

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Crizotinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. März 2013  
von 10.05 Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Leverkus  
Herr Dr. Eichhorn  
Herr Dr. Kalanovic  
Frau Dr. Glastetter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Sievert  
Frau Dr. Schmalowsky

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

Frau Slawik  
Herr Dr. Hermann

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

Herr Prof. Dr. med. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmer für die **Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA):**

Herr Prof. Dr. Witt

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

Herr Dr. Johannes  
Herr Dr. Drees

Angemeldete Teilnehmer der **Onkologischen Spitzenzentren:**

Herr Prof. Dr. Wolf

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Spehn

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

Frau Dabisch (nicht anwesend)  
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, erneut herzlich willkommen – wir haben viele alte Bekannte hier sitzen – zu einem mündlichen Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, hier konkret Crizotinib zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms!

Wie der Name und die Einleitung schon sagen, haben wir es mit einem Wirkstoff zur Behandlung von Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium zu tun, die über eine infauste Prognose plus erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität verfügen. Besonderheit in diesem Verfahren, die uns im Folgenden sicherlich noch beschäftigen wird, ist, dass wir es hier mit einer bedingten Zulassung auf der Basis der Verordnung Nr. 507/2006 der EU zu tun haben, einer Zulassung, die dann als bedingte Zulassung erteilt wird, wenn der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, die die sofortige Verfügbarkeit auf dem Markt mit sich bringt, das Risiko noch fehlender Daten überwiegt, das heißt bedingten Zulassungen, die im Lichte fehlender Daten, auch mit Blick auf eine möglicherweise nicht vollständig geklärte und klar zutage tretende Evidenz ausgesprochen werden. Die Situation der bedingten Zulassung hat insbesondere Pfizer in der Nutzenbewertung des IQWiG vom 15. Februar 2013 – die Basis des Stellungnahmeverfahrens war auch die Basis der heutigen mündlichen Anhörung – nicht hinreichend gewürdigt gesehen. Verschiedene Stellungnehmer haben sich auch mit diesem Sachverhalt beschäftigt.

Somit ist es, glaube ich, ganz wichtig, im Rahmen des heutigen mündlichen Verfahrens herauszuarbeiten: Was ist das Wesen eines Verfahrens zur bedingten Zulassung? Ist es ein Zufall oder gar ein redaktionelles Versehen, dass der Gesetzgeber auf der einen Seite zwar Orphans privilegiert hat, die auch regelmäßig in einem weniger evidenzbasierten Zustand am Ende zugelassen werden, und diese bedingte Zulassung hier keiner besonderer Regelung unterworfen hat? Ist daraus zwangsläufig zu folgern, dass hier die allgemeinen Grundsätze gelten, oder nicht? Das ist der erste Punkt, der aus meiner Sicht vertieft und intensiv diskutiert werden sollte.

Zweiter Punkt. Neben einer Reihe von fachlichen Fragestellungen, die zwar immer im Zusammenhang mit der juristischen Betrachtungsweise gesehen werden müssen, die aber auch einen eigenen Wert in der Diskussion haben, stellt sich die Frage: Welche Evidenz gibt es hinsichtlich progressionsfreiem Überleben etc. pp.?

Das ist eine Reihe von Dingen, die sicherlich auch aus medizinisch-pharmakologischer Sicht von erheblicher Bedeutung sind. Das ist eine große Facette von Themenstellungen, die wir in etwa 90 bis 95 Minuten hier diskutieren sollten. Deshalb meine herzliche Bitte an die Stellungnehmer – wir haben eine ganze Reihe von Stellungnehmern; ich werde sie für das Protokoll noch benennen –, nicht all das zu wiederholen, was im schriftlichen Verfahren episch vorgetragen worden ist, sondern die Knackpunkte herauszuarbeiten, damit wir über diese Fragen diskutieren können.

Wir führen wie üblich ein Wortprotokoll. Ich bitte Sie daher, zu Beginn Ihres Wortbeitrages Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen zu nennen, das Sie vertreten. Wir haben im Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Frau Doris Schmidt von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie erhalten, von der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft, von Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von Boehringer Ingelheim, von Dr. Reck, von Sanofi-Aventis, von Pfizer, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, von Bristol-Myers, von den Onkologischen Spitzenzentren, hier von Herrn Professor Dr. Wolf, von der AkdÄ, dann eine Patientenstellungnahme, eine Stellungnahme der AIO und eine Stellungnahme der Deut-

schen Gesellschaft für Pathologie. Ich begrüße heute Herrn Leverkus, Herrn Dr. Eichhorn, Herrn Dr. Kalanovic und Frau Dr. Glastetter von Pfizer, Herrn Dr. Sievert und Frau Dr. Schmalowsky von Sanofi-Aventis, Frau Slawik und Herrn Dr. Hermann von Bristol-Myers, Herrn Professor Dr. Wörmann und Herrn Professor Dr. Griesinger von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herrn Professor Dr. Witt von der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft, Herrn Dr. Johannes und Herrn Dr. Drees von Medac Pharma, Herrn Professor Dr. Wolf von den Onkologischen Spitzenzentren, Herrn Professor Dr. Ludwig und Herrn Dr. Spehn von der AkdÄ, Frau Dabisch und Herrn Dr. Dintsios vom vfa. – Ich höre, Frau Dabisch ist nicht da; sie war auch beim letzten Mal nicht anwesend. Ist jemand nicht genannt worden? – Wir haben alle Anwesenden genannt.

Ich schlage vor, wenn sie einverstanden sind, dass Pfizer beginnt; denn die sind am elementarsten betroffen, und ihre Stellungnahme ist am umfangreichsten. Ich bitte um eine kurze Zusammenfassung der wesentlichen Gesichtspunkte, möglicherweise auch der Gesichtspunkte, die zum Zeitpunkt der Vorlage des Dossiers noch nicht verfügbar waren. Damit sind wir bei einem weiteren Punkt, der in diesem Verfahren sicherlich auch spannend ist: Was zu welchem Verfahrensstadium eingereicht, kann am Ende noch in die Bewertung einfließen? Das aber nur am Rande und abschließend bemerkt, damit auch hier kundgetan ist, dass ich die Unterlagen gelesen habe. Wer möchte das Wort ergreifen? – Bitte schön.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Hecken! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Bevor ich mit unserem Eingangsstatement beginne, möchte ich kurz die anwesenden Personen von Pfizer vorstellen: Frau Dr. Glastetter ist Medical Advisor bei uns für das Lungenkarzinom. Daneben sitzt Herr Dr. Kalanovic, unser Medical Director für Onkologie. Herr Leverkus zu meiner Rechten ist Director HTA and Outcomes Research. Ich bin Geschäftsführer von Pfizer Pharma und zuständig für das Onkologiegeschäft in Deutschland.

Zu unserem Eingangsstatement. Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Hecken, gemeinsam mit vielen anderen internationalen Experten und Fachgruppen sind wir der Überzeugung, dass Crizotinib ein Symbol für einen Paradigmenwechsel in der medikamentösen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom darstellt. Das rasant wachsende Verständnis der molekularpathologischen Ursachen von malignen Tumoren ist die Basis für diesen Fortschritt. Erst im Jahre 2007 eröffnete die Entdeckung einer sogenannten Treibermutation im Erbgut von Lungenkrebszellen, der anaplastischen Lymphomkinase, eines Fusionsgens, abgekürzt ALK, nicht nur die diagnostische Abgrenzung einer neuen Subgruppe anhand eines molekularpathologischen Merkmals, das bei nur circa 4 Prozent aller Lungenkarzinompatienten vorkommt; sie war auch der Ausgangspunkt für die Entwicklung von Crizotinib, um das es hier heute geht, einem Arzneimittel, das erstmalig spezifisch gegen die Effekte der Treibermutation ALK in den Tumorzellen dieser Subgruppe wirkt. Für diesen und andere vom Prinzip her analoge zukunftsweisende Therapieansätze haben sich die Überbegriffe personalisierte oder stratifizierte Medizin etabliert.

Zu einem Paradebeispiel für das Potenzial einer personalisierten onkologischen Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms hat sich Crizotinib jedoch aufgrund seiner herausragenden Wirksamkeit und Verträglichkeit etabliert. In der Indikation des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms, in der über Jahre lediglich marginale Fortschritte erzielt werden konnten, zeigte Crizotinib bei ALK-positiven Patienten bereits in den ersten einarmigen klinischen Studien bezüglich der Ansprechrate, abgekürzt ORR, und dem progressionsfreien Überleben Effekte, die mit bisherigen Therapien kaum erzielbar waren. Ansprechraten von 60 Prozent bei vortherapierten Patienten und ein medianes progressionsfreies Überleben, das mit acht bis neun Monaten dem medianen Gesamtüberleben dieser Patienten entspricht, gepaart mit guter Tolerabilität waren die Grundlage, dass weltweit Zulassungsbehörden

betroffenen Patienten diese Therapie schnellstmöglich zugänglich gemacht haben, noch bevor mit einer randomisierten kontrollierten Studie der Zusatznutzen von Crizotinib versus konventioneller Chemotherapie beziehungsweise Pemetrexed mit einem höherem Evidenzgrad bestätigt werden konnte. Auch in Deutschland erfolgte die Zulassung durch die EMA zur Schaffung eines sofortigen Zugangs für Patienten bewusst auf Basis einer limitierten Evidenz, weitgehend basierend auf einarmigen Studien und historischen Vergleichen – Sie haben es eingangs erwähnt – mit einem Conditional Approval. Zur Bestätigung des Effektmaßes und der Sicherheit von Crizotinib lagen der EMA die wichtigsten Vorabergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie in einem Topline Study Report, TLS, vor.

Im Gegensatz zum IQWiG, das in seiner Dossierbewertung lediglich den TLS evaluiert hat, sind wir davon überzeugt, dass die besonderen Voraussetzungen einer bedingten Zulassung zu berücksichtigen sind und die Gesamtevidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens von Crizotinib heranzuziehen ist. Das bedeutet auch, dass wir abweichend vom IQWiG überzeugt sind, dass PFS und ORR spezifisch für die Therapiesituation von Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom als Morbiditätsparameter unmittelbar patientenrelevanten Nutzen abbilden und daher eine wesentliche Grundlage für die Nutzenbewertung darstellen. Es sei hier explizit noch einmal hervorgehoben, dass für die konfirmatorische Studie wie auch für die einarmigen Studien PFS der primäre Studienendpunkt war.

Eine versus Chemotherapie um über 300 Prozent bessere Reduktion der Tumorlast, abgebildet durch die Overall Response Rate, ein von 3,0 auf 7,7 Monate mehr als verdoppeltes progressionsfreies Überleben haben unmittelbare Patientenrelevanz durch Linderung beziehungsweise Verzögerung von Symptomen sowie Vermeidung von Komplikationen und Klinikaufenthalten. Diese Verbesserungen betreffen schwere, im Verlauf der Erkrankung typische und für Patienten unmittelbar spürbare und das Leben deutlich beeinträchtigende Symptome wie – für diese Patienten leider typisch – Atemnot, Brustschmerzen, Schmerzen im Thoraxbereich sowie Abgeschlagenheit und Müdigkeit.

Wir weisen hier noch einmal darauf hin, dass die europäische Zulassungsbehörde in ihrer am 13. Dezember 2012 veröffentlichten *Guideline on the evaluation of anticancer medical products in man* den unmittelbaren Patientennutzen, eine Verlängerung des PFS, per se explizit anerkennt.

Die Dimension des Gesamtüberlebens mit über 20 Monaten im Median in beiden Studienarmen der randomisierten kontrollierten Studie untermauert letztlich eindrucksvoll die Wirksamkeit von Crizotinib. Da gemäß Protokoll die überwiegende Mehrheit der Patienten – 84 Prozent – vom Chemotherapie-Arm bei Progress in den Crizotinib-Arm wechselten, ist nachvollziehbar, dass studiendesignbedingt kein Overall-Survival-Vorteil erwartet werden kann, da auch der Kontrollarm den Effekt von Crizotinib misst. In diesem Zusammenhang sei noch einmal betont, dass bei dieser schwerkranken Patientenpopulation bisher in Studien bei Therapie mit Chemotherapie acht bis neun Monate medianes Overall Survival erreicht werden konnte.

Wir haben schließlich in unserer Stellungnahme detailliert begründet, warum wir die vorliegende Evidenz von der vom IQWiG als Chemotherapiepopulation bezeichneten Teilpopulation plausibel auf die Best-Supportive-Care-Population übertragbar halten. Die EMA und andere Zulassungsbehörden weltweit teilen diese Auffassung, indem sie Crizotinib unabhängig vom ECOG-Performance-Status zugelassen haben, weil insbesondere ALK-positive Patienten, die primär krankheitsbedingt ein ECOG-Stadium 3 beziehungsweise 4 haben, über eine entsprechende Symptomreduktion eine erhebliche Verbesserung ihres Gesundheitszustands erreichen können.

Schließlich enthält unsere Stellungnahme in Antwort auf die IQWiG-Evaluation und offene Fragen zusätzliche Ergebnisse und Analysen hinsichtlich Symptomverbesserung, Lebensqualität sowie Sicher-

heit und Verträglichkeit, die die Ergebnissicherheit für einen erheblichen Zusatznutzen von Crizotinib weiter erhöhen. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Eichhorn. – Gibt es zu dem, was Herr Dr. Eichhorn gerade vorgetragen hat, unmittelbar Fragen oder Anmerkungen? – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Eichhorn, vielen Dank für ihre Ausführungen. Sie haben am Anfang von einem Paradigmenwechsel gesprochen und davon, dass durch das tiefergehende Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung durch die Identifikation dieser Mutation ein ganz anderes Potenzial für die Behandlung vorliegt. Ich denke, das ist richtig; das stellen wir auch nicht in Frage. Der relevante Begriff ist hier „Potenzial“. Wir haben eine Möglichkeit für eine Therapieverbesserung. Nach den Kriterien der Nutzenbewertung ist das aber mit patientenrelevanten Endpunkten zu zeigen. Wir würden nicht aus dem pathophysiologischen Konstrukt und diesem Potenzial heraus per se von einem zusätzlichen Patientennutzen sprechen.

Das heißt, wir wollen auch weiterhin prüfen, ob die Patienten einen Nutzen auf Basis patientenrelevanter Endpunkte haben. In der RCT, die Sie durchgeführt haben und für die Sie Teilergebnisse in dem Dossier vorgelegt haben, ist dieser patientenrelevante Nutzen nachgewiesen worden. Da konzentriert sich die Diskussion wesentlich auf den Punkt: Welche Endpunkte dieser Studie sind geeignet, den patientenrelevanten Nutzen nachzuweisen? Sie haben im Gegensatz zu vielen anderen Studien – das möchte ich positiv hervorheben – in dieser Studie sowohl die Lebensqualität als auch die Symptomatik der Patienten gemessen, präsentieren im Dossier aber primär Daten zum progressionsfreien Überleben.

Zum Overall Survival haben Sie schlüssig begründet, warum wir dort keinen Unterschied zwischen den Gruppen sehen. Das progressionsfreie Überleben bezeichnen Sie als patientenrelevant mit der Begründung, dass es dazu führt, dass die Patienten eine geringere Symptomlast haben. Sie nennen Atemnot, Sie nennen Schmerzen. Nun haben Sie genau diese Symptome in der Studie selbst direkt erhoben. Da ist es für mich nicht einleuchtend, dass ich einen Hilfsparameter heranziehen soll, um den Einfluss dieser Symptomlast und den Einfluss, den Ihr Präparat auf diese Symptome hat, zu messen. Da halte ich es für wesentlich patientenrelevanter, diese Symptome direkt zu betrachten.

Dann haben wir das Problem gehabt, dass in Ihrem Dossier die Daten zu den Symptomen unzureichend waren. Das war für uns nicht bewertbar. Ich kann eigentlich nicht verstehen, warum Sie diese Daten im Dossier nicht vorgelegt haben. Sie haben zu dieser Studie einen Datenschnitt im März 2012 gemacht. Sie haben im September 2012 Symptomdaten auf dem ESMO-Kongress vorgestellt. Für die Analysen, die Sie da präsentiert haben, müssen sie eigentlich die gesamte Symptomatik ausgewertet haben. Das wird Herr Leverkus Ihnen bestätigen können. Sie können solche Analysen nicht zeigen, wenn Sie nicht die Symptomatik ausgewertet haben. Sie machen auch im Dossier Angaben. Sie sagen zum Beispiel, es gibt signifikante Unterschiede für die Symptome, zum Beispiel Atemnot, Schmerzen. Sie können diese Aussage nicht machen, wenn Sie nicht die gesamte Symptomatik ausgewertet haben. Dann ist es für mich unklar, warum Sie diese Symptome nicht im Dossier so darlegen, dass wir sie bewerten können; denn dann wäre es ohne Weiteres möglich gewesen, den Einfluss Ihres Präparats auf patientenrelevante Endpunkte schon im Dossier abschließend zu beurteilen.

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

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer):** Ich möchte etwas klarstellen, bevor wir in die Details gehen. Die Grundlage für die bedingte Zulassung, Frau Wieseler, waren einarmige Studien und ein historischer Vergleich. Die sind der Kernbestandteil unseres Dossiers gewesen. Der Topline Study Report diente –

genauso wie für die europäische Zulassungsbehörde – lediglich zum Abchecken, ob die Ergebnisse entsprechend Sicherheit aufweisen, sodass man ein bedingtes Approval geben kann. Die volle Zulassung und der endgültige vorläufige Studienbericht lagen zum Zeitpunkt der Abgabe noch nicht vor. Wir haben erst Ende Februar bei der europäischen Zulassungsbehörde die volle Zulassung beantragt – Herr Leverkus kann gerne noch ergänzen.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielleicht darf ich ergänzen. Wir haben Ihnen alle Daten, die wir zur Verfügung hatten, zur Verfügung gestellt. Wir haben Ihnen auch den vollständigen Study Report, als er fertig war, zur Verfügung gestellt. Er konnte bei Ihnen leider nicht berücksichtigt werden. Wir haben jetzt nochmals weitere Analysen gefahren. Wir hoffen, dass die Fragen, die bei Ihnen aufgekommen sind, damit gelöst sind. Zum anderen haben wir Ihnen zu den Lebensqualitätsparametern, die nicht im Topline Report abgebildet waren, Analysen vorgelegt. Wir sind davon überzeugt, dass wir den Beleg für einen Zusatznutzen erbringen konnten.

Die zweite Frage, die sich daraus ergibt, ist, inwieweit PFS patientenrelevant ist. Wir sind weiterhin der Meinung, dass PFS ein patientenrelevanter Endpunkt ist. An dieser Stelle möchte ich zu meinem Kollegen Herrn Kalanovic aus der Medizin übergeben.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer):** Wir haben die Diskussion bei der Axitinib-Anhörung ausführlich geführt. Wir haben heute noch mehr klinische Experten im Raum, die das auch kommentieren können. Einen Punkt verstehe ich persönlich nicht, Frau Wieseler. Vielleicht ist heute die Gelegenheit, einen Diskussionsprozess zu starten. Es ist die immer wieder von Ihnen geforderte Operationalisierung, sozusagen diese Korrelation von der Bildgebung mit den Symptomen des Patienten. Das haben Sie auch das letzte Mal mehrmals wiederholt. Mein Problem damit ist, dass die Bildgebung gerade dazu da ist, Symptome und Komplikationen zu vermeiden, zu antizipieren. Wir hatten damals das Beispiel von der Metastase in der Wirbelsäule gebracht. Wenn Sie sie messen, wenn Sie diese Symptome auf Ihrem Bogen zu korrelieren versuchen, dann ist es für den Patienten zu spät. Ganz pragmatisch gesehen – ich bitte jemand anderen, weil ich dazu schon ziemlich viel gesagt habe – : PFS ist ein etabliertes Effektmaß, auch ein notwendiges Effektmaß in der Klinik, damit wir überhaupt wissen, welche Therapie besser ist. Wie Herr Dr. Eichhorn gesagt hat: Wir haben sehr starke Hinweise aus den einarmigen Studien über noch nie gesehene Ansprechraten bei dieser Population gehabt, die – das muss man betonen – prognostisch nicht günstiger ist als andere Patienten, eher ungünstiger, wie neue Hinweise zeigen. Wenn man bei diesen austherapierten Patienten nach vier erfolglosen Behandlungen Ansprechraten von 60 und 70 Prozent hat, ist es nicht nur ein theoretischer, potenzieller Nutzen, den der Patient hat, sondern ein tatsächlicher Nutzen. Die Ansprechdauer waren jeweils 48 Wochen. Das ist nicht ein Effekt, den man kurz einmal sieht.

Dann hat man gesagt – das ist in der klinischen Forschung absolut etabliert –: Man macht eine randomisierte Studie, nimmt das etablierte Effektmaß progressionsfreies Überleben und vergleicht die beiden Arme miteinander. Letztlich hat sich hier das bestätigt, was man in den starken Hinweisen der einarmigen Studie gesehen hat.

Wie gesagt, zur Frage, inwiefern das PFS ein sinnvolles Effektmaß ist, würde ich gerne – ich weiß nicht, ob das in dieser Runde erlaubt ist – andere Experten um ihren Kommentar bitten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kalanovic. – Zunächst einmal Frau Wieseler mit einer weiteren Frage.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Eichhorn, Sie haben daraufhin gewiesen, dass das Präparat noch in einem Zulassungsprozess ist oder während der Nutzenbewertung auch war und dass Sie den finalen Studi-

enbericht erst im Dezember abgeschlossen haben. Das ist für die Nutzenbewertung hier aber eigentlich nicht relevant. Wir brauchen im Prinzip nicht unbedingt den finalen Studienbericht, sondern wir brauchen abschließend ausgewertete Daten, technisch: einen SaaS-Tabellensatz – Herr Leverkus nickt. Dieser SaaS-Tabellensatz musste schon vor dem ESMO-Kongress zur Verfügung stehen, sonst hätten Sie dort Ihre Aussagen nicht machen können. Mir ist unverständlich, warum diese Ergebnisse im Detail nicht im Dossier vorliegen. Ich denke, die Auswertung zu den Symptomen hätte da vorliegen können. Damit hätte keine Notwendigkeit bestanden, auf Hilfs- oder Ersatzparameter, die die Belastung der Patienten abbilden sollen, nämlich das PFS, zurückzugreifen.

Sie haben nochmals ausgeführt, warum Sie das PFS für notwendig halten, und haben es wiederum damit begründet, dass es die Belastung der Patienten darstellt. In dieser Situation ist es aber nicht notwendig, einen Ersatzparameter zu wählen, weil die Patienten in ihrer Mehrzahl symptomatisch sind. Das mag in einer Population schwieriger sein, in der noch keine Symptome ausgeprägt sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchten Sie darauf replizieren?

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer):** Vielleicht eine kurze Antwort an Frau Wieseler. Wir haben die Daten eingereicht, die wir auch der europäischen Zulassungsbehörde zum Zeitpunkt der Zulassung zur Verfügung gestellt haben. Sowie wir weitere Daten im Konzern verfügbar hatten, haben wir sie nachgereicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das beantwortet die spitze Frage immer noch nicht, weil Frau Wieseler im Kern darauf hinaus wollte, dass sie gesagt hat: Ich kann Aussagen zum progressionsfreien Überleben nur dann treffen, wenn das mit irgendwelchen anderen Daten hinterlegt wird. Wenn Sie hier ganz klare Aussagen treffen, müssen die eigentlich mit Datensätzen hinterlegt sein, die eben nicht Gegenstand des Dossiers waren. Aber, wie gesagt, dazu kommen wir gleich. – Herr Wörmann hatte sich gemeldet. Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann Frau Wieseler schon ein Stück weit zustimmen, dass wir nicht immer davon ausgehen können, dass jede Art von progressionsfreiem Überleben ein Gewinn ist. Wir hatten das bei Vandetanib diskutiert, einem Medikament auch mit einem Paradigmenwechsel, aber eben auch mit einer gezielten Substanz, die 45 Prozent Ansprechrate hatte. Das ist zwar schlechter als die heute in Rede stehende, aber es war in diesem Bereich. Damals haben wir diskutiert, dass es uns nicht reicht, wenn der Laborwert ansteigt und dass der Progressionsmarker da war. Dasselbe war beim PSA beim Prostatakarzinom. Ich glaube, die Diskrepanz, die Sie hier erleben – Sie haben relativ vehemente Stellungnahmen zu Crizotinib von den Fachgesellschaften bekommen –, ist, dass für uns ein Lungenkarzinompatient immer ein kranker Patient ist. Für uns ist es schwierig, nur mit Labor oder Bildgebung zu diskutieren. Ein Patient mit einem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom hat immer Symptomatik und ist ein hochkranker Patient. Wenn man da Differenzen der Remissionsrate von 1 zu 3 hat, also 20 Prozent gesamt im Vergleich zu 60 Prozent, dann ist das für uns per se ein Riesengewinn, weil wir uns keinen nicht symptomatischen Lungenkarzinompatienten vorstellen könnten. Ich verstehe schon, dass es eine Brücke geben muss, dass das IQWiG das mit anderen nachvollziehen kann. Ich glaube, deswegen haben die Ärzte so vehement diskutiert. Ich weiß nicht, ob ich das direkt weitergeben darf. Wir haben zwei von den Ärzten hier, die in Deutschland am meisten behandeln. Das sind Professor Griesinger und Professor Wolf, die die Patienten intensiv betreuen. Passt es, dass die jetzt kurz sagen, wie sie das wahrnehmen? Oder wollen Sie lieber eine andere Reihenfolge?



**Herr Hecken (Vorsitzender):** Professor Wolf hatte sich nach Herrn Ludwig gemeldet. Ich würde sagen, wir ziehen ihn vor. Herr Professor Wolf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wolf (Onkologische Spitzenzentren):** Ich möchte eine etwas allgemeine Bemerkung zu dieser Diskussion machen, zur Effektivität von Crizotinib und vor allen Dingen zur Endpunktdiskussion. Wir haben die Situation, dass wir in randomisierten Studien keinen Überlebensvorteil zeigen können. Von daher ist es naturgegeben, dass sich die Diskussion jetzt sehr auf die anderen Endpunkte verlagert, Ansprechen, patient reported outcomes, Lebensqualität, PFS. Das ist auch berechtigt. Man sieht auch, dass in allen diesen Endpunkten das Crizotinib überlegen ist. Aber es sollte darüber nicht vergessen werden, dass dieses Medikament zum ersten Mal einen Überlebensvorteil gegenüber der Chemotherapie schafft, die noch nie für eine vorher definierte Patientengruppe beobachtet wurde. Wir haben bei diesen Patienten ein medianes Überleben von 20 bis 22 Monaten. Das ist eine Verdreifachung des Überlebens. Wir haben das Problem, dass wir es mit der gängigen Systematik nicht mehr zeigen können. Ich denke, dem müssen wir letztendlich in der Beurteilung gerecht werden.

Aufgrund der Tatsache, dass wir die biologischen Grundlagen kennen, haben wir in einer Situation, in der die zugelassenen Medikamente eine Ansprechrate von unter 10 Prozent haben, jetzt ein Medikament, das eine Ansprechrate von 65 Prozent hat und daher zur schnelleren Symptomkontrolle führt und deswegen auch zu einer längeren Krankheitskontrolle, alles das deswegen, weil wir zum ersten Mal eine biologisch-rationale Therapie haben. Wir haben verstanden, was den Tumor treibt. Deswegen können wir ihn spezifisch hemmen. Was wir allerdings nicht machen können, ist – Sie müssen auch einmal in die Patientenforen gehen – : Wenn ein Patient, der diese Daten aus der vorläufigen Zulassung aus den einarmigen Studien kennt, sich bereit erklärt, an einer randomisierten Studie mitzumachen und im Chemotherapiearm das nachweislich schlechtere Medikament bekommt, einen Progress bekommt, dann können wir ihm nicht, um den formalen Kriterien des Überlebens in der randomisierten Studie gerecht zu werden, bis zu seinem Tod das neue wirksame Medikament vorenthalten. Das würde kein Arzt machen. Das würde kein aufgeklärter Patient machen. Das würde keine Ethikkommission in Deutschland befürworten. Ich glaube, dem müssen wir einfach Rechnung tragen. Wir brauchen neue Methoden, um das Überleben nachzuweisen. Registerdaten werden in Zukunft sicher wichtiger werden, nicht weil es keinen Überlebensvorteil gibt – ich wiederhole mich jetzt; ich finde diesen Punkt so wichtig –, sondern der Überlebensvorteil und der Wirksamkeitsvorteil sind so massiv, dass man das aus ethischen Gründen nicht mehr in randomisierten Studien zeigen kann.

Ein letzter Satz. Wir haben uns selbst bemüht. Wir haben ein großes Netzwerk. Wir kriegen über dreieinhalbtausend Patienten pro Jahr auf den neuen Mutationen. Wir konnten in Zusammenarbeit mit dem epidemiologischen Krebsregister in Nordrhein-Westfalen Todeszeitpunkte bestimmen. Das sind ganz aktuelle Daten. Ich habe das in dem Dossier auch niedergelegt. Wir haben eine Gruppe von ALK-positiven Patienten in unserem Netzwerk, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, bevor wir das Crizotinib zur Verfügung gestellt bekommen haben. Die haben ein medianes Überleben von acht Monaten gehabt. Wir haben die genetisch gleiche Patientengruppe, ALK-positiv, die das Crizotinib und Chemotherapie im Laufe ihrer Krankheit bekommen haben. Die haben ein medianes Überleben von 22 Monaten. Das sind Daten, die identisch mit dem sind, was wir aus randomisierten Studien kennen und die eindeutig zeigen, dass das kein prognostischer, sondern ein prädiktiver Marker ist. Deswegen ist es aus klinischer Sicht, aus Patientensicht völlig unverständlich – wenn ich das als allerletzten Satz sagen darf –, wie man einen massiven Zusatznutzen in einer wirklich neuen Dimension für diese Patienten in Frage stellen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wolf. – Herr Professor Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde gerne vier ganz kurze Punkte ansprechen und dann an Herrn Spehn übergeben, der auf einige konkrete Punkte eingehen möchte, die uns am Herzen liegen.

Zunächst möchte ich das aufgreifen, was Herr Hecken eingangs gesagt hat. Wir wissen heute, dass wir es in der Onkologie vorwiegend mit accelerated oder conditional marketing authorisation zu tun haben und auch in Zukunft zu tun haben werden. Das zeigen alle Daten der Zulassungsbehörden sowohl in Europa als auch in Amerika. Das heißt, es ist eine Schwierigkeit, wie man mit derartigen Wirkstoffen, die aufgrund einer vorläufigen Zulassung auf den Markt kommen, an die gewisse Bedingungen geknüpft sind, umgeht. Diese Schwierigkeit – das sage ich offen – haben auch die sieben Experten, die sich in der AkdÄ – alles klinisch tätige Onkologen – mit der Stellungnahme beschäftigt haben, gespürt und haben durchaus unterschiedliche Einschätzungen gegeben, die auch zu einer zumindest teilweise relativ weichen Formulierung unserer Stellungnahme geführt haben.

Ich möchte nur noch einmal daran erinnern, dass Zulassungen mit Auflagen schon seit vielen Jahren existieren und dass wir in den letzten Jahren gelernt haben, dass die Auflagen teilweise nicht rechtzeitig in einem Zeitraum, wie es die EMA oder die FDA fordern, erfüllt werden. Deswegen ist es extrem wichtig, dass man sich auch im G-BA mit dieser Situation beschäftigt und Gedanken macht, wie man solche Wirkstoffe behandelt und wie man sie möglicherweise hinsichtlich der Entscheidung oder des Beschlusses befristet. – Das eingangs dazu.

Außerdem kann ich Ihnen sagen, nachdem letzte Woche die EMA in London getagt hat: Es wird immer mehr dieser gestuften Zulassungen geben, gerade bei Wirkstoffen – jetzt komme ich zu meinem zweiten Punkt –, die endlich einmal – so sage ich – zum Zeitpunkt der Zulassung einen einigermaßen validierten Biomarker haben, wo wir in der Lage sind, aus einer Gruppe von Patienten den kleinen Prozentsatz der Patienten zu identifizieren, die möglicherweise in Zukunft von diesem Wirkstoff definitiv profitieren werden. Trotzdem glaube ich, dass es schwierig sein wird, allein – so wie jetzt die Argumentation war – aufgrund der Phase-I-, Phase-II-Studien, die im Rahmen der Zulassung herangezogen wurden, eine endgültige Aussage zum Nutzen und insbesondere zu den Schäden dieses Wirkstoffes zu machen.

Von daher kann ich prinzipiell die Herangehensweise des IQWiG nachvollziehen. Allerdings fällt es mir vor dem Hintergrund der doch sehr überzeugenden Daten aus den Phase-I-, Phase-II-Studien als Kliniker schwer, diesen Zusatznutzen derzeit nicht zu akzeptieren und zu sehen. Das wird sicherlich noch weiter diskutiert werden.

Ein Problem, das ich sehe und das Herr Spehn gleich ansprechen wird, ist, dass wir relativ wenig Daten zum natürlichen Verlauf dieser Untergruppe haben, egal ob unbehandelt oder mit klassischem platinbasierten Protokoll. Das heißt, wir wissen eigentlich sehr wenig: Wie verhält sich diese Gruppe, wenn sie nicht mit Crizotinib behandelt wird? Dazu gibt es wenig Daten.

Zu den Endpunkten. Es ist sonnenklar, dass in einer solchen Situation einer Phase-III-Studie mit einem Crossover von über 60 Prozent – was aus ethischen Gründen unvermeidbar ist – das PFS als ein Surrogatparameter akzeptiert werden muss. Trotzdem ist genauso sonnenklar, dass das PFS in dieser Situation kein validierter Surrogatendpunkt ist. Dazu gibt es ausreichend Untersuchungen. Ob es unter der Behandlung mit einer stratifizierenden Therapie möglicherweise ein validierter Surrogatendpunkt wird, wird die Zukunft zeigen. Ich sehe, wie Frau Wieseler es gesagt hat, sehr positiv, dass man zumindest einige Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und auch einige Daten zu den patient reported outcomes bekommen hat, sodass wir – das kann man als Kliniker aus dem PFS oder aus den Ansprechraten ablesen – davon ausgehen müssen, dass die Symptome durch diesen Wirkstoff letztlich besser behandelt werden können als durch die bisherige Standardtherapie platinba-

sierter Protokolle oder die Best Supportive Care. Das ist, glaube ich, bei aller Unvollständigkeit dieser Daten ziemlich klar.

Somit muss man vor diesem Hintergrund sagen – wir haben es in unserer Stellungnahme auch so formuliert – : Rein formal können wir der Einschätzung des IQWiG folgen, allerdings glauben wir aufgrund der Phase-I-, Phase-II-Daten, aufgrund der wirklich neuen Herangehensweise, biomarkerbasiert, dass für eine kleine Untergruppe mit sehr überzeugenden Ansprechraten, mit überzeugendem progressionsfreien Überleben in Zukunft – ich weiß, dass das jetzt nicht verfahrensordnungsgemäß ist, aber ich sage es trotzdem – ein Zusatznutzen existieren wird. Ich würde mir sehr wünschen, dass die für das erste Quartal 2013 angekündigte Auswertung der Phase III mit allen Daten so schnell wie möglich dem IQWiG zur Verfügung steht, damit man diese Dinge auswerten kann. Ganz kann ich diese teilweise Geheimhaltung des Herstellers nicht verstehen. Auf der einen Seite werden auf einem weltweit führenden Krebskongress Daten zur Lebensqualität gezeigt, und gleichzeitig finden sich im Dossier wieder Angaben, die nur teilweise das widerspiegeln, was die onkologische Community schon sehr viel früher wissen sollte.

Ich würde gerne zu einigen ganz konkreten Punkten an Herrn Spehn weitergeben.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** In der Diskussion in der Arbeitsgruppe war es in der Tat nicht einfach. Es ging viel hin und her, gerade bei der Bewertung von PFS und der Remissionsrate.

Zu den allgemeinen Aspekten. Es ist ein neues Prinzip. Es ist ein kleiner Anteil von Patienten, der maximal bei 4 bis 5 Prozent liegt, vielleicht sogar noch einen Tick niedriger. Die Auswahl erfolgt nach einem Biomarker. Die Patienten sind andere als die, die wir üblicherweise mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom behandeln. Die Patienten sind jünger, es sind überwiegend Nichtraucher, es sind zu 95 Prozent Adenokarzinome. Die Prognosezahlen, die Sie und Professor Wolf gezeigt haben, acht bis zwölf Monate Überlebenszeit, gelten für die Gesamtzahl der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium. Außerdem haben wir das Problem, dass es praktisch keine belastbaren historischen Kontrollgruppen für Patienten mit ALK-Mutations-Nachweis ohne Crizotinib-Therapie gibt. Professor Wolf hat Daten eines Registers zitiert, das ich noch nicht kannte – ich weiß nicht, ob es publiziert ist; aber es wäre interessant –: acht Monate. Das Einzige, das wir gefunden haben, ist eine Arbeit von Shaw aus dem Jahre 2009, vor Crizotinib. Da wurde ebenfalls eine selektionierte Gruppe – junge Patienten, überwiegend Adenokarzinome, Nichtraucher – untersucht, einmal EGFR-Mutationen und ALK-mutierte. Da ist die Kurve leider nicht sehr weit geführt, nur bis 24 Monate Überlebenszeit für die ALK-positiven, nur Chemotherapie, nicht Crizotinib; vorher war das. Da liegt das bei 20 bis 24 Monaten. Da muss man die Kurve von Hand auswerten. Das heißt, das sind ganz andere Daten. Das bedeutet, wir müssen diese Kontrollgruppe noch genauer definieren. Nochmals: Das sind junge Patienten um die 50. Das ist nicht das Gesamtkollektiv, für die diese acht bis zehn oder zwölf Monate gelten. – Das ist ein Problem.

Das Zweite ist, dass wir uns wünschen würden – das ist in den sekundären Endpunkten, die bei clinical trials hinterlegt sind, drin –, dass die Methodik zur Auswahl validiert wird. Es gibt verschiedene Methoden. Es gibt Immunhistochemie, es gibt die RT-PCR, und es gibt die im Augenblick validierte und standardisierte FISH-Methode. Wir wüssten schon gerne, ob die Methodik eine prädiktive Potenz hat, sprich: dass man den Anteil der Patienten, die auf dieses Medikament ansprechen, noch weiter eingrenzen kann und in diesem Kollektiv eine noch höhere Wirksamkeit erzielt und den anderen Patienten, die nicht ansprechen würden, dieses Medikament nicht gibt und ersparen kann.

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist, glaube ich, nicht strittig: bei gleichem AZ Docetaxel oder Pemetrexed, bei schlechtem AZ Best Supportive Care. Das ist klar.

Zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Das progressionsfreie Überleben haben wir ein Stück weniger bewertet. 7,7 Monate sind, auch wenn man es mit dem vergleicht, was mit Erlotinib und Gefitinib bei den EGFR-Mutierten gilt, ein Stück weniger. Die Ursache scheint zu sein, dass es früher zur Ausbildung von Resistenzen kommt als bei EGF-Rezeptor-Antagonisten. Auf der anderen Seite ist die Remissionsrate sehr hoch, ungewöhnlich hoch, höher als all das, was bis jetzt bei dieser Patientengruppe beobachtet wurde, mit über 60 Prozent konsistent in den Studien. Dies korrespondiert eben auch zu der besseren Symptomkontrolle. Das war für uns in der Arbeitsgruppe der entscheidende Punkt.

Daraus resultiert eine um gut vier Monate längere symptomprogressionsfreie Zeit, verglichen mit der Chemotherapie. Das ist für uns das bemerkenswerteste Resultat gewesen. Die Toxizität ist bei den schweren Nebenwirkungen, Grad 3 und 4, formal zahlenmäßig gleich. Uns fiel aber schon auf, dass die gravierenderen Nebenwirkungen, also nicht Neutropenie oder Leukozytopenie, Lebertoxizität mit 16 zu 2 Prozent, Synkopen, Lungenembolien, bei Crizotinib durchweg ein Stück höher waren.

Eine Sache fiel auf; Frage an Pfizer: Ein sekundärer Endpunkt war die QT-Zeit-Verlängerung. Das ist auf dem ESMO bei den sekundären Endpunkten gar nicht erschienen. Es waren immerhin 4 Prozent mit einer QT-Zeit-Verlängerung. Ein Todesfall durch Arrhythmie, der möglicherweise dahin geht. Zu diesem doch präspezifizierten Endpunkt wären baldige Daten gut.

Zusammenfassend das, was Professor Ludwig gesagt hat: Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse und bei der Methodik sehen wir den Zusatznutzen noch nicht als belegt an. Aber aufgrund der hohen Remissionsrate, die bisher nicht da war, und der korrespondierenden Besserung der Symptome erwarten wir, dass bei kompletter Auswertung der Studie etwas herauskommt. Es gibt keine überzeugende Alternative für diese Patientengruppe. Es gibt eine hohe klinische Aktivität. Eine Begrenzung sehen wir allerdings in der frühen Entwicklung von Resistenzen, die die Remissionsdauer relativ kurz machen. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Spehn. Sie haben das nochmals auf den Punkt gebracht, was Herr Ludwig schon angesprochen hatte. Heute geben die Fakten, wie sie auf dem Tisch liegen, formal eine positive Bewertung noch nicht her. Sie sind sich aber relativ sicher, dass, wenn die Studien vorliegen, der Zusatznutzen da ist. Das führt uns natürlich in ein Dilemma. Das will ich an dieser Stelle nur kurz in Erinnerung rufen. Herr Professor Griesinger, Sie wollten auf Herrn Spehn replizieren. Sie haben an verschiedenen Stellen sehr auffällig den Kopf geschüttelt.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Sie haben das schon richtig wahrgenommen. – Ich würde zum einen gern etwas sagen zur prognostischen Abschätzung von EML4-ALK oder von ALK-rearrangierten Patienten. Sie haben gerade die EGF-Rezeptor-mutierten Patienten als andere molekulardefinierte Gruppe genannt. Hier ist es ganz klar so, dass die EGF-Rezeptor-Mutation oder die aktivierende EGF-Rezeptor-Mutation – um es genauer zu sagen – kein prognostisch günstiger Faktor ist, der unabhängig von der Therapie ist. Es ist aber bei den ALK-positiven Patienten relativ klar belegt, dass dem nicht so ist. Die Prognose von ALK-positiven Patienten ist genauso ungünstig wie die Prognose von Wildtyp-Patienten. Es gibt relativ wenige, aber doch sehr gut analysierte retrospektive Daten; Sie sind darauf eingegangen. Cross-3-Vergleiche bei retrospektiven Daten sind extrem schwierig. Mein Punkt ist – ich denke, das sollte man nicht vermischen –, dass Wildtyp-Patienten, auch wenn sie Nichtraucher sind, eine günstigere Prognose haben, weil diese Patienten weniger Komorbiditäten haben, einen besseren PFS usw., sie sind besser therapierbar. Diese Patienten haben eine günstigere Prognose als Wildtyp-Patienten, die geraucht haben. Das ist überhaupt keine Frage. Wenn man diese nicht rauchenden Wildtyp-Patienten mit ALK-positiven Patienten vergleicht,

dann laufen die exakt gleich. Das heißt, man kann immer wieder sagen, es wiederholt sich immer wieder: ALK ist ein ungünstiger prognostischer Faktor. Die einzige Möglichkeit, ALK-positiven Patienten die Prognose zu verbessern, ist eine Exposition zu Crizotinib. – Vielen Dank.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte auf den Beitrag von Herrn Wolf zurückkommen, um zu verhindern, dass ein Missverständnis entsteht. Wir kritisieren überhaupt nicht, dass wir in dem Overall Survival keinen Unterschied sehen können. Wir verlangen nicht etwa, dass auf das Crossover verzichtet wird. Das ist nicht unser Kritikpunkt an diesem Dossier. Wir denken auch, dass wir primär das Overall Survival für die Bewertung nicht heranziehen können, um den Vorteil zu zeigen. Was wir kritisieren, ist, dass für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik bereits vorhandene Daten in dem Dossier nicht vorliegen und wir die deshalb nicht in die Bewertung einbeziehen können. Sie haben vermehrt darauf hingewiesen, dass Sie alles vorgelegt haben, was Ihnen zur Verfügung steht. Ich kann die Datenflüsse in Ihrem Konzern nicht beurteilen. Ich muss sagen: In dem Moment, wo Sie so etwas präsentieren, liegen die Daten bei Pfizer vor. Dann würde ich sie in dem Dossier erwarten.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Frau Wieseler, wir haben im letzten Moment versucht, den Topline Report in das Dossier einzuarbeiten. Die Daten, die wir Ihnen zur Verfügung gestellt haben, waren die Daten, die auch den Zulassungsbehörden zur Verfügung gestellt worden sind. Wir haben, als der vollständige Clinical Study Report durch die Qualitätssicherung gegangen ist, ihn dem G-BA zur Verfügung gestellt. Sobald diese Daten vorhanden waren, haben wir sie Ihnen zur Verfügung gestellt. Wir haben den vollständigen Clinical Study Report zu der Stellungnahme hinzugefügt. Mehr als diese Transparenz können wir nicht liefern.

Zweitens haben wir in dieser Stellungnahme die Fragen, die Sie berechtigterweise gestellt haben, weil Ihnen der vollständige Clinical Study Report im Dossier nicht vorlag, zu beantworten versucht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Leverkus. – Es hat sich Herr Professor Dr. Witt von der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft gemeldet. Herr Witt, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Witt (POA):** Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Vielleicht, um den Bogen größer zu machen: Wir haben ein Molekül beziehungsweise Medikament, das bessere Remissionen macht, längeres progressionsfreies Überleben und auch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hat. Das ist die Deutungshoheit der Ärzte dabei. Insofern ist jetzt die Frage, wie unsere Haltung im Zusammenhang – wie Herr Professor Wolf es dargestellt hat – mit den Patienten und deren Schnittstelle ist. Wir würden uns freuen, wenn wir damit überzeugen könnten, dass wir durch unsere Deutungshoheit einen Zusatznutzen hätten, bei allen Kritikpunkten, die hier angesprochen worden sind. Insofern wäre das mein Statement. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Frau Dr. Faber, bitte.

**Frau Dr. Faber:** Es gab für mich ein Unverständnis, welche Daten geliefert worden sind und welche nicht. Vielleicht könnten Sie das für mich verständlich wiederholen. Frau Wieseler hat kritisiert, dass Sie auf dem Kongress Daten vorgestellt hätten – das heißt, dass Sie diese Daten auch haben –, die aber dem IQWiG nicht zur Verfügung gestellt wurden. Deshalb würde mich eine konkrete Antwort auf diese Frage interessieren.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Wir haben dem IQWiG die Daten, die auf dem Kongress vorgestellt worden sind, zur Verfügung gestellt. Frau Wieseler wollte zu diesem Zeitpunkt noch die technischen Ausdrücke dieser Daten haben, den Hintergrund. Die Slides, die Informationen, haben wir dem IQWiG zur Verfügung gestellt. Wir haben die Daten, die auf dem Kongress gezeigt worden sind, unmittelbar zur Verfügung gestellt, und wir haben die Daten, die wir der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt haben, auch zur Verfügung gestellt. Als der ausführliche Report über die klinischen Studien mit vielen Details, mit technischen Sachen durch die Qualitätskontrolle gegangen ist, haben wir dem IQWiG das auch zur Verfügung gestellt. Er ist mit der Begründung nicht akzeptiert worden, dass das Verfahren schon zu weit fortgeschritten war. – Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage beantwortet.

**Frau Dr. Faber:** So ganz nicht. Für mich als ZuhörerIn gibt es einen Disput zwischen den Daten, die das IQWiG gebraucht hätte und nicht hat, die Sie aber geliefert haben. Vielleicht versteht das IQWiG Ihre Antwort. Die stecken tiefer in der Materie drin. Ich habe es nicht so richtig verstanden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Deshalb hat sich Frau Wieseler jetzt auch gemeldet.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht kann ich nochmals versuchen, das zu erläutern. Herr Leverkus, es ist richtig, Sie haben uns die Slides von dem ESMO-Kongress zur Verfügung gestellt. Auf diesen Slides haben Sie einen Effekt dargestellt, aber nicht die gesamte Auswertung, die Sie gemacht haben, um diesen Effekt zeigen zu können. Um diesen Effekt bewerten zu können, hätten wir aber die gesamte Auswertung gebraucht. Diese Auswertung liegt in Ihrem Haus vor. Sonst hätten Sie den Effekt auf den Slides nicht zeigen können. Wir hätten gern diese gesamte Auswertung gesehen, weil wir sonst diese Daten nicht bewerten können. Das ist unabhängig davon, ob Sie das bei den Zulassungsbehörden eingereicht haben, ob Sie das in einen Studienbericht eingearbeitet haben. Wir hätten diese Auswertung auf Basis eines SaaS-Tabellensatzes – den Sie haben müssen, sonst können Sie diese Slides nicht machen – bewerten können. Sie hätten die Auswertung – so verstehe ich auch die Dossieranforderungen, das ist genau spezifiziert, welche Daten da sein müssen, damit das ganze bewertbar wird – aus meiner Sicht in dem Dossier zeigen können.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Die Daten liegen Ihnen doch jetzt vor, Frau Wieseler.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es antwortet jetzt Herr Leverkus. Bitte schön, Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Frau Wieseler, dass wir Ihnen diese Daten nicht eingereicht haben, liegt an dem Conditional-Verfahren. Wir haben Ihnen diese Daten aber nachgereicht, und die Daten liegen Ihnen jetzt vor.

**Frau Dr. Wieseler:** Sie lagen uns für die Bewertung des Dossiers nicht vor.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie liegen jetzt vor; bei der Dossierbewertung lagen sie noch nicht vor. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Wurden die Daten zur Morbidität mit Lebensqualitätsbögen erhoben, den QLQ-C30, oder wurden sie separat erhoben?

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

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer):** Wenn Sie die Frage ganz kurz wiederholen könnten, wäre das nett.

**Frau Dr. Grell:** Nach dem Dossier ist es so, als wenn die Morbiditätsdaten mit Hilfe von Lebensqualitätsdatenmessungen erhoben wurden. Es gibt nur QLQ-C30 und QLQ-LC13. Es sind quasi identische Instrumente, die die Morbidität und auch die Lebensqualität abbilden. Verstehe ich das richtig?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Glastetter.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer):** Die Lebensqualität und die Morbidität wurden erhoben – das sagten Sie schon richtig – mittels der QLQ-C30-Fragebögen der EORTC. Das ist ein allgemeiner Fragebogen, der auf verschiedene Tumorerkrankungen anwendbar ist und der bestimmte Bereiche wie Zurechtkommen im alltäglichen Leben, soziales Leben, körperliche Aktivität usw. sowie ein paar für viele Tumorerkrankungen typische Symptome und teilweise auch Nebenwirkungen abdeckt. Das Modul LC13 ist ein lungenkrebspezifisches Modul, in dem die häufigsten beim Lungenkarzinom vorkommenden Symptome und teilweise auch Nebenwirkungen aus bekannten Chemotherapien überprüft werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Wolf.

**Herr Prof. Dr. Wolf (Onkologische Spitzenzentren):** Ein Kommentar zu Frau Wieseler, weil sie mich direkt angesprochen hatte. Es fällt mir sehr schwer, das aus der klinischen Perspektive zu verstehen, wenn Sie sagen, Sie zweifeln gar nicht daran, dass die Patienten länger leben, und wir uns alle einig waren, dass die Patienten dreimal so lange leben. Herr Griesinger hat das sehr schön ausgeführt. Alle Daten, die es dazu gibt, sind nicht prognostisch, sondern prädiktiv. Ich habe eigene Daten vorgebracht.

Um auf die Frage von Herrn Spehn zu antworten: Die sind zur Veröffentlichung eingereicht. Jetzt können wir wegen der Systematik des IQWiG, weil man es nicht mehr in randomisierten Studien zeigen kann, diesen ohne jede Frage extrem patientenrelevanten Endpunkt, nämlich dass die Patienten dreimal so lange leben, nicht mehr in die Beurteilung einfließen lassen. Das ist etwas, was mir sehr schwer fällt. Aufgrund einer solchen Systematik wäre das wirksamste Medikament in der Onkologie, das Glivec, überhaupt nie zugelassen worden. Man hat erst Jahre nach der Zulassung in den Krebsstatistiken gesehen, dass sich das Überleben massiv ändert.

Ich weiß, dass ich ein bisschen penetrant bin, weil ich jetzt permanent außerhalb der Systematik des IQWiG argumentiere. Man muss es einmal sagen: Das ist die neue Situation, die wir mit der personalisierten Medizin haben. Wir haben so große Effektivitätsunterschiede, dass wir nach der Systematik des IQWiG bei den besten Medikamenten in Zukunft keine Überlebensdaten in randomisierten Studien haben werden. Ich denke, das muss in die Beurteilung einfließen. Jeder Patient will länger leben, wenn er diese Diagnose hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Penetranz ist hier kein Ausschlusskriterium. Das erleben wir häufiger, Herr Professor. Wenn es dem Patienten dient, ist Penetranz sicherlich angezeigt. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Wir haben einen Aspekt vergessen, und angesichts des von Herrn Hecken zitierten Dilemmas möchte ich darauf zurückkommen. Herr Hecken, ich kann allerdings wenig Optimismus verbreiten. Sie werden mit dieser schwierigen Situation zumindest in der Onkologie in Zukunft regelmäßig umgehen müssen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Deswegen will ich es auch gern sauber aufarbeiten.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Wir haben deswegen in unserer Stellungnahme klar formuliert, dass wir im Augenblick formal eindeutig mit der Bewertung des IQWiG übereinstimmen, dass wir aber glauben – das ist hier von einzelnen Onkologen und Pneumologen geäußert werden –, dass, wenn alle Daten, auch die Daten aus der Phase-III-Studie, verfügbar sind, ein Zusatznutzen erkennbar sein wird, dass wir sehr dafür plädieren, diese frühe Nutzenbewertung auf ein Jahr zu befristen. Das würde bedeuten, dass auch die Phase-III-Daten der EMA vorgelegt werden müssen und hoffentlich alle Daten, die das IQWiG benötigt, an das IQWiG geschickt werden. Deswegen haben wir in unserer Stellungnahme klar gesagt: formal Zustimmung, aber Befristung auf ein Jahr.

Zwei Dinge möchte ich in diesem Kreis so nicht stehen lassen. Es handelt sich nicht um eine bösartige Erkrankung, die bisher nur unbefriedigend behandelt werden kann, wo wir die Treibermutation identifiziert haben, sondern es handelt sich um eine bösartige Erkrankung mit zahlreichen Treibermutationen. Eine ist die, die mit Crizotinib attackiert wird, sicherlich eine für die Pathophysiologie sehr wichtige.

Herr Wolf, ich muss Ihnen vehement widersprechen. Crizotinib mit Imatinib zu vergleichen, ist wissenschaftlich unseriös, weil Sie eine Erkrankung mit einer einzigen Mutation haben, die Sie mit einem Medikament gezielt ausschalten. Wir reden inzwischen von Überlebensraten von 90 Prozent nach zehn Jahren. Das können Sie in keiner Weise mit etwas vergleichen, wo Sie eine Vielzahl von Mutationen haben, wo wir wissen – Herr Spehn hat das deutlich ausgeführt –, dass relativ rasch, rascher als bei anderen Tyrosinkinaseinhibitoren, Mutationen auftreten, die möglicherweise sogar die Erkrankung für andere Therapien resistent machen. Deswegen von einer Verdreifachung der Überlebensrate aufgrund persönlicher Erfahrungen zu sprechen, empfinde ich wissenschaftlich nicht für vertretbar. Herr Spehn wird das noch einmal kommentieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Ludwig. – Herr Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Die Überlebensdaten hängen an der Kontrollgruppe. Nimmt man als Kontrollgruppe alle Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, dann ist das Überleben nach einer Metaanalyse in der Tat bei acht bis zwölf Monaten. Unabhängig von dem Mutationsstatus sind die Patienten, um die es hier geht, andere. Sie entsprechen nicht dem Gesamtkollektiv von Bronchialkarzinompatienten. 95 Prozent haben Adenokarzinom; die haben ohnehin eine bessere Prognose. Die Patienten sind jünger, 50 bis 52 Jahre; das zieht sich durch die Studien durch. Es sind Nichtraucher; die haben für sich sowieso eine bessere Prognose. Es gibt mehr Frauen; auch die haben eine bessere Prognose. Das hat Frau Shaw 2009 publiziert. Das sind jetzt keine unpublizierten oder eingereichten Daten. Wenn man das vergleicht, sieht man noch nicht einmal einen signifikanten Unterschied zwischen der ALK-Mutation und der EGFR-Mutation, sondern nur einen Trend im Gesamtüberleben. Dann ist in der Tat in dem publizierten Vergleich das mediane Überleben für die ALK-Mutierten bei 24 Monaten erreicht. Das ist eine sehr kurze Kurve mit einer sehr kurzen Nachbeobachtungszeit. Sie endet nämlich auch bei 25 bis 26 Monaten. Das heißt, das ist nicht gut belastbar. Aber im Umkehrschluss zu sagen, wir haben andere Daten, wonach wir von acht bis zwölf Monaten reden, und das verdreifachen wir, das sehe ich nicht. Wir hätten gerne Daten, die das untermauern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Anmerkung an dieser Stelle, Herr Spehn, weil Sie das Argument „selection of the fittest“ schon einmal gebracht hatten. Sie haben in Ihrem ersten Wortbeitrag als Conclusio, wenn ich das für mich richtig zusammengefasst habe, gleichwohl gesagt, dass Sie trotz dieses positiv beeinflussenden „selection of the fittest“-Faktors, wie Herr Ludwig es eben auch gesagt hat, davon überzeugt sind, dass sich, wenn man belastbare und länger laufende Studien hat, im Vergleich zu normalen Patientenpopulationen, also bunt gemischten, nicht nur junge Männer – ich habe mit



Freude zur Kenntnis genommen, dass man mit 52 noch in die Kategorie der Jungmänner fällt; das Kriterium Nichtraucher kann ich leider nicht erfüllen –, also auch bei einer normalen Durchmischung des Kollektives, ein Zusatznutzen belegen ließe.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Vor allem weil in der Symptomkontrolle die Crizotinib-Patienten besser profitieren. Das Gesamtüberleben wird man nicht zuverlässig einschätzen können. Aufgrund eines Vergleichs mit der Gesamtgruppe dahin zu kommen, dass das Überleben der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom verdreifacht ist, geht nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Haas.

**Frau Dr. Haas:** Wir widmen uns in der Diskussion bis hierher eigentlich die ganze Zeit ausschließlich der ersten Patientengruppe, sind aber überhaupt noch nicht auf die zweite gekommen, die gegenüber Best Supportive Care steht. Wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Zulassung für die fortgeschrittene Erkrankung ist und dann auch noch sozusagen verschärfend für die vorbehandelte Krankheitssituation, dann sind wir sehr viel häufiger in der Ausgangssituation, als das jetzt im Abbild dieser Diskussion stattfindet, dass wir ein ECOG von 2 und darüber haben. Wenn das Konzept, das Sie so eindringlich darstellen, funktioniert, dann würde ich auch erwarten, dass genau an dieser Patientengruppe die rasche Symptomlinderung am allerbesten zu demonstrieren wäre. Warum haben wir hierzu nicht die entsprechenden Daten im Dossier?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es antwortet sofort Herr Kalanovic.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer):** Ich kann Ihnen da völlig zustimmen. Wir gehen davon aus, dass diese Patienten genauso profitieren. Für die EGF-Rezeptoren ist das als sogenanntes Lazarus-Phänomen beschrieben. Aus Einzelberichten – es gibt nicht so viele ALK-positive Patienten – wissen wir, dass hier in Deutschland in der Klinik schon beobachtet wurde, dass Patienten in einem sehr schlechtem Allgemeinzustand, zum Beispiel beatmungspflichtig, Crizotinib bekommen haben, nachdem die Mutation identifiziert wurde, und nach wenigen Tagen das Krankenhaus verlassen konnten. Wir sind der Überzeugung – das ist in unserer Stellungnahme ausgeführt, und das haben wir auch im Beratungsgespräch so dargelegt –, dass auch Patienten in schlechterem Allgemeinzustand von der Substanz profitieren. Es ist eine orale Substanz. In der Studie selber ist es aber so – das ist durchaus üblich –, dass man 0, 1 und 2 als ECOG-Status einbezogen hat. Deswegen kommen wir hier zu dieser Aufteilung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Haas, eine Nachfrage?

**Frau Dr. Haas:** Die Einzelfallberichte sind natürlich nicht von dem Wert, wie wir ihn hier brauchen. Wenn Sie sagen, hier ist ein Unterschied zwischen der von der Zulassung umfassten Population und der in der Studie umfassten Population, dann wäre das zum Beispiel ein Bereich, für den unbedingt Daten erforderlich sind. Denn es ist nicht selten, dass Patienten in einer Verfassung zur Therapieentscheidung kommen, wo nur dann die ganze Sache Sinn macht, wenn sie dadurch zum Beispiel den ECOG verbessern können.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer):** Selten ist die Erkrankung insgesamt. Es ist extrem schwierig, die Studie an sich durchzuführen. Das muss man ganz klar sagen. Es sind 5 Prozent der Patienten. Es ist eine sehr aufwendige Studie gewesen. Patienten mit ECOG 3 oder 4 machen nach unseren Recherchen – es gibt nur Schätzungen – maximal 20 Prozent aus. Wenn Sie die 5 Prozent der Lungenpatienten nehmen und davon noch die, die für eine Studie in Frage kommen, und davon 20 Prozent, dann wird

es schwierig. Es ist nicht so einfach, diese Daten zu erheben. Deshalb muss man oft im Analogieschluss – das hat auch die Zulassungsbehörde gemacht – davon ausgehen, dass auch die im schlechteren Zustand davon profitieren können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Haas direkt dazu.

**Frau Dr. Haas:** Ich glaube, die Frage, die ich gestellt habe, fokussiert sich im Alltag auf die Gruppe 2, vielleicht auch einige Patienten der Gruppe 3; 4 wird eher die Ausnahme sein. Aber Sie selbst haben auf die rasche Symptomlinderung hingewiesen. Das war der Anlass, danach ein bisschen genauer zu fragen.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer):** Dann habe ich Ihre Frage falsch verstanden. 2 ist in der Studie enthalten und hat genau den gleichen Vorteil wie die 0 und 1.

**Frau Dr. Haas:** 3 und 4 waren nicht enthalten. So habe ich Sie vorhin verstanden.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer):** Genau.

**Frau Dr. Haas:** Aber es ist von der Zulassung umfasst. Wenn Sie mit rascher Symptomlinderung argumentieren, dann kann man da etwas erwarten.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer):** Genau. Das erwarten wir auch.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Wolf, um einem Missverständnis vorzubeugen: Wir wissen nicht, ob das Überleben verlängert wird. Das ist im Moment nicht zuverlässig abzuschätzen. Ich denke, Herr Spehn hat die entsprechende Argumentation vorgetragen. Das ist nicht der Grund, warum wir hier sagen, wir können keinen Zusatznutzen feststellen. Das ist nicht unser primärer Kritikpunkt an dem Dossier, weil wir die Situation, die dazu führt, nachvollziehen können. Unser primärer Kritikpunkt ist, dass uns der Zusatznutzen in den anderen Endpunkten nicht nachgewiesen wurde, potenziell allein deshalb, weil uns die Daten nicht vollständig vorlagen.

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

**Herr Prof. Dr. Wolf (Onkologische Spitzenzentren):** Ich wollte kurz auf Herrn Ludwig antworten, der mir wissenschaftliche Unseriosität vorgeworfen hat. Ich werde trotzdem höflich und sachlich antworten. Ich glaube, bei den 65 Prozent der Patienten, die eine Remission haben, besteht kein Zweifel, dass das aberrante ALK die Treibermutation ist. Sonst hätten sie keine Remission. Ich denke, darüber herrscht in der Fachwelt Konsens. Ich kann die entsprechende Publikation gern zur Verfügung stellen. Es ist kein Widerspruch zu diesem Prinzip, dass die Situation bezüglich der Resistenzentwicklung bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom sehr viel komplizierter und ungünstiger ist. Aber das ist ein anderes Arbeitsgebiet, das wir im Moment auch angehen.

Frau Wieseler, nochmals zu Ihnen. Das habe ich verstanden. Ich will mich nicht wiederholen, weil Herr Griesinger das schon sehr schön ausgeführt hat: Mich irritiert einfach, dass, wenn wir – auch in Übereinstimmung mit der internationalen Fachwelt – das Verständnis haben, dass ALK im Gegensatz zur EGF-Rezeptor-Mutation kein prognostischer Marker ist – da gibt es die Daten von Shaw; ich habe eigene Daten zitiert; es gibt viele Abhandlungen darüber –, sondern ein prädiktiver Faktor, das nicht

in die Bewertung eingeht. Denn ein längeres Überleben ist ein relevanter Zusatznutzen für die Patienten, vielleicht sogar der relevanteste.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde gerne einen Satz für das Protokoll dazu sagen, Herr Hecken. Die wissenschaftliche Unseriosität, Herr Wolf, bezog sich auf den Vergleich Imatinib/Crizotinib. Sie sprechen von sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern. Damit erzeugen Sie den Eindruck, als ob man mit Crizotinib auch nur annähernd eine gleich gute Prognose erreichen kann wie mit Imatinib. Dass es nicht eine Treibermutation, sondern viele gibt, ist, glaube ich, durch die guten Untersuchungen der nationalen Konsortien unbestreitbar. Eine Mutation, die nach sechs oder sieben Monaten mit Resistenzen aufwartet, ist eine wichtige Mutation, die durch andere wichtige Mutationen ersetzt wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ludwig. In der Tat hatten Sie Ihren Vorwurf auf exakt diesen Vergleich gestützt. Das kann ich an dieser Stelle unterstützen. Wir werden das wörtlich im Protokoll nachlesen können. – Jetzt hat Frau Dr. Grell das Wort.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine ganz einfache Frage. Mir ist etwas in der Stellungnahme aus dem klinischen Bereich aufgefallen, und ich habe es nirgendwo gefunden: Wie viele Komplettremissionen gab es in der 1007-Studie?

Dann hätte ich noch eine Frage zur Auswertung der Nebenwirkungen. Aber vielleicht beantworten Sie zuerst meine erste Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Glastetter.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer):** Es gab eine Komplettremission.

**Frau Dr. Grell:** Die zweite Frage bezieht sich auf Ihre Auswertung der Nebenwirkungen. Sie haben sie nach Inzidenz aufgeschlüsselt, also über die Zeit hinweg. Ich stelle mir die Frage, ob diese Art der Auswertung bei den sehr unterschiedlich langen Verläufen in der Kontrollgruppe – da kann man eigentlich nur bis zum Crossover gehen – und der Crizotinib-Gruppe eigentlich das angemessene Verfahren war. In den Stellungnahmen hat jemand angemerkt, dass die Auswertung der Nebenwirkungen vielleicht bis zum Zeitpunkt des Crossover begrenzt werden sollte. Das fand ich einen guten Vorschlag. Würden Sie dazu bitte nochmals Stellung nehmen.

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

**Herr Leverkus (Pfizer):** Wir haben in der Stellungnahme die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigt. Nach dem epidemiologischen Verfahren, das auch die Personenjahre, die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume berücksichtigt, haben wir darauf standardisiert.

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

**Frau Dr. Grell:** Das würde aber voraussetzen, dass wir gleiche Ereigniszeiten über die Zeit haben. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass wir am meisten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie haben. Oder?

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

**Herr Leverkus (Pfizer):** In der Analyse sehen Sie im Prinzip auch, dass Ereignisse, die relativ früh auftreten, noch immer ein Signal bleiben. Aus der Beobachtungszeitgruppe werden sie herausgezogen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das eine akzeptable oder verständliche Antwort, Frau Grell?

**Frau Dr. Grell:** Verständlich, aber aus meiner Sicht nicht akzeptabel.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Deshalb habe ich auch entsprechend differenziert. Aber das ist etwas anderes. – Frau Wieseler, Sie hatten dazu noch eine fachliche Frage, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Leverkus, die Personenjahre, die Sie angeben, sind abhängig vom Ereignis. Sie haben nicht die Zahl der Ereignisse über die Gesamtpersonenjahre unter der Behandlung dargestellt, vielmehr sind sie abhängig vom Ereignis. Können sie kurz erläutern, wie Sie das errechnet haben?

**Herr Leverkus (Pfizer):** Ich weiß nicht, ob ich das in vollständiger Tiefe machen kann. Ich würde Ihnen die Formel und die Publikation gerne zur Verfügung stellen. Man hat für jeden Patienten die Gesamtbeobachtungszeit berücksichtigt, und man hat im Zähler die Anzahl der Events.

**Frau Dr. Wieseler:** Das heißt, das ist ausschließlich auf die Patienten bezogen, die das Ereignis hatten, und nicht auf die Gesamtpopulation?

**Herr Leverkus (Pfizer):** Nein, auch auf die, die es nicht hatten.

**Frau Dr. Wieseler:** Dann verstehe ich nicht, warum die Personenjahre vom Event abhängig sind. Dann würde ich erwarten, dass ich für die Gesamtpopulation immer die gleichen Personenjahre habe.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Nicht immer. Sie müssen im Prinzip im Nenner für die Patienten, bei denen das Ereignis eintritt, nur die Zeit bis zum Ereignis zählen. Wenn Sie zwei oder drei unterschiedliche Ereignisse haben, mag ein Patient dieses Ereignis nach drei Tagen bekommen. Das heißt, seine Beobachtungszeit ist im Nenner drei Tage. Wenn er das Ereignis gar nicht bekommt, ist es die Beobachtungszeit. Das erklärt die Unterschiede.

**Frau Dr. Wieseler:** Danke.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Gern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir noch Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe drei kurze Punkte. Ich habe hier zehn Anhörungen in der Onkologie mitgemacht. Ich glaube auch nicht, dass wir Imatinib vor uns haben. Das hat eine Ansprechrate von 95 Prozent. Aber von allen, die wir seit Januar 2012 diskutiert haben, ist es das mit der höchsten Ansprechrate. 65 Prozent haben wir noch nicht gehabt, auch nicht in den anderen Daten.

Ich finde den Vorschlag von Herrn Ludwig sehr attraktiv, dass Sie einen Weg finden, dass die fehlenden Daten, gerade was die Lebensqualität angeht, präsentiert werden. Ich habe den Vortrag damals in Wien zu den Lebensqualitätsdaten gehört. Das sind überzeugende Daten. Ich finde es frustrierend, dass das nicht eingehen kann. Ich will keine Schuldzuweisung machen, an wem es gelegen hat. Es

ist aber ausgesprochen unerfreulich, dass das in der Kommunikation der Hauptbeteiligten nicht geklappt hat.

Der dritte Punkt dazu ist: Sie haben eine Arztdiskussion mitbekommen. Das ist wahrscheinlich nicht vermeidbar. Ärzte sind genauso unterschiedlich wie in Ihren Kreisen auch. Deswegen müssen die Erfahrungen von unterschiedlichen Ärzten nicht identisch sein; es gibt immer den persönlichen Hintergrund. Übrig bleiben sollte trotzdem, dass die, die die Patienten mit diesem Medikament behandeln, sich extrem dafür engagieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Mir ist nach der Verfahrensordnung untersagt, innerhalb der Anhörung Bewertungen abzugeben. Aber was ich mir wünsche, Professor Wörmann, ist, dass Arzterfahrungen und Prognosen, die Ärzte untereinander teilweise differenzierend abgeben, nicht so weit divergieren wie die Betrachtungen, die Juristen, also mein Berufsstand, abgeben. Das wäre nämlich wirklich ein fatales Signal für die Patientenbehandlung in der Bundesrepublik Deutschland. Bei Ihnen unterstelle ich bei aller Unterschiedlichkeit immer ein etwas näher an der Evidenz liegendes Maß an Gleichförmigkeit.

(Herr Prof. Wörmann (DGHO): Wir wissen das sehr zu schätzen!)

Das war ein eher scherzhafter Einwand. Wenn ich etwas Anständiges hätte lernen wollen, hätte ich auch Medizin studiert. Aber in Ermangelung eines guten Abiturs musste die Jurisprudenz erhalten. Faktum ist, dass Sie, Herr Professor Wörmann, hier noch einmal herausgestellt haben, dass Sie aus dem, was Sie an Erfahrungen in den Anhörungen gewonnen haben, davon ausgehen, dass hier im Vergleich zu anderen Wirkstoffen mit außergewöhnlichen Ergebnissen und Resultaten zu rechnen ist, wo im Augenblick letztlich noch die Evidenz fehlt. Wie damit umzugehen ist, ist eine Bewertung, die der G-BA anzustellen hat. Das IQWiG hat sich korrekt, hat sich richtig verhalten, hat die Daten auf der Basis dessen bewertet, was zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung bei ihm vorlag. – Frau Dr. Faber, Sie hatten sich gemeldet. Bitte.

**Frau Dr. Faber:** Nur eine kurze Anmerkung zu Herrn Wörmann. Natürlich sind Erfahrungen, die Ärzte einbringen, sehr wichtig, auch die von Patienten. Das geschieht ja auch. Ich möchte aber daran erinnern, dass wir uns hier in einem Verfahren der evidenzbasierten Medizin und auch der Nutzenbewertung befinden. Da geht es nicht allein um die Erfahrungen der Ärzte. Sie fließen ein, aber es fließen auch sehr viele andere wichtige Gesichtspunkte ein, weil es sich um eine evidenzbasierte Nutzenbewertung handelt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dieser Hinweis ist richtig. Das liegt sowohl dem Gesetz als auch der Verfahrensordnung und allen anderen Dingen zugrunde. Insofern ist selbstverständlich, worauf Sie hinweisen, Frau Dr. Faber. Ich glaube, Herr Wörmann weiß auch – das war, glaube ich, das Petitum, das er hier in den Raum gestellt hat –, wie man zwischenzeitlich generierte Evidenz, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung möglicherweise noch nicht vorlag, in das Verfahren einbringen kann und damit auf der Basis evidenzbasierter Verfahren, die wir gemeinhin sehr hoch schätzen und die Grundlage unseres Handelns ist, zu einem auch mit Blick auf die Patientenversorgung richtigen und vertretbaren Ergebnis kommt. Nicht mehr und nicht weniger hat Herr Wörmann zum Ausdruck gebracht, der ja doch die Bewertungsverfahren an der einen oder anderen Stelle – Herr Wörmann, Sie gestatten mir, das ich das erwähne – öffentlich und öffentlichkeitswirksam, was die Betrachtung bestimmter relevanter Endpunkte angeht, durchaus kritisch begleitet, aber immer nah an der Evidenz, auch wenn es manchmal schwer fällt, das zu glauben.

So viel zu dem Disput, der hier für das Bewertungsverfahren keine Rolle spielt, der uns in der vergangenen Woche ein bisschen beschäftigt hat. Sie entnehmen dem, dass ich sowohl die offenen Briefe wie auch Ihre Grunderklärungen gelesen habe. Darüber werden wir uns privat und außerhalb einer solchen Anhörung irgendwann unterhalten. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich muss das, glaube ich, nicht kommentieren. Ich freue mich, dass das in aller Offenheit diskutiert wird, und auch, dass wir hier gemeinsam einen Weg finden, der der Tiefe dessen entspricht, was Sie bisher an Bewertung gehabt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das war der Punkt, der ein bisschen kibbelig war. Jeder hat sich in dem bisherigen Verfahren nach besten Kräften bemüht. Manchmal hatte man nur die Mortalität. Dann steht man im kurzen Höschen da. Aber wie gesagt, das machen wir an anderer Stelle. – Herr Nell, bitte.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch zwei Fragen. Es betrifft die Gruppe der Nicht-Adenokarzinom-Patienten. In der Fachinfo steht, dass es zurzeit keine Daten gibt. Mich würde interessieren, ob es mittlerweile etwas Neues gibt.

Dann würde mich noch etwas zu den Patientenzahlen interessieren. Die Patienten mit ECOG-Status 2 haben Sie zu 90 Prozent in die Chemotherapiegruppe sortiert. Wenn man sich aber nun die Aufteilung dieser Patienten in den Studien, die berücksichtigt sind, anschaut, dann müsste der Anteil der Patienten mit ECOG-Status 2, die noch in die Chemotherapiegruppe fallen, eigentlich niedriger ausfallen. Vielleicht könnten Sie Ihr Vorhaben bitte kurz skizzieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Frau Glastetter.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer):** Zu Ihrer ersten Frage zum Thema Plattenepithelkarzinompatienten. Diese Patienten haben seltener ein ALK-Rearrangement und wurden vornehmlich in der einarmigen Studie Profile 1005 untersucht, eine kleine Gruppe. Die mediane Ansprechrate, die bisher erreicht werden konnte, war 31 Prozent. Das ist niedriger als bei den Adenokarzinomen beziehungsweise bei den Nicht-Plattenepithel-Karzinomen. Ich möchte in diesem Zusammenhang aber darauf hinweisen, dass diese Patienten im Vergleichsarm mit Docetaxel behandelt werden und dort eine Ansprechrate von 7 Prozent erreicht wird. Es ist dennoch ein deutlicher Unterschied. Die Patienten sind seltener und werden in den Leitlinien bei der Testung oft nicht explizit erwähnt.

Zu Ihrer zweiten Frage, der regelhaften Chemotherapie nach Vorbehandlung von Patienten mit ECOG-Performance-Status 2. Es handelt sich bei dem Studienkollektiv um ein Patientenkollektiv, bei dem gewisse Ein- und Ausschlusskriterien enthalten sind, die der Standardisierung der Studie entsprechend vorgenommen werden müssen. Die Delphi-Befragung, die wir bei Experten diesbezüglich durchgeführt hatten, kam zu dem Schluss, dass allen Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 regelhaft eine Chemotherapie zukommen sollte, dass dies natürlich abhängig ist von den jeweiligen Komorbiditäten. Daher kam es zu dieser Schätzung von 90 Prozent, die tatsächlich regelhaft einer Chemotherapie zugeordnet werden können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Nell. Beantwortet das Ihre Fragen? – Der eine sagt so, der andere sagt so: ein altes rheinisches Lebensmotto. – Gibt es noch weitere Fragen aus diesem Kreis? – Herr Lack.

**Herr Lack:** Wenn wir schon bei den Kosten sind, würden wir dazu gerne noch Fragen stellen. Wenn es noch andere Fragen gibt, möchte ich nicht vorgreifen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir können zu den Kosten übergehen. Denn wir müssen langsam zu-  
sehen, dass wir zum Schluss kommen.

**Herr Lack:** Wir hätten ganz konkret Fragen zu den Angaben in Ihrem Dossier. Sie stellen dar, dass  
die Testung mittlerweile Routinediagnostik sei und deshalb keine zusätzlichen Kosten entstehen. Es  
ist aber so, dass das, was Sie als Routinetestung beschreiben, erst aufgrund des neuen Arzneimittels  
notwendig wird. Somit war es vor Inverkehrkommen dieses neuen Arzneimittels keinesfalls Routine-  
testung. Wie hoch beziffern Sie die Kosten? Denn Sie machen im Dossier keine Angabe. Welche Art  
von Test ist das? In den USA ist durch die FDA der FISH-Test vorgeschrieben. In der EMA-Zulassung  
steht nur, ein geeignetes Testverfahren muss verwendet werden. Uns würde interessieren, wie das  
aussehen muss. Uns würden auch die Kosten des FISH-Tests interessieren. Oder überhaupt: Wie  
hoch würden Sie die Kosten dieses „geeigneten Testverfahrens“ beziffern?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Lack. – Wer möchte antworten? – Ja, bitte  
schön, Herr Eichhorn.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer):** Zunächst zu Ihrer Eingangsfrage. Wir sind gemeinsam mit vielen Exper-  
ten der Auffassung, dass sich heutzutage neben anderen diagnostischen Verfahren für die betroffe-  
nen Patienten insbesondere mit einem Adenokarzinom die molekularpathologische Untersuchung auf  
verschiedene Treibermutationen zu einem Standard etabliert hat. Die ALK-Mutation ist 2007 entdeckt  
worden. Crizotinib war das erste Arzneimittel, das man hierfür spezifisch entwickelt hat. Nach unse-  
rem Kenntnisstand gibt es derzeit drei weitere Präparate, die zur Behandlung der ALK-Mutation ent-  
wickelt werden. Somit ist insbesondere die molekularpathologische Testung auf verschiedene Marker  
primär unabhängig von der im Anschluss gewählten Therapie, und es steht dem Arzt frei, welche  
Therapie er nimmt, entweder für EGFR- oder KRAS-Wildtyp-Patienten oder im Falle von ALK derzeit  
Crizotinib. Es gibt auch weitere Möglichkeiten, die Patienten, die positiv sind, bei den neuen Präpara-  
ten einzuschließen, zum Beispiel in Form von klinischen Studien.

Was die Kostenseite angeht, schließen wir uns der Einschätzung des IQWiG an und halten die 50 Eu-  
ro für plausibel, die es für die ALK-Testung ansetzt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Herr Lack?

**Herr Lack:** Wie teuer ist der FISH-Test? Diese Frage hatte ich gestellt; sie ist nicht beantwortet wor-  
den. Welche Art von Test ist es? Das kann sicher Herr Auch noch besser hinterfragen, der in der KBV  
für Laborleistungen zuständig ist. Uns würde schon interessieren, wie Sie die 50 Euro herleiten. Ich  
weiß nicht, ob Sie eine Grundlage für die Berechnung haben. Denn das IQWiG verwendet diese 50  
Euro allein auf der Basis eines anderen Beschlusses. Ich weiß nicht, aus welchen Gründen Sie das  
für plausibel erachten.

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

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich weiß nicht, ob das jetzt hier von Relevanz ist. Ich habe vor ein paar Wo-  
chen von einer Privatpatientin die Rechnung gezeigt bekommen, und sie hat gefragt, ob sie in Ord-  
nung war. Es ging um einen FISH-Test, der in Heidelberg gemacht worden ist. Es waren 1.200 und  
etwas Euro, nicht etwa 50, es war ein bisschen mehr.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist eine kleine Differenz, die sich allein durch die besondere  
Schwierigkeit und den 3,5-fachen Gebührensatz bei technischen Leistungen nicht erklärt, obwohl

„iudex non calculat“ der Grundsatz ist. Aber 50 bis 1.200 Euro, das ist ein bisschen mehr als das 3,5-Fache. – Herr Eichhorn, bitte.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer):** Es sind derzeit, glaube ich, zwei zugelassene validierte Verfahren in Deutschland im Einsatz, neben den Verfahren, die derzeit im Forschungsbereich in der Entwicklung sind. Von den zugelassenen Verfahren gibt es einen IHC-Test von der Firma Roche VENTANA. Von dem Test, von dem Sie gesprochen haben, dem FISH-Test, sind uns Kosten in Höhe von 100 bis 200 Euro bekannt. – Ich bitte das vonseiten von Frau Glastetter zu kommentieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Glastetter, was kennen Sie an Kosten?

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer):** Herr Eichhorn hat bereits darauf hingewiesen, es gibt zwei als In-vitro-Diagnostik zugelassene Verfahren. Davon wurde in den klinischen Studien der FISH-Test als Kompendiendiagnostik in den USA validiert. In Europa sind wir daran nicht gekoppelt, sodass sich tatsächlich die reinen Testkosten um die 50 Euro bewegen. Auch FISH-Tests sind ab 50 Euro zu haben, und die FISH-Diagnostik ist für 100 Euro mit der GKV abzurechnen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann müssen wir die Rechnung an Herrn Leienbach schicken und ihm sagen, er solle sich das ansehen. Manchmal gibt es ja grässliche Dinge im Leben. – Bitte schön.

**Herr Dr. Auch:** Ich bin in der KBV für Labor zuständig. Der Analogieschluss, BRAF-V600E-Mutation auf die in Frage stehende EML4-ALK-Translokation zu übertragen, ist nicht zulässig, weil es sich bei BRAF um eine Punktmutation handelt. Die Verfahren, die zum Nachweis der EML4-ALK-Translokation im Raume stehen, sind verschiedene. Herr Dr. Spehn hat es angesprochen. Es ist die Immunhistochemie, es ist die reverse Transkription mit PCR, und es ist die FISH-Analytik. Alle diese Verfahren haben unterschiedliche Aussagen, Sensitivitäten, Spezifitäten. Ich glaube, hier ist zu klären, ob diese Verfahren wechselseitig verwendet werden können oder ob es nur ein bestimmtes Verfahren ist, das die gewünschte Aussage erzielt. Erst danach lässt sich über die erforderlichen Kosten der Testung diskutieren. Aber eine RT-PCR oder eine FISH-Analyse für 50 Euro halte ich selbst nach EBM-Gebührenordnungspositionen, wie sie jetzt bestehen, für nicht durchführbar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich glaube, wir fischen hier im Trüben. Es ist eine klare Position, die beschrieben worden ist, die klipp und klar zum Ausdruck bringt, dass das, was als Kalkulation zugrunde gelegt wurde, die 50 Euro, die das IQWiG für plausibel betrachtet hat, nach der real existierenden Lebenswirklichkeit als zu niedrig gegriffen angesehen werden muss. Was denn jetzt real und reell ist, kann, glaube ich, hier nicht weiter ergründet werden.

Wenn es hierzu keine weiteren Fragen gäbe, dann frage ich nochmals: Gibt es zu anderen Punkten noch Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann frage ich: Gibt es vonseiten der Stellungnehmer das Bedürfnis, eine abschließende Bewertung abzugeben? – Herr Eichhorn. Dann sollten Sie dies an dieser Stelle zu aller Freude tun. Bitte schön.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer):** Sehr gerne. – Herr Hecken, meine sehr geehrten Damen und Herren, zum Abschluss möchte ich nur noch einmal betonen: Alle Daten liegen jetzt vor. Wir haben mit unserer Stellungnahme die Originaldaten aus der Phase-III-Studie, die wir Ende Februar der Zulassungsbehörde vorgelegt haben, mit vorgelegt, die insbesondere die heute oft zitierte Lebensqualitätsanalyse dahin gehend beantworten, dass wir für PFS, für ORR, für die Verbesserung von Krankheitssymptomen, für die Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitigem Nachweis mit entsprechendem Evidenzgrad von Verträglichkeit und Sicherheit davon überzeugt sind, dass Crizotinib jetzt mit den



randomisierten Daten einen erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen versus Pemetrexed beziehungsweise Chemotherapie aufweist. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Meine sehr geehrten Damen und Herren, nur noch einmal zur Klarstellung auch für mein Gehirn und mein Zeitraster. Sie haben die Daten, die für den Februar von der EMA angefordert worden sind, der EMA zum Februar im Rahmen dieses Verfahrens zu einer befristeten Zulassung vorgelegt. Das heißt, Sie sind dort in den Fristen geblieben. Sie haben sie zeitgleich in das Nutzenbewertungsverfahren, das wir hier betreiben, eingeführt. Die Zeittafel hat sich durch die mit der bedingten Zulassung verbundenen Staffelung, die die EMA Ihnen aufgegeben hat, bei der bei Ihnen kein schuldhaftes Zögern eingetreten ist, ergeben. Ist das so korrekt?

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer):** Das ist vollkommen korrekt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist aus meiner Sicht eine ganz wesentliche Sachlage. Meine Frage jetzt: Gibt es dazu weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich für die interessante Diskussion und Ihre Geduld. Wir werden im Lichte der heutigen mündlichen Anhörung die notwendigen Entscheidungen zu treffen haben. Danke, guten Heimweg und schönen Tag noch!

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr