

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Aflibercept

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Juli 2013
von 10.08 Uhr bis 11.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Herr Dr. Aguirre
Frau Dr. Rosenfeld
Frau Dr. Schmalowsky
Herr Dr. Sievert

Angemeldete Teilnehmer der Firma Medac Pharma GmbH:

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Johannes (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Schmoll

Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):

Herr Prof. Dr. Seufferlein (nicht anwesend)
Herr Prof. Dr. Ebert (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Paulides

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):

Herr Dr. Wilken
Herr Prof. Dr. Paar

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum heutigen mündlichen Stellungnetermin hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Zwei der Stellungnehmer fehlen noch. Ich glaube aber, das sollte nicht zulasten derjenigen gehen, die pünktlich gekommen sind. Wir beginnen mit dem Anhörungsverfahren und werden sicherlich auch einige Zeit brauchen, bis der pharmazeutische Unternehmer vorgetragen hat etc. pp., sodass wir diese Meinungen dann eben auch noch im weiteren Verlauf unserer Anhörung einholen können.

Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir sprechen heute über einen Wirkstoff zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Zugrunde liegt eine Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Mai 2013 auf der Basis einer relevanten Studie mit 1.226 erwachsenen Patienten. Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Vorschlag, mit Blick auf die positiven Wirkungen des Wirkstoffs bezogen auf die Mortalität einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen als gegeben anzusehen, aber diesen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen mit Blick auf schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen, die es als erheblich einstuft, insgesamt auf einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen herabzustufen.

Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG liegen eine Reihe von Stellungnahmen vor, die sich naturgemäß eben auf dieses Spannungsverhältnis zwischen positiven Auswirkungen auf die Mortalität auf der einen Seite und schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen auf der anderen Seite beziehen. In verschiedenen Stellungnahmen wird auch deutlich ausgeführt, dass Daten zur Lebensqualität gerade mit Blick auf die schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen, die hier im Raume stehen, von Wichtigkeit sind, aber nicht in hinreichendem und notwendigem Umfang vorliegen etc. pp. Dieses Spannungsverhältnis wird, glaube ich, der Hauptpunkt sein – unbenommen auch anderer Punkte, die angesprochen werden können –, über den wir heute selbstverständlich sprechen müssen.

Stellungnahmen haben abgegeben – ich will das fürs Protokoll der guten Ordnung halber erwähnen – Sanofi-Aventis – das ist ganz klar –, die AkdÄ, die DGHO, die AIO, die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der vfa, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Merck Serono und Herr Joachim Röhmel.

Heute hier anwesend, um in diesem mündlichen Anhörungsverfahren eben auch die Positionen darzustellen, sind Herr Dr. Aguirre, Frau Dr. Rosenfeld, Frau Dr. Schmalowsky und Herr Dr. Sievert von Sanofi, Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Paulides von der AkdÄ, Herr Professor Schmoll von der DGHO. Herr Professor Seufferlein und Herr Professor Ebert von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sind noch nicht eingetroffen. Dann ist hier Dr. Erdmann von Medac Pharma. Herr Dr. Johannes von Medac Pharma ist erkrankt und hat sich deshalb kurzfristig entschuldigt. Dann sind hier Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa sowie Herr Dr. Wilken und Herr Professor Paar vom BPI.

Ich möchte Sie darauf hinweisen, dass wir heute ein Wortprotokoll führen. Deshalb ist meine herzliche Bitte, dass Sie, wenn Sie sich zu Wort melden, zu Beginn Ihrer Ausführungen Ihren Namen und die Institution, die Sie vertreten, nennen und dass Sie bitte das Mikrofon einschalten. Dann ist es einfacher für die Stenografen, das, was hier an teilweise doch sehr komplexen Sachverhalten dargestellt wird, entsprechend zu erfassen.

Ich sage noch einmal herzlich willkommen und würde vorschlagen, dass Sanofi zunächst einmal kurz einführt. Die Stellungnahmen haben alle, die hier sind, gelesen – das ist ganz klar –, aber vielleicht könnten wir noch auf die wesentlichen Punkte und die dissidenten Punkte, auf die Sie auch mit Blick

auf die Dossierbewertung des IQWiG repliziert haben, eingehen. Dann hätten wir einen Einstieg in eine hoffentlich fruchtbare und uns alle weiterbringende Diskussion. – Bitte schön, Herr Sievert.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Hecken, für die netten einführenden Worte. Ich sitze hier zusammen mit Frau Rosenfeld, die den Bereich evidenzbasierte Medizin vertritt, und mit Frau Schmalowsky, die für den Bereich Market Access zuständig ist. Herr Aguirre leitet den Bereich Onkologie/Hämatologie, und ich bin für die Medizin in diesem Bereich zuständig. Dass wir hier jetzt schon zum zweiten Mal seit Inkrafttreten des AMNOG mit einem onkologischen Präparat sitzen, das wiederum einen Überlebensvorteil als Patientennutzen mit sich bringt, stimmt uns eigentlich ganz froh. Von daher freuen wir uns. Trotzdem sind wir ein bisschen nervös. Ich habe mir daher ein paar Notizen gemacht, damit ich nicht vergesse, was ich am Anfang sagen wollte.

Wir hatten, glaube ich, hier noch keine Anhörung zum Kolorektalkarzinom, deswegen will ich ganz kurz auf das Kolorektalkarzinom eingehen. Ich würde auch kurz – aber wirklich kurz – die Substanz beschreiben, also welchen Mehrwert die Substanz für die Patienten im Rahmen der Zulassungsstudie aus unserer Sicht mit sich bringt, und dann ganz kurz nur auf wenige Punkte der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen; denn, wie Sie schon gesagt haben, es steht sowieso alles im Statement.

Kolorektalkarzinom ist der zweithäufigste Tumor. Von daher ist es eine sehr große Indikation. Leider ist aber auch heute noch das Fünfjahresüberleben im metastasierten Stadium, über das wir hier reden, sehr schlecht. Wie in vielen onkologischen Indikationen ist es nach Stadien eingeteilt. In Stadium I liegt die Überlebensrate nach fünf Jahren bei quasi 100 Prozent. Im Stadium IV, metastasiert, liegt auch heute noch die Rate an Patienten, die fünf Jahre überleben, bei unter 5 Prozent.

Gleichzeitig ist das Kolorektalkarzinom ein Beispiel dafür, dass der Fortschritt manchmal ganz kleine Schritte geht, trotzdem aber am Ende zu einem großen Fortschritt führt. Wir hatten 1990 quasi noch keine Chemotherapie. Man hat mit 5-FU und Folinsäure angefangen und das Überleben von sechs auf zwölf Monate verbessert. Dann hat man über Bolus-Infusionsschemata weitere Substanzen dazu bekommen, um das Jahr 2000 auch Oxaliplatin, Irinotecan, und diese dann sequenziell angewendet. Dann war man bei 16 bis 18 Monaten. Dann kamen Substanzen wie Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab dazu, sogenannte Biologicals oder neue Substanzen, und mittlerweile ist man bei 24 Monaten. Dass heißt, man hat insgesamt in dieser Zeit das Überleben vervierfacht. Der einzelne Schritt war aber immer nur ein Monat bis maximal drei Monate.

Zum Aflibercept ganz kurz. Aflibercept greift in die Gefäßneubildung am Tumor ein. Der Tumor braucht ab ungefähr 1 cm Größe eigene Blutgefäße, um weiter wachsen zu können. Dies wird über eine Vielzahl von Faktoren gesteuert. Ein Teil dieser Faktoren ist die Wachstumsfaktorenfamilie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren, VEGF; ich werde sie ab jetzt immer als VEGF bezeichnen. Es gibt bei den soliden Tumoren zwei entscheidende, VEGF-A und VEGF-B, und dann gibt es noch einen Placental Growth Factor, der dort ebenfalls eine Rolle spielt. Aus diesem biologischen Verständnis hat man versucht, eine Substanz zu entwickeln, die genau diese drei bei den soliden Tumoren entscheidenden Faktoren abfängt, hat die Rezeptoren nachgebaut, an die sie normalerweise koppeln, und die entscheidenden Arme genommen und hat da mit Aflibercept ein lösliches Fusionsprotein synthetisiert, das selektiv und mit hoher Geschwindigkeit und Bindungsstärke alle diese drei Faktoren abfängt. Das ist der Hintergrund des Aflibercepts, also die Idee dahinter.

Das hat sich in die Klinik übersetzt. Man kann das sehr schön nachverfolgen. Entweder man misst das freie Aflibercept im Blut, oder man misst die freien Wachstumsfaktoren im Blut. Da kann man sehr schön korrigieren. Daraus entstand auch eine sehr klare Dosisempfehlung von 2 mg/kg Körpergewicht pro Woche. Aufgrund der Halbwertszeit kann man es wöchentlich, zweiwöchentlich oder

dreiwöchentlich geben. In unserer Studie wurde es mit FOLFIRI kombiniert, das zweiwöchentlich gegeben wird. Von daher ist in dieser Studie die Dosierung 4 mg/kg Körpergewicht gewesen.

Im Bereich des metastasierten Kolorektalkarzinoms hat man verschiedene Chemotherapien zur Auswahl, und das Grundprinzip ist, dass man eine Chemotherapie, die nicht mehr wirkt, auf eine andere Chemotherapie mit einem anderen Wirkansatz umsetzt, um noch einmal ein Ansprechen des Tumors zu erreichen. Klassischerweise sind das Chemotherapien 5-FU Folinsäure mit entweder Irinotecan oder Oxaliplatin. Wenn das nicht mehr funktioniert, nimmt man wieder 5-FU Folinsäure – das behält man bei – und, je nachdem welches vorher nicht gegeben wurde, Oxaliplatin oder Irinotecan.

Genau diesem Verständnis und dieser viele Jahrzehnte lang geübten Praxis trägt unsere Studie VELOUR Rechnung, indem man sagt: Wir nehmen nur Patienten, die Oxaliplatin in der Erstlinie bekommen haben, und diese sollen mit FOLFIRI kombiniert Aflibercept bekommen oder Placebo. Das zum Patientenkollektiv, das in unserer Studie und im Zulassungstext abgebildet ist.

Der primäre Endpunkt Overall Survival war positiv. Das brauche ich, glaube ich, nicht weiter auszuführen. Die sekundären Endpunkte wie progressionsfreies Überleben und Remissionsrate waren ebenfalls positiv signifikant und klinisch relevant, was im Bereich Kolorektalkarzinom in der Second Line ein eher seltenes Phänomen darstellt. Deswegen glauben wir, dass diese Studie für die Patienten tatsächlich einen großen Mehrwert zeigt. Leider kommt in der Onkologie der Effekt immer nicht ganz ohne Nebeneffekte. Insgesamt sind die Nebenwirkungen in beiden Armen bei fast jedem Patienten aufgetreten: 99 und 98 Prozent Adverse Events sowohl im Placebo- als auch im Aflibercept-Arm; das ist leider so. FOLFIRI an sich ist eine Chemotherapie, die auch relativ nebenwirkungsreich ist. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen – das schreibt das IQWiG ja auch richtig – sind im Aflibercept-Arm häufiger aufgetreten. Dazu gehören aber auch nicht nur die chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen, sondern speziell VEGF-assoziierte Nebenwirkungen wie Bluthochdruck und Proteinurie, die auch im Einzelfall zum Abbruch der Studie geführt haben. Wenn ein Bluthochdruck Grad 3 längerfristig nicht kontrollierbar war – sprich: er blieb bei Grad 3 –, heißt das in dem Fall, dass wenigstens eine Therapie für den Bluthochdruck geändert werden musste, und zwar dauerhaft.

Das Overall Survival ist – das wurde auch von vielen Seiten diskutiert – der Wert, mit dem man verschiedene Substanzen in der Onkologie vergleicht. Wenn man sich die Kurven anguckt, sieht man allerdings, dass sie sich sehr früh am Median, also bei 50 Prozent, trennen und 1,44 Monate auseinander sind. Dieser Unterschied vergrößert sich über den Kurvenverlauf immer weiter. Nach zwei Jahren leben im Placebo-Arm noch 18 Prozent der Patienten und im Aflibercept-Arm 28 Prozent der Patienten. Das ist ein sehr großer Unterschied. Am Cut-off der Studie – das ist nach ungefähr 32 Monaten – ist der Unterschied 10 Prozent vs. 20 Prozent Patienten, die noch am Leben sind. Also 10 Prozent mehr der Patienten überleben zweieinhalb Jahre.

Die VELOUR-Studie ist nach der zu Oxaliplatin die größte mir bekannte Second-Line-Studie im Bereich Kolorektalkarzinom und bislang auch die einzige, die genau in dieser Kombination mit FOLFIRI einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt hat. Die Qualität und das geringe Verzerrungspotenzial der Studie werden vom IQWiG ausdrücklich gelobt und anerkannt. Warum allerdings auch in diesem Fall wieder lediglich ein Hinweis vorliegen soll, obwohl alle Effektparameter, Overall Survival, PFS und Remissionsrate, signifikant und klinisch relevant positiv sind und die Studie mit 1.226 randomisierten Patienten eine sehr relevante Größe besitzt, ist wohl den allgemeinen Methoden der Bewertung geschuldet, aber medizinisch für mich immer noch nicht nachvollziehbar. Darüber haben wir schon oft diskutiert. Ich wollte es nur der Vollständigkeit halber auch hier noch einmal gesagt haben.

Neben der aus unserer Sicht nicht gerechtfertigten Klassifizierung der Ergebnissicherheit, eben Hinweis vs. Beleg, scheint auch die Saldierungslogik – das hatten Sie auch schon angesprochen; ich möchte es nur noch einmal kurz ausführen – aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt, da sie verschiedene Nebenwirkungsparameter, die sich teilweise überschneiden, mit in die Bewertung einbezieht, während aber die Effektivitätsparameter wie Overall Survival, PFS und Remissionsrate nur zum Teil anerkannt werden. Es wird gesagt: Wir nehmen nur das Overall Survival, denn das ist ja gezeigt, und den Rest brauchen wir dann nicht mehr. Das halte ich, ehrlich gesagt, für zu kurz gesprungen.

Genauso kritisch finde ich die Bemerkung, dass weder progressionsfreies Überleben noch Remission patientenrelevante Endpunkte sind. Das sehe ich anders. Das sehe ich auch aus Patientensicht anders, und das wird sicherlich gleich auch noch ein Thema hier der Diskussion sein. Denn was bedeutet denn eine Progression der Erkrankung für den Patienten? Das heißt im Fall des metastasierten Kolorektalkarzinoms, dass der Primärtumor zum Beispiel um mehr als 50 Prozent wächst oder dass zusätzlich Metastasen in Leber, Lunge oder zerebral auftreten, dass zusätzliche Lymphknotenpakete befallen sind usw. mit all den dazugehörigen Symptomen, ganz abgesehen davon, dass die Nachricht, dass der Tumor wächst, keine gute Nachricht für den Patienten ist.

Was heißt Remission? Remission heißt, dass der Tumor um mehr als 50 Prozent zurückgeht oder dass Metastasen verschwinden. Zugegeben, das passiert in wenigen Fällen, aber es gibt diese Fälle im Bereich des metastasierten Kolorektalkarzinoms: Plötzlich ist durch den Rückgang von Lebermetastasen eine kurative Operation möglich, und der Patient ist wieder in einem heilbaren Stadium. Von daher ist gerade die Remission beim Kolorektalkarzinom, glaube ich, ein ganz wichtiger Aspekt.

Die Nebenwirkungen, die wir uns damit einkaufen, sind vorhanden. Das habe ich schon gesagt. Praktisch jeder Patient hat Nebenwirkungen. Allerdings muss man dazusagen: Proteinurie und Hypertonie sind spezielle, für Angiogenese-Inhibitoren spezifische Nebenwirkungen, die managebar sind oder im Einzelfall zum Abbruch der Therapie geführt haben, aber nicht, weil es außer Kontrolle geriet, sondern weil man sagt: In dieser Situation gebe ich den Antikörper nicht mehr; ich gebe lieber nur die Chemotherapie weiter.

Insgesamt möchte ich damit schließen, dass wir in der Bewertung neben dem Thema, ob Progression ein patientenrelevanter Endpunkt ist oder nicht, das Verhältnis zwischen Nebenwirkungsbetrachtung und Effektivitätsbetrachtung für unausgewogen halten und damit der Nutzen dieser Therapie aus unserer Sicht nicht richtig dargestellt wird. Als Schlusssatz – sozusagen noch einmal –: Wir halten es nicht für gerechtfertigt, dass der vom IQWiG festgestellte beträchtliche Zusatznutzen in dem vorgeschlagenen Maße saldiert wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sievert. – Gibt es Ergänzungen vonseiten der Stellungnehmer an dieser Stelle? – Keine Wortmeldungswünsche. Gibt es Fragen der Bänke oder des IQWiG? – Herr Kaiser, wie immer.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Ausführungen. – Vielleicht nur zu dem Thema PFS. Wir hätten die Diskussion darüber, was die Patienten bei einem Progress erfahren und was sie spüren, nicht, wenn Sie das erhoben hätten. Das ist ja das Problem in vielen onkologischen Studien. Sie erwähnen dann eben das PFS, Sie erheben aber hier nicht spezifisch die Symptome, Sie erheben hier in dieser Studie nicht spezifisch die Lebensqualität. Sie sagen auch, dass es einen anerkannten statistischen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gebe. Das Gesamtüberleben ist ja hier untersucht, deshalb gibt es keine Notwendigkeit einer Surrogatfunktion des PFS in dieser Studie. Sie können also eine Schätzung dessen, was tatsächlich mit dem Überleben passiert, beim Überleben direkt viel besser ablesen, als wenn Sie versuchen, das über das PFS abzulesen. Ganz ungeachtet dessen, ob dieser

Zusammenhang tatsächlich statistisch ausreichend abgesichert ist oder nicht, ist also zu sagen: Das kann man außen vor lassen.

Mein primärer Punkt ist aber: Warum erheben Sie in dieser Studie, wo Sie doch sagen, das PFS sei relevant für die Patienten, weder Symptome noch Lebensqualität? Warum können Sie keine gesicherten Aussagen darüber treffen?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Ich wollte nicht die Diskussion aufmachen, ob progressionsfreies Überleben ein Surrogatparameter für Overall Survival ist. Darüber können wir, glaube ich, tagelang diskutieren. Da gab es schon ganze Kongresse, die sich um das Thema kümmerten. Mir geht es vielmehr darum, dass Nebenwirkungen wie vermehrt aufgetretenes Nasenbluten, auch wenn es nicht unbedingt zum Abbruch geführt hat, wie Proteinurie und Hypertonie, Ereignisse wie eine Grad-3-Hypertonie, wo ich ein Medikament ändern muss, in die Bewertung eingehen, ein früherer Progress oder eine Remission der Erkrankung aber nicht in die Bewertung eingehen. Da frage ich mich: Ist ein Bluthochdruck schlimmer für den Patienten als die Nachricht, zweieinhalb Monate früher einen Progress mitgeteilt zu bekommen? Egal, was das als Surrogat heißt: Die Surrogatdiskussion wollte ich hier nicht aufmachen.

Zum Thema Lebensqualität, weil Sie das ansprechen: Ja, das haben wir versäumt. Ich hoffe, dass ich das letzte Mal hier sitze und sage: Wir haben die Lebensqualität nicht erhoben. – Wir haben mit unserer Stellungnahme Daten eingereicht, die aus einer kontrollierten Phase-IIIb-Studie stammen, die allerdings noch nicht endgültig ausgewertet ist, weil sie noch läuft. Was wir da sehen – das ist jetzt nicht evidenzbasiert, sondern das ist die frühe Auswertung einer Studie – ist, dass unter Aflibercept-Therapie die Lebensqualität nicht sinkt. Mehr können wir dazu noch nicht sagen. Wir haben gelernt. Das wird nicht mehr vorkommen. Aber in diesem Fall kann ich es auch nicht mehr nachbessern.

Es ging mir nur darum, darzustellen, dass Bluthochdruck sowie das Ändern einer Tablette oder einer Therapieform eingehen, aber nicht der frühere Progress.

(Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne noch etwas ergänzen!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie wollten ergänzen, Frau Rosenfeld. Dann Nachfragen von Herrn Kaiser und Frau Müller.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich gebe Ihnen bei der Frage der Lebensqualität tatsächlich recht. Es ist natürlich ein Manko, so etwas nicht zu erheben, aber ich denke, da haben die Firmen auch gelernt. Wie gesagt: Wir führen momentan eine entsprechende Studie durch; Herr Sievert hat das schon beschrieben.

Zu den Symptomen: Es ist einfach so, dass beim metastasierten kolorektalen Karzinom die Symptome sehr, sehr vielfältig sind, abhängig auch vom Metastasierungsweg. Bei einem Patienten drücken die Metastasen vielleicht auf den Darm, und der Darm wird dadurch verschlossen; ein anderer Patient bekommt Metastasen in der Lunge. Das sind also sehr, sehr unterschiedliche Symptome. Die kann man auch erheben, aber es ist nicht unbedingt wahrscheinlich, dass man dann tatsächlich Signifikanzen auf Symptomebene erheben kann, weil einfach diese Symptome so verschieden sein können, je nachdem, wo eben der Hauptweg oder wo die Hauptlokalisation der Metastasierung ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rosenfeld. – Herr Kaiser, Frau Müller und Herr Schmoll.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte auf Ihre Aussage „aber Hypertonie ist doch eingegangen“ eingehen. Hypertonie ist nicht einfach eingegangen, sondern was eingegangen ist, sind ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse, also solche, die nach Definition innerhalb Ihrer Studie von Signifikanz für die Patienten sind. Das heißt, das haben Sie durch die Definition in Ihrer Studie abgesichert. Und wenn Sie jetzt zum Beispiel auf gastrointestinale Symptome gehen, dann sehen Sie eben bei CTCAE-Grad 3 oder höher einen deutlichen Unterschied zu Ungunsten von Aflibercept. Vielleicht können Sie das sogar heranziehen, um darzustellen, was an gastrointestinalen Symptomen unter Aflibercept dann geschieht. Sie sehen ja in der Tabelle 11, die wir in der Bewertung aufgeführt haben, dass 38 vs. 23 Prozent solcher schweren unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind. Es geht hier nicht darum, dass wir festgestellt haben, ob es einen Blutdruck gibt, der bei 141 zu 91 liegt, sondern es handelt sich um schwere oder schwerwiegende Ereignisse. Und das ist, denke ich, ein wesentlicher Unterschied. Wie wollen Sie das PFS und die schweren unerwünschten Ereignisse und die Symptome, die möglicherweise entstehen und als unerwünschte Ereignisse registriert werden – 38 vs. 23 Prozent im Gastrointestinaltrakt –, denn jetzt miteinander abgrenzen? Also nur noch einmal der Hinweis: Wir haben hier nicht jede Hypertonie gewertet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser.

(Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis) meldet sich zu Wort)

– Wir machen jetzt strikt der Reihe nach. Merken Sie es sich bitte. – Frau Müller und Herr Professor Schmoll, dann Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Müller: Ich möchte erst einmal eine positive Rückmeldung geben. Es ist für uns als Kassenärztliche Bundesvereinigung sehr positiv, dass Sie Overall Survival als primären Endpunkt gewählt haben und darauf auch gepowert haben, sodass wir hier wirklich für Gesamtüberleben, was ja bisher bei onkologischen Studien nicht immer die Regel ist, einen signifikanten Vorteil unter Aflibercept sehen. Leider wurde die Lebensqualität, was mehrfach diskutiert wurde, nicht erhoben, sodass wir eigentlich nicht sagen können – – Also, die entscheidende Frage ist ja, ob dieser mediane Überlebensvorteil von 1,4 Monaten in der palliativen Situation nicht unter Umständen mit Einbußen bezüglich der Lebensqualität erkaufte ist. Das ist das Entscheidende, was man im Endeffekt wissen müsste.

Da habe ich die Frage an Sie: Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme auf eine sogenannte vermutete, würde ich mal sagen, Nebenwirkungstoleranz von Patienten speziell in der palliativen Therapiesituation verwiesen. Ist das richtig? – Also, so habe ich das verstanden. Die Frage ist: Ich würde mir eher vorstellen, dass Nebenwirkungstoleranz da ist, wenn Aussicht auf Heilung da ist, und nicht in einer palliativen Therapiesituation. Könnten Sie dazu vielleicht noch einmal Stellung beziehen?

Dann zur Frage der Lebensqualität: Wie Sie ja eben kurz angedeutet haben, ist da bereits eine Studie begonnen worden; Sie hatten darauf auch in Modul 4 hingewiesen. Soweit ich das verstanden habe, handelt es sich hier im Prinzip um eine einarmige Studie, die sozusagen Sicherheitsfragen thematisiert. Könnten Sie vielleicht noch etwas dazu sagen, wie Sie sich das vorstellen? Wir hätten ja gerne einen Vergleich der Lebensqualität unter Aflibercept und der zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie möchten Sie Erkenntnisse zu dieser Fragestellung ableiten?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Lebensqualitätsdaten haben wir nicht erhoben; das haben wir schon gesagt. Die Studie, die läuft, ist eine einarmige Studie, die strikt nach den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie Patienten ein- und ausschließt. Das heißt, das Patientenkollektiv im Aflibercept-Arm der VELOUR-Studie ist mit dem, was wir da jetzt machen, komplett vergleichbar. Die Studie hat zurzeit 200 Patienten weltweit und wird insgesamt ungefähr 1.000 Patienten umfassen.

Die Lebensqualität wird mit dem EORTC-Lebensqualitätsbogen ganz standardisiert gemessen, und die Ergebnisse, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben, sind im Vergleich zu Baseline; das heißt, vor Beginn der Therapie wurde die Lebensqualität erhoben, und die hat sich unter der Therapie mit Aflibercept nicht verändert. Man muss allerdings dazusagen: Es ist eine erste Interimsanalyse, das heißt, erst 10 Prozent der Patienten haben sieben Zyklen, das Gros der Patienten ist bei drei bis fünf Zyklen. Also, ich sage es gleich dazu: Es ist eine frühe Auswertung, aber sie zeigt zumindest, dass die Lebensqualität bei den Patienten unter der Aflibercept-Therapie nicht sinkt.

Der Vergleich zum zweckmäßigen Vergleichstherapiearm in der VELOUR-Studie wird natürlich wahnsinnig schwierig, weil wir die gleiche Studie nicht mehr werden machen können. Bei den Daten, die wir zu FOLFIRI haben – es gibt eine Reihe Lebensqualitätsdaten zu FOLFIRI oder zu irinotecanhaltigen Regimen aus der Vergangenheit; die sind 15, 20 Jahre her –, ist das Problem, dass nur 20 Prozent der Bögen zurückkamen; das heißt, es handelt sich um keine saubere Auswertung, was mit den Patienten passiert ist, wenn man nur 20 Prozent der Lebensqualitätsbögen zurückbekommen hat. Deswegen wird es wahnsinnig schwer zu vergleichen sein, was FOLFIRI alleine für eine Lebensqualität hat. FOLFIRI alleine, da gibt es die Daten im Moment nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es noch Nachfragen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Habe ich richtig verstanden, dass Sie sozusagen eine historische Kontrolle gegen den zVT-Arm planen? Eine zweite Frage: Wann erwarten Sie Daten?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Es kann nur eine historische Kontrolle sein, wobei es keine wirkliche Kontrolle ist, weil die Datenlage, die historisch da ist, einfach sehr dünn ist. Man kann vergleichen, wie der Verlauf von Baseline bei FOLFIRI-Therapie gewesen ist, aber damals kamen nur 20 Prozent der Bögen zurück. Bei uns kamen 100 Prozent der Bögen zurück. Das heißt, wir haben eine andere Qualität der Aussage. Primärer Endpunkt ist Vergleich zur Baseline, bevor die Therapie begonnen wurde. Das ist der saubere Vergleich. Den anderen kann man dann natürlich anstellen. Die Daten werden jetzt im Herbst zum ESMO erstmalig präsentiert. Das ist die zweite Interimsanalyse. Ich schätze, da werden die Daten von ungefähr 250 Patienten ausgewertet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Rosenfeld beantwortet den ersten Teil der Frage von Herrn Kaiser. Dann kommt Herr Kaiser mit einer Zwischenfrage, dann kommt Herr Professor Schmoll, und dann kommt Herr Professor Paar. – Bitte schön, Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch den ersten Teil der Frage von Frau Müller beantworten. Es gibt eine AIO-Erhebung, die sich mit der Frage beschäftigt, wie Patienten einen Progress empfinden. Man hat da gesehen, dass es weniger wichtig war für Patienten. Also die klassischen Nebenwirkungen wie Übelkeit will man da nicht in Abrede stellen, aber die kann man inzwischen eben auch sehr viel besser behandeln als noch vor wenigen Jahren. Inzwischen sind einfach auch psychische Aspekte wichtig. Die Patienten fragen: Wie geht es denn mit mir weiter? Was für Prognosen, was für eine Lebensaussicht habe ich noch? Diese Studie haben wir auch im Dossier mit eingereicht. Sie ist, glaube ich, inzwischen auch publiziert. Das war damals noch data on file, ist jetzt aber auf einem Kongress publiziert worden.

Zu den Ausführungen von Herrn Kaiser zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 3 und Grad 4. Wir haben uns das im Rahmen des Zulassungsprozesses auch noch ein bisschen genauer angesehen und haben dann genau diese Punkte zusammen mit der EMA noch genauer aufgedrösel. Man hat zum Beispiel gesehen, dass die Zahl der Grad-3- und Grad-4-Diarrhöen bei Aflibercept deut-

lich höher lag als im Placebo-Arm, nämlich bei 19,3 Prozent. Sie sind aber auch nur in 3 Prozent der Zyklen insgesamt aufgetreten. Die Mehrheit der Patienten, also über 76 Prozent, hatten nur ein einmaliges Auftreten einer schweren Diarrhöe während der ganzen Behandlungszeit, und insgesamt nur zwei Patienten hatten tatsächlich eine Grad-4-Diarrhöe.

Genauso sieht es auch mit Hypertonus bei den Patienten aus. 65 Prozent der Patienten hatten ohnehin schon einen vorbestehenden Hypertonus. Das heißt, es ist nicht unwahrscheinlich, dass diese Patienten im Laufe der Zyklen auch irgendwann tatsächlich wieder ein hypertensives Ereignis haben. Ein Hypertoniker ist ja nicht plötzlich hypertonusfrei, nur weil er zusätzlich eine Tumorerkrankung bekommt. Also, es ist nicht unwahrscheinlich, dass ein Patient, der einen vorbestehenden Hypertonus hat, dann tatsächlich auch wieder ein hypertensives Ereignis hat. Natürlich ist es so, dass die Wahrscheinlichkeit im Aflibercept-Arm etwas höher war. Aber auch da war es so, dass die Patienten nicht durchgehend hohen Hypertonus hatten, sondern durchschnittlich in nur vier Zyklen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Die Frage von Herrn Kaiser hat sich erledigt. – Herr Schmoll und Herr Paar. – Bitte schön, Herr Professor Schmoll.

Herr Prof. Dr. Schmoll (DGHO): Meine Bemerkung geht in dieselbe Richtung. Das Problem bei den Studien im palliativen Bereich – palliativ heißt, dass die Hauptzielrichtung nicht Kuration ist – ist, dass die Fortschritte gering sind; PFS, ganz selten Überleben aufgrund eines bestimmten Grundes – das können wir später besprechen –, fehlendes Cross-over. Lebensqualität ist in allen diesen Studien oft gemessen worden, hat aber in der Regel versagt. Das liegt unter anderem an den Fragebögen, die vieles nicht erfassen können. Sie erfassen zum Beispiel nicht Symptome, schwere Symptome. Sie erfassen auch nicht nach Karnofsky-Index, sondern sie erfassen indirekte Parameter. Deswegen sind sie nicht erfolgreich, um Benefit oder Negativergebnisse in Lebensqualität zu erfassen. Da, wo es gemacht worden ist mit einer ganzen Reihe von Instrumenten, war das mal möglich, zum Beispiel bei dieser einen Substanz Didernib (akustisch), auch ein VEGF-Hemmer. Die Studie sollte mit etwa 1.000 Patienten gemacht werden, ist aber nicht zugelassen worden oder gar nicht angestrebt worden, weil da die Nebenwirkungen in der Tat stärker waren und die Patienten eher abgebrochen hatten, dazu noch wegen Nebenwirkungen, obwohl die Wirkung genau die gleiche war wie beim Vergleichsmedikament.

Also, es kommt vor, dass man die Lebensqualität erfolgreich misst, aber in der Regel ist das nicht der Fall. Deswegen ist das kein Versagen bzw. es ist ein Versagen, aber das ist nicht bewertbar, weil es nicht geholfen hätte. Das Problem ist: Symptome sollten nicht auftreten. In der Onkologie sollte man nicht so lange bis zur Progression behandeln, dass Symptome auftreten. Das ist falsch. Denn dann ist es sehr schwer, dem Patienten noch eine weitere Therapielinie zu geben, und damit hat er dann ein verkürztes Überleben. Also, Symptome sollten nicht auftreten. Wenn sie auftreten, ist es eher schlechtes Therapieverhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Paar, bitte.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Ich habe eine eher medizinische Frage an Herrn Kaiser, die sich auf die generelle Problematik von Saldierung und besonders auch auf die Problematik in diesem Fall bezieht.

Ich habe es so verstanden, Herr Kaiser, dass Sie gesagt haben, dass Sie die in der regulatorischen Definition höhere Grade von Nebenwirkungen nehmen und das, wenn ich es eben richtig verstanden habe, auch in einen Bezug zu Symptomen gesetzt haben. Jetzt nehmen wir einmal ein Beispiel, das mir als Nephrologen bei dieser Bewertung in den Sinn gekommen ist: Eine Proteinurie tut ja nun überhaupt nicht weh. Ich habe in meiner ganzen Zeit keinen Patienten gesehen, der sich bei mir als

Nephrologen mit Schmerzen gemeldet hat und bei dem ich am Schluss eine Proteinurie gefunden habe. Wie gehen Sie jetzt damit um? Das ist eine per se, per Definition oder per medizinischer Erfahrung symptomfreie Situation, die natürlich monitoriert werden muss; denn irgendwann gibt es Nierenprobleme, die dann vielleicht nicht wehtun, aber ein richtiges Problem verursachen. Wie machen Sie das praktisch, wenn Sie saldieren? Gleiche Frage: Ein Blutdruck, selbst wenn er bei 180 ist, wird vielen Patienten nicht wehtun. Deswegen verstehe ich immer noch nicht, wie Sie da methodisch saldieren.

Herr Dr. Kaiser: Herr Paar, ich kann mich nicht mehr genau erinnern, ob Sie damals auch an diesem Treffen teilgenommen hatten, wo wir konstatieren mussten, dass genau die Frage, was eigentlich wie relevant für die Patienten ist, sowohl im Nebenwirkungsbereich als auch im Bereich von Symptomen, in den Studien sehr vernachlässigt wird. Das heißt, die Saldierung kann natürlich derzeit nur auf Basis der Informationen passieren, die wir aus den Studien haben. Mir wäre es lieber, wenn in den Studien viel konkreter erhoben werden würde, was eigentlich ein spezifisches Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wird, für die Patienten ganz konkret bedeutet.

Derzeit werden in den Studien aufgrund des regulatorischen Umfeldes bestimmte spezifische Definitionen verwendet. Das kann ich auch verstehen. Aber in der Nutzenbewertung werden wir uns wie auch der G-BA eben auf diese Dinge stützen müssen und das so gut wie eben möglich saldieren müssen. Ich glaube, dass man mit dem zusätzlichen Kriterium schweres Ereignis, medizinisch signifikant, lebensbedrohlich – es stecken ja verschiedene Kriterien in diesen CTCAE ≥ 3 und SUE –, eine größere Sicherheit bekommt, dass das tatsächlich relevante Ereignisse sind. Sie werden keine abschließende Sicherheit bekommen, dass jedes dieser Ereignisse eine derartige Relevanz hat. Aber das ist das Bestmögliche, was Sie haben. Ich würde mir wünschen, dass in Studien zukünftig nicht nur Lebensqualität erhoben wird, sondern dass auch dieser Punkt, wie relevant eigentlich welche Nebenwirkungen für die Patienten sind, beachtet wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Paar, dann Herr Ludwig und Herr Schmoll.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Aber würde das dann wirklich in der Operationalisierung heißen, dass ich, wenn ich im Urinstick eine Proteinurie gefunden und sie im Labor quantifiziert habe, den Patienten fragen müsste, ob das jetzt wehgetan hat? Also ich habe es von der Operationalisierung her wirklich einfach noch nicht verstanden.

Herr Dr. Kaiser: Wenn Sie jetzt ausschließlich zum Beispiel auf Symptome gehen würden, müssten Sie eben klären, ob das Symptome verursacht. Wenn Sie nicht ausschließlich auf Symptome gehen wollen, sondern auf andere Dinge, zum Beispiel dass Sie etwas deswegen als schwerwiegend bezeichnen, weil mit hoher Wahrscheinlichkeit schwerwiegende Folgekomplikationen daraus entstehen, würden Sie das als so etwas bezeichnen. Die Trennung dieser Dinge würde es aber viel besser erlauben, später eine bessere Saldierung vorzunehmen – darum geht es jetzt primär –, und das haben Sie derzeit nicht gemacht.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Unsere kurze Diskussion zeigt – und deswegen habe ich sie ja auch gebracht –, dass wir uns zum Beispiel jetzt allein über das Thema Proteinurie wahrscheinlich den ganzen Tag unterhalten könnten, und wir hätten am Schluss unterschiedliche Operationalisierungen. Ich finde, es ist per se eine medizinisch symptomlose Nebenwirkung, die selbstverständlich nicht fortbestehen darf, weil sie à la longue die Nieren schädigt; aber das ist wirklich nicht so einfach, wie es hier manchmal klingt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich glaube nicht, dass Herr Kaiser es einfach dargestellt hat. Er hat doch sehr sauber differenziert zwischen Symptomen, die zum einen – ich sage mal – aktuell Probleme bereiten, und solchen Dingen, die eben eher Laborparameter sind, die aber eine reale Gefahr eines Kollapses der Nieren oder was auch immer irgendwann mit sich bringen. Er sagt, das sei eben je nach Situation zu bewerten und es wäre besser, wenn man da klare Strukturen und klare Daten hätte. Aber wir haben sie nicht. Punkt.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Letzter Kommentar von mir, Herr Hecken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich freue mich über jeden Ihrer Kommentare, und wir können den Tag heute auch mit diesem Beispiel verbringen. Ich habe ohnehin nichts anderes vor.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Nein, das will auch ich nicht. – Natürlich wird gerade in Bezug auf die Proteinurie begleitend das Kreatinin gemessen, und das sieht Herr Kaiser ja auch. Im CRF wird auch nach sonstigen Schmerzen, nach Nebenwirkungen gefragt. Es ist ja nicht so, dass das alles nicht auch ohne speziellen Lebensqualitätsbogen stattfindet. Das wollte ich nur sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – Herr Ludwig, bitte schön. Sie haben sich auch sehr umfänglich zur Lebensqualität geäußert.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte einige Punkte ansprechen, die jetzt zum Teil schon angeklungen sind, bei denen wir nicht in allem übereinstimmen. Zunächst will ich eindeutig noch einmal betonen, dass wir es absolut als positiv ansehen, dass für die Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ein weiterer Wirkstoff zur Verfügung steht, ein Angiogenese-Hemmer, der eine Überlebensverlängerung als auch eine PSF-Verlängerung gezeigt hat, wenn auch diese Verlängerung derzeit durchaus als eher gering einzustufen ist. Das ist in jedem Fall ein Fortschritt, und Herr Sievert hat das ja hier in seinen einleitenden Worten zu Recht betont: Wir werden uns auch in Zukunft mit kleinen Fortschritten begnügen müssen.

Warum wir trotzdem derzeit über den Kenntnisstand zu diesem Wirkstoff nicht so wahnsinnig glücklich sind, haben wir relativ ausführlich dargestellt. Damit stehen wir nicht alleine da; das möchte ich ganz deutlich sagen. Es ist ein eher ungewöhnlicher Vorgang, dass bei der EMA das wissenschaftliche Komitee am Ende sieben oder acht Leute mit divergierenden Positionen in dem EPAR veröffentlicht. Dort kommen eindeutig die Punkte heraus, die auch wir kritisch sehen, auch vor dem Hintergrund – das ist ja jetzt schon ausführlich diskutiert worden – der fehlenden Daten zur Lebensqualität, wobei ich noch einmal sage: Es geht nicht um Lebensqualität. Ich habe das hier schon wiederholt bei den Anhörungen zu den onkologischen Wirkstoffen gesagt: Es geht – Herr Schmoll hat auch darauf hingewiesen – um die Patient-reported Outcomes. Lebensqualität wird auch in den neuen Papieren der EMA nicht als ein wesentlicher Nutzenparameter gesehen, weil er multidimensional ist und nicht die entscheidenden Dinge abfragt. Vielmehr geht es definitiv um die Symptome, und da verstehe ich, Herr Paar, ehrlich gesagt, Ihre Kommentare nicht so ganz. Eine asymptomatische Proteinurie wird ein Kliniker nicht so wahnsinnig zur Kenntnis nehmen, sehr wohl aber gastrointestinale Blutungen, Diarrhöen bis hin zu möglicherweise auch zu anderen gastrointestinalen Komplikationen oder schweren Neutropenien.

Ich stimme mit Herrn Kaiser überein, dass wir – und das haben wir derzeit nicht – unbedingt Instrumente haben müssen, mit denen wir indikationsspezifischen Symptome oder Patient-reported Outcomes genau abfragen. Es gibt erste Bögen, aber leider noch nicht für alle Indikationen in der palliativen Situation in der Onkologie. Diese Bögen müssen dann natürlich systematisch im Rahmen von

Zulassungsstudien eingesetzt werden. Das fordert auch die EMA zu Recht, wie ich denke. Ich glaube, dass bei einem Überlebensvorteil von 1,4 Monaten in einer Erkrankungssituation, die ein medianes Überleben von 10 bis 13 Monaten hat, natürlich diese Symptome abgefragt werden müssen. Von Sanofi wurde ja auch eingeräumt, dass sie in dem Bereich Fehler gemacht haben.

Ich möchte gerne noch zwei andere Punkte erwähnen, die wir auch angesprochen haben. Die beschränkte Repräsentativität einer derartigen Zulassungsstudie ist natürlich ein Thema, das schon oft in der Onkologie angeklungen ist; auch hier denke ich an medianes Alter, Performance-Status usw. Das trifft natürlich auf den Alltag nur bedingt zu. Das heißt, wir werden nach der Zulassung sicherlich weitere Daten brauchen.

Was ich nicht verstehe, ist, dass man bei einer Studie, für die man 2008 zu rekrutieren angefangen hat, das Thema Biomarker vollkommen ausgeblendet hat. Es gibt einen zweiten Wirkstoff, der ja in einer randomisierten kontrollierten Studie in der Zweitlinientherapie untersucht wurde: Bevacizumab – interessanterweise dieselbe Überlebensverlängerung um 1,4 Monate, obwohl andere Vortherapien erfolgten. Dort wurde zumindest versucht, einen weiteren zumindest relevanten Biomarker wie KRAS-Mutationsstatus zu untersuchen, und es wurden Daten erhoben. Ich denke, das gehört sich heute einfach so bei diesen Wirkstoffen mit eher mäßigem Nutzenvorteil, dass man derartige Dinge im Rahmen von Zulassungsstudien untersucht. 2008 wäre das auch ohne Weiteres möglich gewesen. Ich halte es auch nicht für befriedigend, dass man so etwas dann für das Jahr 2016 von der EMA nachfordert, also erst über dreieinhalb Jahre nach Zulassung diese Biomarkerdaten haben möchte. Das ist ja die Hälfte des Produktions- bzw. Lebenszyklus dieses Wirkstoffes.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Lebensqualitäts-PRO-Daten nicht erhoben wurden, und natürlich vor dem Hintergrund der doch deutlich höheren Toxizität, die wir jetzt leider nicht in irgendwelche Symptome einfließen lassen können, weil es nicht untersucht wurde, hat die AkdÄ auch nur einen geringen Zusatznutzen gesehen und plädiert eindeutig dafür, wie bei den meisten anderen Wirkstoffen, dass das befristet ist. Angesichts der Position der EMA mit, wie gesagt, einer Vielzahl von Experten des CHMP, die derzeit die Frage des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eher als ungünstig sehen, ist es, denke ich, auch berechtigt, dass man eine derartige Stellungnahme befristet und dann nach einem gewissen Zeitraum, wenn weitere Daten vorgelegt werden, noch mal eine Nutzenbewertung vornimmt. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob diese Phase-IV-Studien, die jetzt schon initiiert wurden, alle wesentlichen Fragen beantworten. Dazu müsste man das genaue Design dieser Phase-IV-Studie kennen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Professor Schmoll, dann Herr Dintsios, Herr Sievert und Frau Rosenfeld. – Bitte schön, Herr Schmoll.

Herr Prof. Dr. Schmoll (DGHO): Kurz ergänzend zu dem, was Herr Professor Ludwig gesagt hat. Die Patienten wissen, dass sie sterben müssen. Die meisten wissen das sehr wohl und sie kämpfen um jeden Monat, den sie länger leben können, und nehmen dafür – das gilt für fast alle Patienten, auch wenn sie Symptome haben, auch, wenn es ihnen schlecht geht – auch mehr Nebenwirkungen in Kauf. Also, das ist die Bewertung aus klinischer Sicht, aus Sicht des Patienten vor allem. Und sie sagen in der Regel – es gibt ganz wenige Ausnahmen –: Alles würde ich nehmen, auch, wenn es ganz schlimm wäre, nur damit ich länger leben kann.

Das andere ist, dass bei der Studie die Nebenwirkungen – und das gilt für alle diese Studien, wo wir höhere Nebenwirkungen haben – in der Regel nur bei einem Zyklus auftreten. Dann muss ja die Dosis laut Plan und laut klinischem Standard reduziert werden, sodass diese Nebenwirkung nicht mehr auftritt, zumindest nicht mehr in relevanter, den Patienten belastender Form. Die TOX-Bewertung

aber nimmt ja die höchste Toxizität während der ganzen Therapie auf und nicht die Dauertoxizität. Für die Nichtfachleute ergibt das ein falsches Bild. Wenn da 4 Prozent, 8 Prozent mehr Diarrhöen sind – Grad 3, Grad 4 –, war das in der Regel nur einmal gewesen, und dann wird die Dosis reduziert, sodass das nicht mehr auftritt. Wenn sie nicht reduziert wird, ist es wiederum falsches Verhalten. Also: Die Relevanz dieser höheren Toxizität ist in diesem Fall in der Tat klinisch gering und im Vergleich zu dem Benefit für die Patienten vernachlässigbar. Das nur als Richtigstellung aus Sicht der Praxis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Grell, war das direkt zu dem, was Herr Schmoll gesagt hat? Dann würde ich Sie jetzt vor den anderen Wortmeldungen nehmen. – Also, Nachfrage zu den Ausführungen von Herrn Professor Schmoll.

Frau Dr. Grell: Vielen Dank, Herr Hecken. – Professor Schmoll, wir haben da aus meiner Sicht eine Erkenntnislücke. Es wird ja gerne gesagt, die Nebenwirkungen sind alle manageable. Dann frage ich mich, warum es etwa 10 Prozent mehr Abbrüche unter Aflibercept gibt. Das passt nicht zu manageable. Ich denke, wir müssen zu einer Datenauswertung kommen, die uns tatsächlich aufzeigt: Was ist kurzfristig, was ist langfristig, was führt zu einer Schädigung über einen langen Zeitraum hinweg? Ich glaube also, dass wir zur Einschätzung der Nebenwirkungen in Zukunft andere Daten brauchen.

Ich bin aber etwas über Ihre Aussage erstaunt, dass so generell alle Patienten bereit sind, alles in Kauf zu nehmen. Das entspricht nicht meiner klinischen Erfahrung. Vor dem Hintergrund der Studie von Weeks, der zufolge die meisten Patienten gar nicht wissen, was die Chemotherapie bewirkt, muss man sich ja auch immer fragen: Wie realistisch sind eigentlich die Einschätzungen von Patienten?

Herr Prof. Dr. Schmoll (DGHO): Ich habe Hunderte von Studien geleitet, durchgeführt, viele, viele Patienten selbst gesehen, Studien mit 1.000, mit 2.000 Patienten. Sie können mir also glauben, dass ich weiß, wovon ich rede. Es ist in der Tat so – es hat sich auch sehr geändert in den letzten 20 Jahren –: Seit fünf bis acht Jahren ist der Patient auch in Deutschland mittlerweile sehr informiert, und er weiß, was er bekommen sollte, damit er eine längere Chance hat, auf dieser Erde zu verweilen. Es gibt immer Patienten, die sehr abwägen: Ja, bringt mir das was, mehr Nebenwirkungen oder nicht? Aber das sind die extremen Ausnahmen, dass das passiert – wenn der Patient in der Betreuung von Fachärzten ist, wenn er da hingekommen ist. Es gibt keine Untersuchungen dazu, das stimmt. Das ist schade. Das sollte man mal messen. Man sollte unabhängig und über alle Studien hinweg diese Fragestellung prüfen. Aber es ist wirklich so, dass das Leben und das Überleben im Vordergrund stehen.

Die Nebenwirkungen im Fall der Substanz Aflibercept sind jedoch absolut vernachlässigbar im Vergleich zum Gewinn. Wenn es um schwere Nebenwirkungen geht, die wirklich das Leben schlechter machen, dauerhaft für die Zeit des verlängerten Überlebens – das ist gar keine Frage, da stimmen wir alle zu –: Das würden wir nie machen in der Routine, es sei denn, es gibt gar keine andere Wahl und man muss das versuchen; aber das ist selten der Fall.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dintsios, Herr Sievert, Frau Rosenfeld. – Bitte schön, Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich habe sehr vorsichtig den Ausführungen von Thomas Kaiser in seinem Austausch mit Herrn Professor Paar gelauscht und möchte dazu auch Stellung nehmen. Vorher möchte ich Sanofi ein Lob wegen der Lebensqualitätsstudie aussprechen, die hier durchgeführt wird, zunächst aber auf eines hinweisen, was hier ein bisschen auch außer Acht gelassen wird.

Im palliativen Kontext bei sehr fortgeschrittenen Behandlungen, was Strategien anbelangt, gibt es oft auch ethische Implikationen. So etwas wird sehr oft unterschlagen, auch hier in diesem Gremium. Das heißt, manchmal kann man überhaupt keine Lebensqualität erheben, weil die Ethikkommission sagt: Nein, bei diesen Patienten eben nicht, weil niemand, der sich sozusagen kurz vor dem Siechtod befindet, noch mit Lebensqualitätsinstrumenten belastet werden soll.

Zum Konstrukt Lebensqualität an sich: Ich habe explizit den Begriff „Konstrukt“ verwendet. Lebensqualität ist konstruktivistisch. Das ist kein Symptom, das berichtet wird. Das sind schöne, psychometrische Instrumente, die sich Leute ausdenken, womit versucht wird, entsprechende Gütekriterien zu erfüllen usw. usf. Sowie ich tiefer in die Materie reingehe, werde ich auch die entsprechenden Fallstricke bei der Lebensqualität erkennen. Nichtsdestotrotz möchte ich den Mehrwert nicht absprechen.

Dann ganz kurz, weil die CTCAE-Kriterien, die Toxizitätskriterien, auch hier genannt wurden: Herr Paar hat sich da auf einen Laborparameter bezogen. Ich habe jetzt hier die Version 4.03. Da gibt es Laborparameter bei der Klasse 4, zum Beispiel erhöhte Gamma-GT-Werte > 20.0 ULN oder auch Werte bei den weißen Blutkörperchen. Das heißt, selbst bei dieser Klassifizierung werden durchaus Laborparameter eingesetzt. Das zeigt wiederum, dass man relativieren soll, was die Patientenrelevanz anbelangt und auch den ganzen Nimbus um die Patient-reported Outcomes. Das ist immer ein zweischneidiges Messer. Ich mache einmal ein plakatives Beispiel, auch didaktisch: Seinen eigenen Tod kann ein Patient nicht berichten. Das heißt, die Mortalität ist nicht patientenberichtet. Trotzdem ist es sehr wichtig.

Und abschließend: Ich habe Herrn Kaiser so verstanden, dass er und das IQWiG, natürlich auch viele unter uns, gerne sehen würden, dass die Patienten einbezogen werden, nicht nur über Patient-reported Outcomes, sondern auch, was quasi – ich nenne es jetzt einmal so – die Saldierung anbelangt, also die Gegenüberstellung von Nutzen und Risiko bzw. Schadensaspekten. Ich folge auch gerne diesem Argument. Nur muss ich dann sagen: Bei der Zusatznutzenklassifizierung des IQWiG, die vom G-BA so eigentlich nicht angenommen wird – niedergelegt mittlerweile mit Entwurf des Methodenpapiers 4.1, aber auch im Anhang A zu Ticagrelor –, ist es so, dass die entsprechenden Endpunkte, die einfließen – das sind sowohl Endpunkte auf der positiven als auch auf der negativen Effektseite –, eben nicht unter Einbeziehung der Patienten erfolgen, sondern das sind reine normative Setzungen. Das heißt mit anderen Worten: Wenn ich dem Glauben schenken soll, was Herr Kaiser schildert, dann ist das ein Gebiet, in dem sich das IQWiG selbst profilieren kann, indem es zumindest diesbezüglich mehr die Patienten einbezieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, grundsätzlich sollte man Herrn Kaiser Glauben schenken. Die Frage ist, ob man seine fachliche Bewertung teilt. Das ist etwas Unterschiedliches. – Herr Ludwig dazu, und dann geht es mit Herrn Sievert und Frau Rosenfeld weiter.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Also, Herrn Dintsios, zunächst möchte ich Ihnen aus klinischer Sicht klar widersprechen. Ein Patient, der kurz vor dem Siechtum steht, wird nicht mit einem derartig intensiven Chemotherapieprotokoll plus M-Angiogenese-Hemmstoff behandelt, sondern er wird, wenn überhaupt, mit einer Monotherapie behandelt. Deswegen ist dieser Vergleich nicht sehr glücklich gewählt.

Ich wiederhole noch einmal: Wir brauchen bessere Instrumente. Das haben wir aber wiederholt hier schon festgestellt. Wir brauchen Instrumente, wo wir PROs, Patient-reported Outcomes, in sinnvoller Weise mit den substanzspezifischen Nebenwirkungen von Substanzen kombinieren. Und das hängt wiederum von der Indikation ab. Das haben wir derzeit nicht. Das muss entwickelt werden. Ich glaube

kaum, dass die EMA in ihrer neuen Guidance für onkologische Präparate schreiben würde: Wir fordern als Nutzenbeleg PROs, wenn man sie in dieser palliativen Situation nicht bestimmen könnte.

Ich würde Ihnen auch vehement widersprechen – Herr Schmoll wird sich dazu vielleicht auch noch äußern –, dass man in klinischen Studien bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die teilweise in einer sehr guten Lebensqualität sind zu diesem Zeitpunkt der Second-Line-Therapie – nur dann werden sie auch so behandelt, wie sie in der Studie behandelt wurden –, derartige Parameter nicht erheben kann. Ich meine jetzt nicht Lebensqualität, sondern PROs plus substanzspezifische unerwünschte Wirkungen, die eine Problematik darstellen, nicht die Proteinurie, möglicherweise auch nicht der kontrollierbare Hochdruck, sondern wirklich Nebenwirkungen, die relevant sind. Ich darf in dem Zusammenhang daran erinnern, dass auch zu Bevacizumab zum Zeitpunkt der Zulassung sehr viel weniger bei kolorektalen Karzinomen bekannt war und dass im weiteren Verlauf eine Vielzahl doch durchaus ernster unerwünschter Wirkungen aufgetreten sind, die natürlich auch die Patienten hinsichtlich der Tolerabilität dieser Therapie einschränken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Herr Sievert, Frau Rosenfeld und dann noch mal Frau Grell.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Ich habe jetzt ein bisschen gesammelt. Zunächst möchte ich auf Ihr Statement, Herr Ludwig, von vor zehn Minuten kurz eingehen. Auch ich habe auf der letzten Seite des EPAR die Namen der sieben CHMP-Members gelesen, die sich entsprechend entschieden haben. Das ist jetzt, glaube ich, Usus, dass sie hinten reinschreiben, wer nicht einverstanden war. Letztendlich hat sich das Gremium aber mit einer großen Mehrheit dafür entschieden, der Substanz ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu attestieren. Das wollte ich nur noch mal kurz klarstellen.

Zum Thema ältere Patienten: Ja, das liegt in der Natur der Sache, dass diese Studien immer bei Patientenkollektiven laufen, die etwas jünger sind, als wir sie in real life sehen. Deswegen hat man sich ja auch das Thema „Alterstoxizität und Alterswirksamkeit“ sehr genau angeguckt. Das kann man im EPAR alles lesen. Es stimmt, bei den Patienten, die älter als 65 Jahre sind, sind die Nebenwirkungen häufiger aufgetreten; aber wir haben hier die Situation, dass wir mit einer FOLFIRI-Therapie vergleichen. Und auch in der FOLFIRI-Therapie sind die Nebenwirkungen bei den über 65-Jährigen häufiger aufgetreten. Das heißt, natürlich muss man sich je nachdem, wie das biologische Alter ist – und das ist eigentlich wichtiger als dieses arithmetische –, also in welchem Zustand der Patient ist, überlegen, ob da eine Kombinationschemotherapie gegeben werden kann oder nicht. Und dann ist Aflibercept nicht mehr die Frage, weil FOLFIRI an sich eine sehr toxische Therapie ist.

Zum Thema Biomarker: Sie können uns glauben, wir hätten diese Substanz wahnsinnig gerne mit einem Biomarker auf den Markt gebracht; und vor einem Jahr sah es auch so aus. Deswegen kann ich Ihre Einschätzung nicht teilen, dass wir danach nicht gesucht haben. Wir haben sehr intensiv danach gesucht. Es gibt bei uns seit fünf Jahren intensive Bemühungen, einen Biomarker dafür zu finden. Es ist uns nicht gelungen. Es ist auch bei Avastin® nach acht Jahren auf dem Markt, glaube ich, bislang nicht gelungen. Wir haben immer noch große Anstrengungen, was das angeht, laufen. Was im EPAR steht, ist nur die eine Wahrheit. Bis 2016 sollen Ergebnisse vorliegen. Auch in Deutschland werden die Proben weiterhin gesammelt, an denen die Untersuchungen gemacht werden. Und da werden wir zu Jahresende, also zum Jahreswechsel, die ersten Ideen haben, ob dabei etwas herauskommen kann oder nicht. Der Aufwand, der hier im Moment betrieben wird – und zwar schon seit einigen Jahren –, mit Biomarker zu arbeiten, ist sehr groß, und – da gebe ich Ihnen recht – ich hätte auch lieber einen. Ich möchte aber auch noch einmal eine Zahl in den Raum stellen: Nur 10 Prozent in der Studie hatten einen direkten Progress unter Therapie, 90 Prozent haben angesprochen.

Zum Thema Toxizitäten haben wir erste Hinweise aus der ASQoP-Studie, die wir mit eingereicht haben, wo wir die Lebensqualität mit abrufen, die original das gleiche Patientenkollektiv wie die VELOUR-Studie hat. Was man da sieht, ist, dass all das, was wir aus der VELOUR-Studie gelernt haben – im EPAR kann man all das ja auch schön im Detail noch genauer nachlesen –, Eingang in die Fachinformation gefunden hat. Und in der Fachinformation ist für meine Begriffe sehr übersichtlich dargestellt, was zu tun ist, wenn. Die hohen Abbruchraten sind auch darauf zurückzuführen, dass man ganz klare Parameter hat, wann diese Therapie besser nicht mehr gegeben wird, weil, wie man weiß, es zu einem Problem werden könnte und es besser ist, damit aufzuhören, damit es nicht zu einem unlösbaren Problem wird. Eine Grad-3-Hypertonie ist kein unlösbares Problem; vielmehr wird die Therapie mit Aflibercept abgebrochen, um Schlimmeres zu verhindern. Deswegen sind die Abbruchraten so hoch.

Zu den Abbruchraten – da antworte ich noch einmal indirekt auf Herrn Kaiser – haben Sie ja im IQWiG-Gutachten an zwei Stellen verschiedene Dinge geschrieben. Die Saldierung haben Sie einmal aufgrund der schwerwiegenden Ereignisse gemacht und einmal aufgrund der Ereignisse, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Die Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, sind natürlich automatisch auch ein Parameter für die Überlebenskurve, weil ich eine aktive Therapie abbreche. Damit sind diese Ereignisse in der Überlebenskurve enthalten. Für mich war, als ich Ihren Bericht gelesen habe, nicht klar, aufgrund welcher Parameter nun saldiert wurde. Vorne waren es die schwerwiegenden und hinten waren es die, die zum Abbruch führten. Das waren, glaube ich, meine Punkte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser direkt dazu.

Herr Dr. Kaiser: Das sind natürlich immer oder meistens überlappende Ereignisse. Insofern geht es immer um eine Gesamtbetrachtung des Komplexes der unerwünschten Ereignisse, also nicht alleine SUE und auch nicht alleine CTCAE und auch nicht alleine Abbrüche, sondern Gesamtkomplex unerwünschter Ereignisse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Sievert, bitte.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Das kann ich verstehen. Ich verstehe auch, dass es die Aufgabe ist, nach dem maximalen Schaden für den Patienten zu suchen. Wir alle wollen nicht, dass hier etwas passiert, das nicht in Ordnung ist. Ich würde mir nur wünschen, dass auf der anderen Seite, beim Progress und bei der Remission, die gleiche Kreativität bei der Suche nach dem möglichen Benefit einer Substanz an den Tag gelegt wird wie bei den Nebenwirkungen. Das ist der einzige Punkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Der eine Wertung enthalten hat, die wir zur Kenntnis genommen haben. Nach Kreativität suchen wir alle. Ich sage, dass hier die gleichen Kreativitätsmaßstäbe auf beiden Seiten angelegt werden. Aber Sie sehen das vielleicht anders. – Wir gehen jetzt der Liste nach weiter vor. Frau Rosenfeld, Frau Grell, Herr Professor Schmoll und Herr Professor Paar. Dann würde ich gerne einen Cut machen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Meine Anmerkungen decken sich eigentlich weitgehend mit denen von Herrn Sievert. Ich wollte nur noch einmal anmerken – dies ist jetzt auch mehrmals im Raum angeklungen –, dass bestimmte Patientengruppen in einer klinischen Studie, die noch dazu randomisiert und wirklich sehr klar definiert ist, vielleicht nicht ausreichend repräsentiert sind. Sanofi hat im Zulassungsprozess selbst vorgeschlagen, eine Observational Cohort Study nach Zulassung durchzuführen, die sich eben genau mit diesen Patientengruppen befasst. Diese wird momentan auch aufgesetzt. Sie soll über 1.000 Patienten einschließen und Wirksamkeit und Sicherheit, auch Lang-

zeitsicherheit der mit Aflibercept behandelten Patienten beurteilen. Man schaut dabei ganz besonders auf die älteren Patienten, auf Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion und auf Patienten, die mit Bevacizumab vorbehandelt sind. Also, man bemüht sich schon, auch diese Fragen, die noch offen sind, zu beantworten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Rosenfeld, eine Frage: Wann wird diese Studie, die Sie gerade angesprochen haben, fertig sein?

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Die wird momentan designt. Dazu kann ich jetzt nichts Näheres sagen.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Der „First Patient In“ wird Ende des Jahres sein, und geplant sind zwei Jahre Rekrutierung, weil weltweit. Wie das bei Studien so ist: Geplant ist geplant.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage zu Hirnmetastasen. Es war per Protokoll ausgeschlossen, Patienten mit Hirnmetastasen aufzunehmen. Bei Bevacizumab haben wir ja in Deutschland immer noch einen gewissen Warnhinweis zu Hirnmetastasen. Gibt es Erkenntnisse zu Patienten mit Hirnmetastasen, oder würden Sie empfehlen, Patienten mit Hirnmetastasen nicht zu behandeln?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Patienten mit Hirnmetastasen würde ich nicht behandeln. Sie sind auch laut Fachinformation ausgeschlossen, wenn ich mich nicht irre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Frage beantwortet. – Dann hat sich Professor Schmoll gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmoll (DGHO): Wenngleich in der klinischen Praxis VEGF-Hemmer natürlich auch bei Hirnmetastasen gegeben werden. Die Wirkung bei Gliomen ist auch hervorragend.

Biomarker ist natürlich, was wir alle wollen. Wir haben gerade im *British Journal of Cancer* ein Paper publiziert, ein anderes ist in Publikation befindlich. Darin geht es um eine Studie mit über 1.000 Patienten, die mit VEGF-Hemmern behandelt wurden. Es wird alles gescreent, was möglich ist. Es gibt keine Biomarker für die VEGF-Inhibitoren, und es wird für Aflibercept wahrscheinlich auch nicht anders sein. Insofern kann man das fordern, aber das führt nicht weiter, weil wir die nicht haben. Vielleicht in ein paar Jahren aufgrund der Tumoranalysen, aber ich fürchte, da werden wir nicht viel aufklären.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Ludwig, ich habe den Eindruck, dass Sie da etwas zielgerichtet den Kopf schütteln.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nein, überhaupt nicht. Ich weiß ehrlich gesagt nicht ganz, worauf Herr Sievert sich bezogen hat. Ich habe nicht gesagt, dass Biomarker bei Angiogenese-Inhibitoren leicht zu finden sind, im Gegenteil. Wir alle wissen, welche Untersuchungen der Hersteller von Bevacizumab unternommen hat. Herr Schmoll hat das eben noch einmal bestätigt. Das ist extrem schwierig.

Mein Kritikpunkt war eher, dass man die vorhandenen Biomarker, die man kennt, durchaus analysieren kann. Denn wir wissen: Wenn wir überhaupt irgendwann einmal von individualisierter Medizin in der Onkologie sprechen wollen, dann müssen wir zumindest die derzeit akzeptierten Biomarker wie

KRAS-Mutationsstatus untersuchen. Das ist in der anderen Phase-III-Studie mit einem Angiogenese-Hemmstoff in einer ähnlichen Situation in Zweitlinientherapie passiert. Dort hat man Unterschiede gesehen. Ob die für den Patienten wirklich relevant sind, wage ich nicht zu beurteilen. Aber ich denke, man muss, wenn wir dieses Wort „zielgerichtete Therapie“ weiter benutzen wollen, auch derartige Dinge untersuchen und in einer Publikation zu dieser VELOUR-Studie mitteilen. Das war mein Kritikpunkt. In gar keinem Fall war mein Kritikpunkt, dass es der Hersteller versäumt hat, einen Biomarker zu finden. Wie schwierig das wissenschaftlich ist, weiß jeder, der sich mit diesem Feld beschäftigt, und es gibt halt Krankheiten und Wirkstoffe, wo wir wahrscheinlich keine Biomarker finden werden. Das akzeptiere ich vollkommen.

Ein zweiter Punkt, weil sich auch das direkt auf meine Kommentare bezog: Auch die Tatsache, dass die Zulassungsstudien nicht repräsentativ sind hinsichtlich Komorbiditäten, Alter etc., haben wir hier x-mal besprochen. Das ist kein Vorwurf, es ist einfach nur eine Feststellung, dass die Daten, die wir zum Zeitpunkt der Zulassung haben, nur begrenzte externe Validität haben, und dass wir danach weitere Untersuchungen brauchen. Ob uns dann Kohortenstudien diese Fragen beantworten werden, das wage ich ein bisschen zu bezweifeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war aber ein Spezifikum aller Studien, Herr Ludwig – ich unterstreiche das –, die wir hier in dem Feld bewertet haben. Insofern haben wir das immer festgestellt und gleichwohl dann auf der Basis der verfügbaren Daten auch die entsprechenden Entscheidungen getroffen. – Herr Professor Paar und dann Frau Rosenfeld. Bitte.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Ich wollte noch einmal darauf zurückkommen, was Herr Ludwig eben gesagt hat. Er hatte vielleicht nicht verstanden, was ich sagen wollte; das ist aber, glaube ich, aus der Diskussion klar geworden. Ich wollte einfach nur sagen, dass die Laborwerte in aller Regel nach regulatorischen Kriterien in Schweregrade eingeteilt werden und sie sich unter Umständen nicht ganz einfach übertragen lassen. Das wollte ich sagen; ich glaube, das haben wir jetzt auch gut ausdiskutiert

Ein Zweites. Herr Kaiser hat gerade offensiver geantwortet und gesagt, dass es sich teilweise um überlappende Toxizitäten handelt und dass man sie in der Zusammenschau werten müsse. Das kann ich verstehen. Aber eines, glaube ich, ist auch klar: Es gibt keine akzeptierten Regeln, wie man das bewertet. Das wird am Ende immer subjektiv sein, und ich habe vollen Respekt vor der subjektiven Einschätzung des IQWiG, Dinge so und so zu saldieren. Ich sehe bisher aber keine – vielleicht habe ich es übersehen – detaillierte Methodik, das zu tun. Das wollte ich noch einmal zu Protokoll geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ob es subjektiv oder differenziert ist, liegt im Auge des jeweiligen Betrachters. Ich glaube, Herr Ludwig hat in einem seiner ersten Beiträge einen doch sehr wichtigen Vorschlag gemacht, der natürlich nur in die Zukunft gerichtet sein kann, und Strukturierung reingebracht, indem er gesagt hat: Wenn es solche Studien oder Erhebungen gibt, die nach Lebensqualität – ich verwende dieses Unwort, obgleich es hier eben mehrfach infrage gestellt wurde – fragen, dann muss eben auch sauber abgeschieden werden zwischen denjenigen Dingen, die zwar als Laborparameter für den ein oder anderen möglicherweise ganz interessant sind, der sich daran abarbeiten will, die für den normalen, nicht krebserkrankten Patienten möglicherweise auch Anlass für tieferegehende medizinische Interventionen sind, und dem, was hier für den Patienten relevant ist, weil es konkret seine Compliance, seinen Schmerz, sein Allgemeinbefinden und was auch immer beeinträchtigt. Insofern wäre es hilfreich – das war ja auch der Kern seiner Aussage –, wenn vom jeweiligen pU – Sie können das nicht mehr machen – bestimmte Dinge abgefragt würden, dann abgeschichtet und eben gesagt würde: So, dieser Nierenwert, der ist hübsch, es ist auch schön, dass wir ihn zur Kenntnis nehmen. Aber trotz der Verlängerung des Überlebens um 1,3 Monate im Median wird das letztlich wohl nicht

dazu führen, dass ein früherer Tod eintritt oder sonstige Dinge passieren. Das war doch der Punkt. In eine solche Struktur kann man solche Lebensqualitätsdatenerhebungen bringen. Wenn es so differenziert vorgestellt würde, würde das IQWiG hier sicherlich auch die entsprechend differenzierte Bewertung vornehmen.

Frau Rosenfeld noch als letzte Wortmeldung. Dann würde ich gerne die Abschlussrunde machen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch etwas zu den Ausführungen von Herrn Professor Ludwig sagen. Gerade die EMA hat die externe Validität der VELOUR-Studie als hoch eingeschätzt. Also da wird es anders gesehen.

Der zweite Punkt ist, dass wir präklinische Daten zum KRAS-Status haben, und da hat man gesehen, dass es keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Aflibercept gibt. Also nicht wie bei Cetuximab und Panitumumab, sondern analog zu Avastin® hat der KRAS-Status keinen Einfluss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rosenfeld. Ich schaue noch einmal in die Runde. Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. – Dann würde ich Ihnen als pharmazeutischer Unternehmer einfach die Möglichkeit geben, sofern Sie dies wünschen, zwei, drei zusammenfassende Sätze aus Ihrer Sicht zu sagen. Ich glaube, wir haben hier jetzt sehr breit und sehr intensiv die Schwierigkeiten der Generierung von belastbaren Daten bezogen auf Lebensqualität diskutiert. Wir haben auf der einen Seite das Nützlichkeitspotenzial diskutiert, auf der anderen Seite die Frage der Nebenwirkungen auch vor dem Hintergrund, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eben nicht nebenwirkungsfrei ist. Vielmehr bewegen wir uns hier ja in einem Feld, in dem es generell eine Vielzahl von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen geben kann. Wir werden das auch im Lichte der heutigen Diskussion zu werten haben. – Herr Sievert, möchten Sie noch etwas sagen? Sie müssen nicht noch einmal alles wiederholen, aber Sie dürfen, wenn Sie möchten.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Ich würde zum Abschluss noch einen Satz sagen. Aber vorher gibt es noch zwei Punkte, die uns wichtig wären zu behandeln. Aufgrund der Tagesordnung haben wir gedacht, dass diese noch angesprochen werden. Es wurde jetzt aber flexibel gehandhabt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das kann man so machen. Dann machen Sie bitte Ihre Ausführungen zu den zwei Punkten. Was haben wir denn noch?

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne noch über die statistische Bewertung der unerwünschten Ereignisse sprechen. Das IQWiG hat die folgenden Endpunkte als patientenrelevant anerkannt: die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die Rate unerwünschter Ereignisse Grad 3 und 4 nach CTC-Kriterien und die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Zu diesen Themen möchte ich jeweils gern ein paar Sätze verlieren.

Erstens zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen. Wir haben gesehen, dass 99,2 Prozent der Patienten, die mit Aflibercept behandelt worden sind, und knapp 98 Prozent der Patienten, die mit FOLFIRI behandelt worden sind, im Laufe der Behandlung mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlitten haben. Für diesen Endpunkt zeigt sich für Aflibercept weder ein größerer noch ein geringerer Schaden gegenüber Placebo, und obwohl dieser Endpunkt vorher anerkannt worden ist, ging er dann doch nicht in die Gesamtbewertung ein. Das hat uns ein bisschen überrascht, weil man das Gefühl bekommt, dass nur die Endpunkte tatsächlich in die Gesamtbewertung einfließen, bei denen Aflibercept schlechter abschneidet.

Zweitens zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Wir stimmen nicht zu, dass dieser Endpunkt getrennt nach Alter bewertet werden sollte, weil in der VELOUR-Studie nicht anhand von Alter stratifiziert worden ist. Das heißt, per se sind dadurch schon Verzerrungen möglich, und die Definition der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der VELOUR-Studie war demgemäß, dass auch Interventionen, die durchgeführt worden sind, um ein schwerwiegendes Ereignis zu verhindern, in diese Kategorie eingeflossen ist. Da ist man vielleicht bei Patienten, die man insgesamt ein bisschen vulnerabler sieht, also vielleicht auch älteren Patienten, schneller dabei, gegenzusteuern, was auch sehr sinnvoll ist. Deswegen schlagen wir vor, diesen Endpunkt tatsächlich als Ganzes zu betrachten.

Ein weiterer Punkt ist dann, dass das IQWiG an zwei Stellen methodische Vorgehensweisen gewählt hat, die so noch nie in früheren Nutzenbewertungen angewendet worden sind. Das erste Novum betrifft den Endpunkt unerwünschte Ereignisse der Grade 3 und 4. Hier hat das IQWiG erstmalig einen Sachverhalt sozusagen von zwei Seiten betrachtet, nämlich auf der einen Seite das relative Risiko der Patientenpopulation, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, und auf der anderen Seite die relative Chance, frei von einem Schadensereignis zu bleiben. Das heißt, es handelt sich eigentlich um den gleichen Sachverhalt, der von zwei gegenläufigen Seiten statistisch betrachtet wird und sich dann auch im Ergebnis unterscheidet. So kommt das IQWiG dann beim Risiko, ein Ereignis zu erleiden, auf einen beträchtlichen Schaden und bei der Chance, schadensfrei zu bleiben, auf einen erheblichen Schaden. Also, wohlgemerkt: Das ist ein und derselbe Sachverhalt. Damit wird sozusagen auch ein schlechteres Schadenspotenzial in die Gesamtbewertung eingeführt. Das kann man machen, ist aber bisher noch nie in dem Maße bei Bewertungen so praktiziert worden.

Auch im Methodenpapier, das momentan noch in der Diskussion ist, wird dieses Vorgehen diskutiert; aber es heißt dort auch, man solle sich vorher entscheiden oder abwägen, was man eben betrachtet: das Ereignis oder das Gegenereignis. Überraschenderweise wird dann dieses Vorgehen nicht bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen angewendet. Da wiederum wäre es zum Vorteil von Aflibercept. Da guckt sich das IQWiG aber nur den erheblichen Schaden aufgrund des Risikos, ein Ereignis zu erleiden, an. Also, es ist ein bisschen kompliziert, aber es ist eigentlich ein und derselbe Sachverhalt, der bei dem einen Endpunkt vom IQWiG, wo es zum Schaden von Aflibercept ist, von zwei Seiten betrachtet wird, und dort, wo es von Vorteil wäre, nicht von zwei Seiten betrachtet wird. Das sehen wir eben als Ungleichbehandlung.

Es gibt noch ein zweites methodisches Novum, und zwar betrifft das die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die wurden in den vorhergehenden Nutzenbewertungen bisher immer als nicht schwerwiegendes Symptom eingeordnet. Bei Aflibercept ist es jetzt als schwerwiegendes Symptom kategorisiert worden. Das führt zu schärferen Grenzen der Konfidenzintervalle und damit auch zu einem erheblichen Schaden. Wenn man das so machen würde wie bisher bei allen anderen Nutzenbewertungen, dann wäre es ein beträchtlicher Schaden. Und auch da sehen wir eine Ungleichbehandlung von Aflibercept gegenüber früheren Nutzenbewertungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Sie hatten das ja auch im schriftlichen Stellungnahmeverfahren schon vorgetragen. Ich wollte also nichts unterschlagen, als ich gesagt habe, wir könnten zum Ende kommen. Aber danke, dass Sie das noch einmal angesprochen haben. – Ich hatte jetzt Frau Müller und dann Herrn Kaiser zu dem, was Sie gesagt haben.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine ganz kurze Anmerkung, weil Sie ja die Gesamtrate der UEs angesprochen haben, die sich eben im Verum- und im Placebo-Arm nicht unterscheidet. Ich sage es einmal so: Bei diesen Patienten hat man – und das haben wir ja auch hier – eine Rate von UEs – darum

handelt es sich ja; nicht um UEs an sich –, die nahe 100 Prozent geht. Dass man da keine Unterschiede mehr sieht, ist eigentlich zu erwarten. Insofern ist in *diesem* Patientenkollektiv in dieser doch palliativen Therapiesituation das dann sozusagen inhaltlich begründet und unter Umständen nicht zu bewerten. Ich denke, dem kann man folgen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Die Begründung war eben nicht in der Bewertung zu lesen.

Frau Dr. Müller: Aber es wäre eine – –

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Es wäre eine mögliche Begründung.

Frau Dr. Müller: Also, ich wüsste nicht, wie man das bewerten sollte, wenn praktisch alle Patienten UEs haben. Daraus kann man keinen Schluss mehr ziehen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Das ist aber auch wichtig, weil auf der anderen Seite eben nicht nur Placebo steht, sondern eben auch schon eine aktive Chemotherapie.

Frau Dr. Müller: Ja, daran liegt es ja auch. Wenn die Patienten Placebo erhalten würden, wäre es vermutlich nicht so.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich mache es auch ganz schnell. Also, bei den UEs ist das kein Novum. Das sehen Sie bei anderen Bewertungen der Gesamtrate auch. Das ist jetzt nicht hier erstmals gewesen. Das entsteht natürlich auch aus der Diskussion, die wir bei dieser Vielzahl an Bewertungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung haben. Man muss natürlich auch weiterdenken und sich weiterentwickeln. Es wird immer wieder Situationen geben, wo die Gesamtrate der UEs einfach keine interpretierbaren Ergebnisse liefert. Frau Müller hat die Gründe genannt: Sie haben da einen Ceiling-Effekt drin. Das können Sie gar nicht mehr beurteilen.

Zu dem Punkt Altersanalyse. Gut, da muss ich sagen, dann sind ungefähr – ich weiß es nicht genau – 20 Prozent Ihres Studienberichtes nicht brauchbar, weil es sich natürlich um verschiedene Analysen handelt, die Sie in Ihrer Studie vorgelegt haben, die Sie geplant haben und nach denen Sie nicht stratifiziert haben. Ich gehe davon aus, dass Sie die nicht einfach nur gemacht haben, um Papier zu füllen, sondern dass Sie da irgendwie gucken wollten, ob es da bestimmte Ergebnisse gibt. Wir haben ja nicht selbst eine Altersanalyse gemacht, sondern das wiedergegeben, was Sie in der Studie gemacht haben, und dass das bei bestimmten Analysen mit mehr oder gegebenenfalls hohen Problemen verbunden ist, ist völlig klar. Das heißt aber nicht, dass es wertlos ist. Und noch einmal der Hinweis: Das ist eine Analyse, die von Ihnen kommt und nicht von uns.

Zu dem Punkt mit den verschiedenen Ereignissen und Gegenereignissen. Da haben Sie Recht. Das würden Sie in einer zukünftigen Bewertung für diesen Endpunkt so nicht mehr sehen. Diese Bewertung geschah genau in der Phase, in der wir das aktualisierte Methodenpapier veröffentlicht haben. Sie finden jetzt in der Aktualisierung den Hinweis darauf, dass man es endpunktspezifisch machen muss. Das würden Sie so in der Bewertung also nicht mehr sehen. Es hat aus unserer Sicht allerdings keinen Einfluss auf die Bewertung, weil es ja nicht nur an der Stelle einen Wechsel für das Ausmaß gibt, sondern insgesamt bei anderen Endpunkten auch ein erheblicher Schaden nach unserer Kategorisierung gesehen wird. Überhaupt ist das ja etwas, was vom G-BA dann auch auf eine andere Art und Weise abgewogen wird.

Zum letzten Punkt: Therapieabbrüche, SUE, UE. Das ist ebenfalls kein methodisches Novum, vielleicht für Sie als Firma, aber nicht von der Bewertung her. Wenn Sie sich andere Bewertungen anschauen, zum Beispiel zu Fidaxomicin, dann stellen Sie fest, dass wir ebenfalls bereits die Therapieabbrüche bezüglich ihrer Schwere anhand dessen beurteilt haben, welche Art von unerwünschten Ereignissen tatsächlich zum Abbruch geführt haben. Wenn der überwiegende Teil eben schwere Ereignisse waren, dann sehen wir das tatsächlich auch als schwere Ereignisse an. Wenn dies nicht der überwiegende Teil war, dann sehen wir es nicht als schwere Ereignisse an. Hier waren es überwiegend schwere. Bei Fidaxomicin waren es nicht überwiegend schwere. Da wurde es dann in die andere Kategorie eingeordnet. Auch das ist einfach ein Entwicklungs- und ein Lernprozess, was, glaube ich, völlig normal in der Nutzenbewertung ist.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne noch einmal direkt darauf antworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Also, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse habe ich nicht als Novum angeführt. Da kann ich auch gut mit Ihnen mitgehen.

Zum Alter muss man sagen: Wir haben diese Analysen gemacht. In der Studie wurde zwar als präspezifizierte Subgruppenanalyse auch das Alter mitberücksichtigt – das ist generell etwas, was von der EMA immer gefordert wird, bei älteren Patienten eben besonders auf die Sicherheit zu gucken –, die Studie war aber nicht nach Alter stratifiziert. Stratifiziert war sie nach ECOG-Performance-Status und nach Bevacizumab-Vorbehandlung. Wir haben uns das dann tatsächlich auch noch einmal genau angesehen. Es ist wirklich so, dass eine Imbalance bei der Verteilung der Alterspatienten besteht. Von daher ist es nicht verzerrungsfrei.

Dann zum Thema mit den Ereignissen und Gegenereignissen. Das finde ich sehr positiv. Wir haben da auch viel mit Statistikern gesprochen; die sehen das eben auch alle sehr kritisch. Das finde ich sehr positiv, dass dieses Manko dann auch tatsächlich im neuen Methodenpapier nicht mehr vorliegt.

Zu den Therapieabbrüchen. Wir haben uns tatsächlich angesehen, welcher Art die Therapieabbrüche waren. Sie schreiben das auch an einer Stelle in der Bewertung, dass wir das als schwerwiegend eingestuft haben, weil eben ein Großteil der Patienten aufgrund von Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen abgebrochen haben. Das waren circa 76 Prozent. Wir haben uns dann die Mühe gemacht und uns das bei anderen Produkten angesehen, wo es als nicht schwerwiegend eingestuft worden ist. Die hatten teilweise Therapieabbrüche wegen Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen von mehr als 80 Prozent. Also, das finde ich dann nicht so konsistent; aber vielleicht haben wir da auch nicht alle angeguckt, sondern nur die, wo es als nicht schwerwiegend eingestuft worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, direkt dazu. Dann ist Schluss.

Herr Dr. Kaiser: Ich bezweifle gar nicht, dass Sie in früheren Bewertungen, zum Beispiel in der mit der Nummer A11-2011, so etwas gesehen haben. Ich habe es ja als eine Weiterentwicklung bezeichnet. In den neueren Bewertungen sehen Sie das konsistent.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Okay.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ganz kurz zu den Verfahren der Betrachtung von Ereignissen und Gegenereignissen und auch zum Entwurf des neuen Methodenpapiers des IQWiG, der ja zur Diskussion steht.

Was mich ein bisschen treibt – ich spreche jetzt nicht als Verbandsvertreter, sondern wirklich hier im Rahmen der Methoden –: Es gibt eine gewisse Hypothesenlogik. Ich kann nicht fakultativ sagen, wir setzen vorher eine der beiden Betrachtungen fest – Chancen-/Effektschätzer und das Präzisionsintervall dahinter, also das Konfidenzintervall in Wahrheit – und, wie die Medikation aussieht, und dann schreiten wir fort. In der Hypothesenlogik muss es ja eine Fragestellung geben. Das wundert mich beim IQWiG ein bisschen, muss ich sagen. Denn was verfolge ich? Bei den negativen Effekten die Vermeidung. Also ist gemäß der Hypothesenlogik die Richtung vorgegeben. Und das wundert mich echt, muss ich sagen. Ansonsten ist es ein bisschen rein fakultativ und rein spekulativ. Was machen wir in einer Situation, wo der Effektschätzer bei der einen Betrachtung signifikant wird und bei der anderen nicht signifikant wird? Das kann es aufgrund des Gesetzes der Zahlen durchaus geben. Was mache ich denn dann? Ich kann ja dann die Gegenereignisse auch ausrechnen, sie präsentieren und sagen: Nein, aber hier ist es anders. – Ich würde gerne Herrn Thomas Kaiser bitten, das als Fragestellung zurück an die Methodiker im IQWiG zu geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dintsios. Das wird mitgenommen.

Herr Dr. Kaiser: Wir haben eine Anhörung zum Methodenpapier, und da kann man all das vorbringen. Das muss man ja nicht bei Aflibercept diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir haben eben von Herrn Kaiser gehört – das ist das, was ich hier für mich jedenfalls mitnehme –, dass auch unter Zugrundelegung der Methodik, die jetzt im neuen Methodenpapier Platz greifen sollte bzw. könnte, das IQWiG in der Gesamtbewertung zu keinem anderen Ergebnis gekommen wäre. Die Frage wäre für mich spannend, wenn wir auf Basis des neuen Methodenpapiers, das jetzt diskutiert wird, möglicherweise zu anderen Ergebnissen kämen. Da das nicht der Fall ist, muss man, glaube ich, die fachlichen Fragen hinsichtlich der Methodik tatsächlich bei der Diskussion über das Methodenpapier klären.

Herr Sievert, Ihr letztes Wort, das Sie uns eben angekündigt hatten.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Ich glaube, mein Chef hat noch einen Punkt. Der geht aber wirklich schnell.

Herr Hecken (Vorsitzender): Na, es kann auch lange gehen. Wir haben die Zeit im Tagesablauf entsprechend eingeplant; das ist kein Problem. – Bitte.

Herr Dr. Aguirre (Sanofi-Aventis): Ganz zum Schluss, weil es ja auch immer als Letztes in der Tagesordnung steht, noch zum Thema Kosten. Wir halten sie im IQWiG-Bericht für überausgewiesen. Einen systematischen Punkt möchte ich noch kurz erwähnen, der jedes Mal auftritt. Kein Patient wird ein ganzes Jahr behandelt. Das gibt es in diesem Setting nicht. Es bringt also nichts, Jahrestherapiekosten zu berechnen. Aber ich höre dann auch wieder damit auf, weil das jedes Mal das Thema ist.

Was uns jetzt viel wichtiger ist: Wir haben vorgeschlagen, Patienten von 1,70 Meter und 70 kg Gewicht zugrunde zu legen, und haben auf dieser Basis die Berechnungen gemacht. Das IQWiG ist einen etwas anderen Weg gegangen. Es hat erst einmal nach Männern und Frauen unterschieden – das kann man machen – und hat dann den Mikrozensus herangezogen. Den Mikrozensus hier in Berlin heranzuziehen ist schon mal eine schlechte Idee; den mag man ja hier nicht so. Das IQWiG hat

sich also angeschaut, welches Körpergewicht und welche Körpergröße Menschen über 70 Jahre haben, und das als Berechnungsgrundlage genommen. Das halten wir für keine gute Idee, weil wir von Patienten reden, die eine Darmerkrankung haben mit all den Konsequenzen, die das mit sich bringt, und die schon eine Chemotherapie, mindestens eine, bekommen haben. Patienten, die in einem solchen Setting sind, sind nicht mehr wie die Normalbevölkerung, was Körpergewicht und Körpergröße angeht. Insofern halten wir das dann für überausgewiesen, was dann dort errechnet wird. Das ist ein Aspekt, der uns an der Stelle sehr wichtig ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für den Hinweis. Damit werden wir uns mit Sicherheit noch beschäftigen. Wir führen hier regelhaft diese Mikrozensusdiskussion; je nach Krankheitsbild ist das unterschiedlich. Bei Darmkrebspatienten wird man wahrscheinlich tendenziell von Untergewicht ausgehen können, während man dann, wenn man bei Diabetes die Mikrozensusgewichtung zugrunde legt, bei dem einen oder anderen Diabetiker vielleicht ein bisschen nach unten danebenschießt. Insofern gibt es da immer Diskussionen. Das wird dann ein Punkt sein, auf den wir unser Augenmerk eben auch noch zu richten haben. Das ist ganz klar. Ich sage es nur deshalb, weil wir gerade beim letzten oder vorletzten Mal auch eine längliche Diskussion über das durchschnittliche Gewicht eines Patienten in einer bestimmten Konstruktion und Konstellation hatten. Am Ende kamen wir dann dazu, zu sagen: Mikrozensus ist das einzige, was belastbar ist; alles andere wäre möglicherweise frei aus der Luft gegriffen. Aber das soll jetzt kein Präjudiz sein. Ich sage es nur an der Stelle. – Okay. Weitere Bemerkungen?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Dann komme ich jetzt zu meinem Schlusswort. Ich finde es total spannend. Wir haben ganz lange über das Thema diskutiert, wie Nebenwirkungen bewertet werden. Anhand der Frage, wie sie berechnet werden, haben wir eine statistische Diskussion geführt. Das Thema progressionsfreies Überleben, das ich in die Diskussion geworfen hatte, wurde fast gar nicht diskutiert. Von daher gehe ich davon aus, dass alle hier es richtig finden, dass man es mit einbeziehen sollte. Damit wäre meine Hoffnung verbunden, dass sich das hinterher im Beschluss des G-BA wiederfindet. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sievert. – Frau Müller möchte das Schlusswort.

Frau Dr. Müller: Ich wollte das nur ganz kurz kommentieren. Das heißt nicht, dass wir der Meinung sind, dass man das mit einbeziehen sollte. Vielmehr haben wir schon relativ häufig in Anhörungen darüber diskutiert. Es würde jetzt vielleicht zu weit führen, aber man könnte dazu schon noch etwas sagen. Wenn Sie darauf bestehen, würden wir das auch noch einmal ausführen. Ich weise nur darauf hin, damit hier kein falscher Eindruck entsteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Er hat es ja sehr zurückhaltend formuliert und seiner Hoffnung Ausdruck verliehen, und Hoffnung hat man eigentlich immer, in vielen Fällen auch zu Recht, zum Beispiel wenn es eben vernünftige Neuentwicklungen gibt. Wir haben jetzt gerade auch bei der Diskussion gesehen, dass jeder hier gesagt hat, dass wir auf der einen Seite einen Mehrwert haben. Insofern, Frau Müller, Hoffnung darf man haben.

Dann kann ich feststellen, dass wir diese Anhörung abschließen können, nachdem keine Wortmeldungen mehr vorliegen. Ich stelle fest – nur für das Protokoll –, dass Herr Professor Seufferlein und Herr Professor Ebert von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten nicht erschienen sind, obgleich sie ihr Kommen zugesagt hatten, dass wir aber selbstverständlich die schriftlich eingereichten Stellungnahmen in das Diskussionsverfahren einbeziehen. Das sage ich,

damit niemand meint, da sei aus welchen Gründen auch immer irgendetwas von den Bewertungen ausgeschlossen.

Ich bedanke mich für eine jetzt doch Eindreiviertelstunde dauernde spannende Diskussion. Wir werden jetzt die Argumente zu wägen haben. Wir wünschen Ihnen einen guten Heimweg. Wir dürfen hier noch ein bisschen weiterarbeiten. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.38 Uhr