis zu 20 Monate. Das heißt, die Patienten leben nach dem zweiten Progress im Durchschnitt noch 12 bis 14 Monate, und wir haben heute neun zugelassene Medikamente bei dieser Entität. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit ist ganz hoch – das sehen wir auch überall –, dass die Patienten nicht mit der Zweitlinientherapie fertig sind, sondern alles, was danach kommt, das Overall Survival beeinflussen kann. Ich glaube, dass das Nierenzellkarzinom inzwischen ein Beispiel ist – das Mammakarzinom wurde vorhin schon erwähnt –, wo das Betrachten von Overall Survival nicht mehr funktioniert, weil es in diesen 12 bis 14 Monaten, wo die Patienten in relativ gutem Zustand nach der jetzt in diesem Fall erprobten Axitinib-Therapie sind, extrem viele Variablen gibt.

Ich finde Folgendes etwas schräg – deswegen hatten wir uns hier ein bisschen vehement eingebracht –: Wenn man nur die Zusammenfassung zum Zusatznutzen liest, dann kommt „Beträchtlich“ als Votum dabei heraus. Das ist ja vielleicht schön für die Firma, aber im Prinzip ist es egal, ob es besser gewirkt hätte als die Vergleichsbehandlung oder nicht, weil progressionsfreies Überleben, die Progressionsrate, nicht einbezogen ist. Da besteht eine völlige Diskrepanz. Im Grunde machen Sie eine zweite Welt auf gegenüber dem, wie wir mit Patienten umgehen. Wir würden natürlich ein Präparat empfehlen, das weniger Nebenwirkungen hat. Aber wenn es obendrein noch doppelte Remissionsraten bewirkt und das progressionsfreie Überleben verlängert, dann ist das zumindest ein Argument, warum wir den Patienten dieses Präparat nahebringen würden. Das spricht eher für dieses Präparat als ein anderes Präparat. Ich könnte jetzt ganz böse sagen: Wenn Sie nur die Bewertung lesen würden, dann müssten Sie zu dem Schluss kommen, dass es ja egal ist, ob es schlechter gewesen ist als der Vergleichsarm. Es geht mir hier um diesen Dogmatismus, zu sagen, Overall Survival gehe nicht. Ich finde es gut, dass wir hier kritisch darüber diskutieren. Ich glaube, dass es einen Weg geben muss, auch solche Parameter einzubeziehen, damit auf die Dauer auch die Wirkung einer Substanz beurteilt wird und nicht nur die Nebenwirkungen beurteilt werden.

Das Zweite ist: Ich glaube, dass der Komparator, den Sie festgelegt haben, falsch ist. Ich denke, dass Everolimus der richtige Komparator ist, aber ich glaube inzwischen, dass Sorafenib absolut gleichwertig ist. Wir haben eine Umfrage bei uns gemacht. Das Ergebnis ist ein Patt. Die Hälfte der Kollegen meinte, dass Everolimus richtig gewesen wäre, und die andere Hälfte meinte, dass Sorafenib richtig gewesen wäre. Deswegen glaube ich, dass die Exklusion von Sorafenib, wie sie in der Studie mit dem Komparator erfolgte, falsch ist. Es gibt inzwischen eine zweite Studie vom letzten Herbst; sie wurde zumindest schon vorgestellt. Sie zeigt, dass die Leute sogar länger leben, wenn sie Sorafenib nach Sunitinib bekommen haben und nicht Everolimus, wie Sie es vorschlagen. Der Grund, warum Everolimus nicht perfekt ist, ist: Es ist für die Zweitlinie zugelassen worden, deswegen haben Sie es genommen, aber die Studie, in der es in der Zweitlinie getestet wurde, hat weniger als 100 Patienten in dieser Indikation getestet. Inzwischen gibt es auch Sorafenib-Daten aus Studien mit über 500 eingeschlossenen Patienten, die zeigen, dass es vernünftig ist. Deswegen glaube ich, dass man Sorafenib als Komparator hätte nehmen müssen, zumindest als zweiten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Zunächst habe ich eine Frage an Frau Müller. Sie haben eben gesagt, dass Sie in Ihrer Studie einen Vorteil bezüglich der Lebensqualität nachgewiesen haben. Das sehe ich in den Daten nicht. Vielleicht könnten Sie noch einmal ausführen, worauf sich diese Aussage bezieht.

**Frau Dr. Müller (Pfizer Deutschland):** Meine Aussage bezieht sich darauf, dass wir laut FSKI-DRS und FSKI-15 einen Erhalt der Lebensqualität bis zum Progress haben. Im Progress, also End-of-Therapy, sehen wir einen Abfall der Lebensqualität. Da nun einmal das PFS unter Axitinib im Vergleich zu Sorafenib länger ist, gibt es hier einen längeren Erhalt der Lebensqualität. Sie spielen si-

cherlich auf die Time-to-Deterioration an, und zwar im FSKI-DRS und FSKI-15. Dazu habe ich gesagt, dass sich beim Hazard Ratio ein leichter Vorteil für Axitinib zeigt, ich hatte aber ergänzt, dass es nicht statistisch signifikant ist.

**Frau Dr. Wieseler:** Okay, danke. – Herr Leverkus hat auf die Arbeiten von Herrn Buyse Bezug genommen. Das Papier, das Sie vorgelegt haben, interpretieren wir ein bisschen anders. Ich denke, Herr Buyse beschreibt ganz richtig die Schwierigkeiten, die diese Verfahren haben und die auch wir alle hier sehen. Er fordert aber trotzdem im Endeffekt dazu auf, formal zu validieren und dann einfach mit dieser Information zu arbeiten. Und das ist unser Problem: Wir haben diese Information nicht. Wir könnten die Daten ganz anders interpretieren, wenn wir wüssten, in welchem Ausmaß die Dinge korreliert sind; dazu bräuchten wir einfach Daten. Dann kann man andere Faktoren zusätzlich mit in die Gesamtinterpretation einbeziehen. Sich allein auf eine biologische Plausibilität zurückzuziehen, ist, glaube ich, nicht ausreichend.

Es gibt ja sogar eine Arbeit, die genau diesen Ansatz fährt; es hat mich ein bisschen gewundert, dass Sie diese nicht vorgelegt haben. Sie ist von der Deutschen Krebsgesellschaft. Delea versucht genau mit diesen Verfahren beim Nierenzellkarzinom das PFS zu validieren. Die Arbeit hat methodische Probleme, weil auch diese Autoren nicht die individuellen Patientendaten zur Verfügung haben; wie gesagt, die haben nur Sie. Die Arbeit wirft auch Fragen auf, weil zum Beispiel die Korrelation insbesondere bei VEGF-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapieprinzipien abfällt. Die Arbeit zeigt aber: Das Ganze ist eine relevante Fragestellung, ist grundsätzlich machbar, und wir sollten, um unsere Schwierigkeiten mit dieser Dateninterpretation ein bisschen zu beheben, diese Informationen auch zur Verfügung haben.

Vielleicht noch zu Herrn Wörmann: Es ist vollkommen richtig, wir haben diese Nutzensaussage ausschließlich auf die Nebenwirkungen bezogen, haben dann aber natürlich auch geschaut, ob es irgendeinen Hinweis darauf gibt, dass die Nutzenseite schlechter aussieht als bei Sorafenib; und das haben wir so nicht gesehen. Das wäre natürlich eine Voraussetzung, um aus Nebenwirkungen einen Zusatznutzen ableiten zu können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich würde vorschlagen, bevor Frau Grell und Frau Müller das Wort bekommen, jetzt Herrn Leverkus und Herrn Wörmann auf die Ausführungen von Frau Wieseler antworten zu lassen; denn ich habe erregte Zuckungen wahrgenommen, und die Möglichkeit zur Replik muss man ja geben.

**Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):** Danke schön. – Generell ist natürlich wünschenswert, dass mehr Validierungsstudien durchgeführt werden, aber, wie gesagt, wir diskutieren hier ja nicht über wissenschaftlichen Fortschritt – Herr Buyse zeigt im Prinzip anhand schöner wissenschaftlicher Entwicklungen auf, wohin es in den nächsten zehn Jahren geht –, sondern es geht hier ganz konkret um eine Entscheidung im Gesundheitssystem. Ich denke, dass es da schwierig ist, solche strikten Vorgaben zu machen. Das war Punkt eins.

Punkt zwei. Es ist so, dass diese Abwägungen – darüber denken Sie jetzt sicherlich auch nach –, ob PFS patientenrelevant ist, ob es im Prinzip ein Surrogat ist, schon bei den Zulassungsbehörden stattgefunden haben. Die setzen sich ja nicht hin und sagen: „Wir gucken jetzt nur nach der biologischen Plausibilität“, sondern die gehen im Prinzip auch davon aus, welche Daten vorhanden sind und wie das insgesamt zu werten ist. Ich würde im Prinzip einfach bitten, dass Sie nicht neu von vorne anfangen, sondern an die Diskussionen und Überlegungen, Prüfungen und Abwägungen, die schon bei den Zulassungsbehörden stattgefunden haben, anknüpfen.

Insbesondere hoffe ich, dass der Artikel von den zwei amerikanischen FDA-Kollegen, den Biostatistikern, Ihnen hilft, eine Entscheidung zu treffen. Sie sagen ja gerade, auch für mRCC, dass das ein patientenrelevanter Endpunkt ist und der halt auch in den Studien eingesetzt werden kann. – Danke.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich sehe mein Argument nicht komplett dadurch entwertet, dass Sie sagen, Sie haben geguckt, dass es nicht schadet, dass es keinen Nachteil hat. Es macht ja schon, wenn wir drei Kategorien haben – nachher ist es schlechter, ist es gleichwertig oder ist es besser – einen Unterschied, wie ich Patienten aufkläre. Dazu sind ja die Aufklärungsbögen angelegt. Und nur auszuschließen, dass es nicht schlechter ist als Sorafenib, ist ja schon einmal schön. Aber es ist ja nicht nur gleichwertig, sondern die Werte für das neue Präparat sind deutlich besser. Insofern ist das schon etwas, was wir in der praktischen Medizin auch gegenüber den Patienten so propagieren müssen. Sie müssen also trotzdem irgendwie einen Weg finden, aus dieser Overall-Survival-Falle herauszukommen und solche Kriterien einzubauen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Grell bitte und dann Frau Müller.

**Frau Dr. Grell:** Ich möchte von PFS weggehen; ich habe noch zwei andere Punkte.

Erstens. Wenn ich mir die Histologien angucke – es ist ja bis auf ganz wenige Ausnahmen in allen Studien immer das Klarzellkarzinom –: Inwieweit ist es eigentlich gerechtfertigt und berechtigt, dass wir eine Zulassung über alle Histologien vom Nierenzellkarzinom hinweg haben? Das wundert mich nicht nur bei diesem Präparat, sondern angesichts der Vielfalt auch bei den anderen. Vielleicht können Sie mir das noch näher erläutern.

Ich habe noch ein zweites Problem. Die Ableitung des IQWiGs, was die geringeren Nebenwirkungen angeht, kann man sehr gut nachvollziehen. Aber wenn ich mir die Todesraten ansehe, dann stelle ich fest, dass sie unter Axitinib deutlich erhöht sind, und zwar auch die innerhalb der Behandlungszeit. Wir schauen natürlich immer als Erstes darauf, wer an der Therapie stirbt, wobei die Zuordnung ja oft nicht ganz leicht ist. Vielleicht können Sie mir da noch einmal helfen.

**Frau Dr. Müller (Pfizer Deutschland):** Es ist richtig, in der AXIS-Studie wurden Patienten mit klarzelliger Komponente eingeschlossen. Natürlich gibt es noch weitere Histologien bei Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Nierenzellkarzinom. Aber diese sind doch recht selten. In den Leitlinien wird dazu ausgeführt, dass die Behandlung beim klarzelligem Nierenzellkarzinom genauso zu erfolgen hat wie beim nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom. Das hat unter anderem den Grund, dass es zum nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom keine größeren klinischen Studien gibt, die die konkrete Fragestellung untersucht haben.

Zu Ihrer zweiten Frage, den Todesraten. Wenn man sich den EPAR ansieht, kann man einfach das Fazit ziehen. Das Ziel ist ja das Gesamtüberleben. Ich glaube, Sie sprechen da bestimmte Tabellen im EPAR an, aber die Zahl behandlungsbedingter Todesfälle war ja gleich. Wenn wir uns das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation noch einmal ansehen, gab es sicherlich keinen Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib, auch nicht in der Hazard Ratio; mit 0,97 war sie sogar geringgradig zugunsten von Axitinib.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann zur Ergänzung und dann Frau Müller von der KBV.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vielleicht gerade die Frage von Frau Grell beantworten, wie man das Nichtklarzellkarzinom definieren kann. Großes Problem: Die Leute leben fast ein Jahr kürzer im Durchschnitt, dazu ist es deutlich aggressiver, ganz buntes Krankheitsbild. Aber das Problem ist: Es sind drei Histologien dahinter, chromophobe, papilläre und Ductus-Bellini-Karzinome. Wir diskutieren, ob wir inzwischen genug Daten haben für die papillären; dann würde der Algorithmus anders aussehen. Aber wir haben noch nicht genug Daten zusammen, um eine eigene Empfehlung zu machen. Ich glaube, in Zukunft dürfen wir das nicht mehr in ein und denselben Topf tun.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur noch eine Frage an Sie, Herr Professor Wörmann, weil Sie – darauf wurde, glaube ich, jetzt noch nicht eingegangen – thematisiert hatten, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie überhaupt richtig gewählt worden wäre, Everolimus nach Sunitinib. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie gesagt haben, es gibt Daten aus Studien, die einen Switch zwischen den TKIs machen, die zeigen, dass durchaus Sorafenib nach Sunitinib aus Ihrer Sicht geeigneter wäre?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist eine philosophische Frage. Ursprünglich – wer auch immer das gesagt hat – galt: Nach einem bestimmten Präparat aus der Chemotherapie darf man aus derselben Substanzklasse dasselbe nicht wieder nehmen, weil es nicht mehr wirkt. Das scheint nicht zu stimmen. Man kann nach Sunitinib Sorafenib einsetzen; dazu gibt es gute Daten. Man muss kritisch sagen: Die erste Studie, in der Everolimus zugelassen wurde, hat eben relativ wenige Patienten in dem, was Sie als Komparator festgelegt haben. Das heißt, wir haben inzwischen – ich sagte es schon – Hunderte von Patienten in Studien, wo Sorafenib nach Sunitinib eingesetzt wurde. Deswegen glaube ich, dass es ein angemessener Komparator gewesen wäre; und wir wissen, dass die Kollegen das machen. Wir haben abgestimmt zwischen Experten; es ist genau halbe-halbe. Die einen sagen, ich will lieber Everolimus, die anderen empfehlen lieber Sorafenib. Deswegen glaube ich, dass man sich nicht auf einen, nur auf Everolimus hätte festlegen dürfen, gerade auch, weil da die Datenlage dünn ist.

**Frau Dr. Müller:** Also, Sie hätten für die mit Sunitinib vorbehandelten Patienten beide vorgeschlagen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eindeutig ja. Ich glaube, das geht sonst halt an der Realität vorbei, die wir zurzeit haben.

**Frau Dr. Müller:** Wie ist es mit der Zulassung von Sorafenib?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die gibt es dafür nicht, aber die Kassen übernehmen die Kosten – sagen die Kollegen vor Ort.

**Frau Dr. Müller:** Also, es wäre demnach klar zu sagen, dass Sorafenib sozusagen nach Zytokin-Vortherapie oder – –

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben extra zurückgefragt. Die Kollegen sagen, es funktioniert. Es gibt keine Rückfragen. Die Kollegen akzeptieren das.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte es nur festhalten, weil wir da natürlich auch gebunden sind.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich weiß, es ist ein Problem für Sie. Deshalb wurde ja auch Everolimus genommen. Aber die Realität ist anders.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen zu diesem Komplex? – Keine. Gibt es aus Ihrer Sicht noch einen Gesichtspunkt, der jetzt hier noch einmal magisch und mit aller Kraft ins Gedächtnis der Beteiligten gerufen werden muss? – Ja, bitte schön, Herr Eichhorn.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Ich möchte einfach noch einmal aus den Diskussionen zusammenfassen, dass es uns besonders wichtig ist, gerade angesichts der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus für die Sunitinib-vorthera-pierten Patienten, dass wir hier bei gegebener Datenlage die bestmögliche Evidenz gemäß Verfahrensordnung zur Anwendung gebracht haben und mit diesem Verfahren plausibel einen Zusatznutzen versus der Vergleichstherapie Everolimus für Axitinib/Inlyta<sup>®</sup> nachweisen konnten. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Eichhorn, für diesen Hinweis, der ja auch schon am Anfang Ihrer Ausführungen stand, indem Sie eben gesagt haben – um das jetzt einmal verkürzt darzustellen –: Was nützt es, wenn das Generieren von Daten nicht möglich ist, daneben eine bessere Evidenz zu fordern? Sie hatten alles zugrunde gelegt, was zugrundelegbar ist. Herr Professor Wörmann hat ausgeführt, es wären, wenn man noch eine zweite zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt hätte, bessere Daten verfügbar gewesen, wenn ich das eben so richtig verstanden habe. – Ja, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Was ich im Grunde gesagt habe, ist: Sie haben durch den Komparator die Hälfte der Patienten ausgeschlossen und haben nur die Zytokin-Vorbehandelten. Ich glaube, dass man die Sunitinib-Vorbehandelten auch hätte mit hineinnehmen müssen und dass man nicht zwei Subgruppen hätte machen dürfen, was es sehr kompliziert macht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist doch klar. – Ausgehend von diesem Hinweis, den Herr Eichhorn jetzt noch gegeben hat, frage ich: Gibt es weitere Fragen, Anregungen? – Sonst würde ich an der Stelle sagen: Wir haben jetzt eine gute Stunde noch einmal die offenen Fragestellungen diskutiert. Wir haben die schriftlichen Stellungnahmen. Wir haben das, was Sie dankenswerterweise noch nachgereicht haben. Auf dieser Basis werden wir eine Entscheidung vorbereiten und das selbstverständlich noch einmal sehr intensiv auch im Lichte der heutigen Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel und dann noch anschließend im Plenum diskutieren.

Ich bedanke mich ganz herzlich für den aus meiner Sicht sehr konstruktiven Dialog, den wir hier geführt haben, und bitte noch einmal um Verständnis für meine lädierte Stimme; aber Sie sollten daraus nicht auf intellektuelle Trägheit schließen. Der Kopf ist vernünftig, nur die Stimme spielt halt nicht mit. Umgekehrt wäre es dramatischer; das hat man ja dann gelegentlich auch schon einmal. Herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren. Wir werden dann dementsprechend im Lichte der heutigen Anhörung unsere Entscheidung zu treffen haben. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.41 Uhr