

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Januar 2018
von 15.03 Uhr bis 15.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Glöckner
Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Sahakyan
Herr Simang
Frau PD Dr. Tschiesner
Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Dr. Edlich
Herr Dr. Rosé

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

Herr Dr. Buhck
Herr Hildebrandt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, mit einiger Verspätung begrüße ich Sie ganz herzlich hier beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Pembrolizumab, hier heute zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms. Ich begrüße Sie ganz herzlich und entschuldige mich zunächst einmal bei allen, die pünktlich waren, dafür, dass der pharmazeutische Unternehmer unpünktlich war und deshalb diese ganze Chose hier so ein bisschen nach hinten geschoben wurde. Entgegen sonstigen draußen kolportierten Meinungen sind wir ja großzügig und machen das auch alles, wenn es irgendwie geht. Ich habe nur festgestellt, dass einige ziemlich unschlüssig draußen herumgestanden haben und nicht wussten, was sie mit ihrer kostbaren Lebenszeit machen sollten. Also, ich entschuldige mich; wir haben zwar nichts damit zu tun, aber man kann sich nicht zu oft entschuldigen. Deshalb beginnen wir jetzt mit der Anhörung.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2017. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen MSD SHARP & DOHME, die DGU und die DGHO Stellungnahmen eingereicht, zum anderen Herr Professor Retz von der AG Urologische Onkologie der DKG, dann Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Pierre Fabre Pharma GmbH, Roche Pharma AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll wie üblich wieder die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD müsste Frau Dr. Sahakyan da sein – jawohl –, Herr Simang – ja –, Frau Privatdozentin Dr. Tschiesner – ja – und Frau Dr. Wendel-Schrief – ja. Weiter müssten für Bristol Frau Dr. Glockner und Frau Dr. Herrmann da sein – ja –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Prof. Dr. Grimm – ja –, für die DGHO Herr Professor Wörmann, dann für Pierre Fabre Frau Dr. Edlich und Herr Dr. Rosé – ja –, ferner für Roche Pharma Herr Dr. Buhck und Herr Hildebrandt – ja – und schließlich für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein, das sehe ich nicht.

Es folgt der übliche Hinweis zum Verfahren: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Ihren Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Institution, bevor Sie das Wort ergreifen. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer selbstverständlich wieder die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu der Dossierbewertung und zum Indikationsgebiet zu sagen.

Wenn es möglich ist, würde ich im Verlauf zum einen gern über den Stellenwert von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie ein bisschen diskutieren; dazu haben wir bereits eine differenzierte Betrachtung, die Sie ja gelesen haben. Zum anderen sollten wir uns über die Frage unterhalten, ob es Hinweise auf Ungleichverteilung prognostischer Faktoren in der Studie KEYNOTE 045, zum Beispiel bezüglich der Lebermetastasen, zwischen dem Pembrolizumab-Arm und den Vinflunin-Patienten geben könnte. Wie wird bei diesen Patienten mit dem verzögerten Wirkeintritt von Pembrolizumab umgegangen? Die EMA hat hierzu auf eine höhere Anzahl von Todesfällen in den ersten zwei Behandlungsmonaten hingewiesen; das ist eine wichtige Fragestellung.

Ob wir darüber sprechen oder nicht, hängt damit zusammen, ob die einzelnen pUs jetzt hier in einen Diskurs treten oder die Kliniker sich irgendwie festlegen wollen: Gibt es vergleichende Daten zum Stellenwert der PD-L1- und PD-1-Inhibitoren untereinander? Aber, wie gesagt, das ist Geschmackssache, und es ist nicht die zentrale Frage.

Ich würde jetzt zunächst den pU um seine Ausführungen bitten. Wer macht das? – Frau Wendel-Schrief, bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrter Herr Hecken, wertere Mitglieder des Unterausschusses, liebe weitere Anwesende! Zuerst einmal haben Sie natürlich völlig recht, Herr Hecken: Es ist nicht an Ihrer Stelle, sich zu entschuldigen, sondern an unserer. Es tut uns unsagbar leid, dass wir es nicht geschafft haben, um eins hier zu sein. Ich kann Ihnen nur sagen: In München war ein ziemliches Schneechaos. Es lag nicht daran, dass wir zu spät am Flughafen gewesen wären, sondern es lag wirklich daran, dass die Maschinen nicht gestartet sind bzw. ausgefallen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist halt so, weil der Winter immer so überraschend kommt.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ja, nicht wahr? Selbst in München ist es manchmal überraschend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit rechnet man im Januar nicht. Wir haben bei der ersten Anhörung schon festgestellt, dass der Tod unbestreitbar ein finaler Endpunkt ist und dass auch derjenige, der gesund stirbt, definitiv tot ist. Vor diesem Hintergrund sei es Ihnen vergeben.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Also vielen Dank für Ihre Flexibilität und die Möglichkeit, die Anhörung auf drei Uhr zu verschieben.

Ich möchte Ihnen die Kolleginnen und den Kollegen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind, kurz vorstellen. Ganz links von mir sitzt Herr Michael Simang, der für das Dossier verantwortlich ist, links neben mir sitzt Frau Narina Sahakyan, die zuständige Market Access Managerin, und rechts von mir Frau Uta Tschiesner; sie leitet die medizinisch-onkologische Abteilung bei uns im Haus. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief; ich leite die Abteilung Market Access bei MSD.

Wie Sie bereits ausgeführt haben, wollen wir heute den Zusatznutzen von Pembrolizumab gleich in zwei Anwendungsgebieten diskutieren, nämlich der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten als auch im Anwendungsgebiet für Patienten mit Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Ich möchte zuerst ganz kurz auf die Erstlinientherapie eingehen. Hierbei handelt es sich um Patienten, denen derzeit keine gute zugelassene Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht, da sie für Cisplatin nicht geeignet sind. Für die Versorgung dieser Patienten wäre es daher wünschenswert, eine Therapiealternative zu haben. Daher hat die EMA auch konsequenterweise auf Basis einer Singlearmstudie, der KEYNOTE-052-Studie, für Pembrolizumab eine Zulassung erteilt. Diese Situation führt jedoch bei der Zusatznutzendiskussion nach AMNOG zu einigen Schwierigkeiten, die wir hier bereits öfter diskutiert haben.

Wir haben in unserem Dossier die Studienergebnisse von KEYNOTE 052 einer historischen Vergleichsgruppe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die wir mit einer Carboplatin/Gemcitabin-Therapie operationalisierten, gegenübergestellt. Bei der Auswahl dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie folgten wir der G-BA-Beratung. Des Weiteren wird Carboplatin/Gemcitabin in allen relevanten Leitlinien empfohlen. Daher sehen wir die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin im deutschen Versorgungskontext als einzige relevante zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet an. Sieht man sich nun den Vergleich von Pembrolizumab versus Carboplatin/Gemcitabin an, so zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab beim Endpunkt Gesamtüberleben. Insgesamt sehen wir hier eine Fallkonstellation, die eine Bewertung des Zusatznutzens mittels Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen erlaubt. In der Gesamtschau aller vorliegenden Informationen ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Lassen Sie mich nun zur Patientengruppe nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie kommen. Hier können wir auf die Erkenntnisse der Studie KEYNOTE 045 zurückgreifen. Auf Basis dieser Erkenntnislage hat das IQWiG in seiner Bewertung bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen erkannt, was uns natürlich freut. Jedoch sind wir der Ansicht, dass der Zusatznutzen als erheblich zu quantifizieren ist. Das IQWiG bestätigt signifikante Verbesserungen in der Überlebensdauer, bei den Symptomen, der weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen sowie in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Nach Maßgabe der Arzneimittelnutzenverordnung liegt jedoch ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Dies ist im Anwendungsgebiet des Urothelialeukarzinoms nach einer platinbasierten Chemotherapie für Pembrolizumab der Fall.

Ich möchte noch einmal ganz kurz die wichtigsten Diskussionspunkte aus unserer Sicht zusammenfassen: In der Erstlinientherapie wird die zVT durch Carboplatin/Gemcitabin repräsentiert. Beim Vergleich von KEYNOTE 052 mit historischen Daten zu Carboplatin/Gemcitabin ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. In der Zweitlinientherapie nach platinbasierter Chemotherapie ergibt sich auf Basis der KEYNOTE 045 ein erheblicher Zusatznutzen für Pembrolizumab. – Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion hierzu mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Die erste Frage richtet sich an die beiden Praktiker, an Herrn Grimm und Herrn Wörmann: Wie sehen Sie den Stellenwert in der Erstlinie, jenseits der Frage, wie das bei der Evidenz im Rahmen der einarmigen Studie operationalisiert worden ist? Ich frage einfach deshalb danach, damit wir einmal den praktischen Nutzen sehen. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Same procedure as this morning: Wir halten einarmige Studien für interessant. Wir denken, dass wir zweiarmige Studien, dass wir randomisierte Studien brauchen, um einen Zusatznutzen zu quantifizieren. Wir sehen, dass die Daten exzellent sind. Wir sehen durchaus, dass die Überlebensdaten lang sind, wir sehen, dass das bessere Daten als gewohnt sind, wir sehen im indirekten Vergleich genau das, was eben dargestellt worden ist, nämlich dass es besser aussieht. Wir können aber auch nicht den Standard unterminieren, den wir uns hier vorstellen, da die Anzahl der Patienten so klein nicht ist. Wir haben hier relativ alte Patienten, wir haben hier relativ komorbide Patienten, wir haben eine ganze Reihe von Patienten, die völlig realistischerweise für Platin nicht geeignet sind. Aber es ist eben keine so kleine Gruppe, wenn auch eine etwas heterogene Gruppe. Wir können uns vorstellen, dass hier randomisierte Studien möglich sind, und würden uns das wünschen. Also: Wir sehen, dass das gut aussieht; aber wir halten es für schwierig, hier einen Zusatznutzen zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.– Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann dem letztlich nur zustimmen. Meines Erachtens ist, wenn man die Daten betrachtet, das Gesamtüberleben sicherlich nicht schlechter als das, was wir mit Gemcitabin/Carboplatin sehen. Das ist allerdings ein indirekter Vergleich. Ein Vorteil für die Patienten liegt sicherlich bei dem Nebenwirkungsspektrum, das wir hier sehen. Wie Sie richtig sagten, haben einzelne Patienten nichtsdestotrotz einen Schaden von diesen Therapien durch immunvermittelte Nebenwirkungen oder weil sie einen frühen Progress haben. Der Anteil der primär progredienten Patienten ist mit diesen Therapien leider relativ hoch; dadurch kann ein Schaden entstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie sehen Sie die zVT, die vom pU ausgesucht worden ist, also Carboplatin? Wie sind die verortet?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich denke, Gemcitabin/Carboplatin ist die adäquate Vergleichstherapie. Ich würde sagen, das ist der De-facto-Standard in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Derselbe Punkt: Platin ist der Standard. Cisplatin geht bei diesen Patienten nicht

(Herr Prof. Dr. Grimm [DGU]: Niereninsuffizienz!)

wegen der Komorbidität. Vor allem die Niereninsuffizienz ist genau bei diesen Patienten kritisch. Also, Carbo und Gemcitabin ist eingeführt und von der Toxizität her kontrollierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Okay, gut. Weitere Fragen! – Wer möchte? Keiner? – Das ist ja spannend. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine Frage, allerdings zum zweiten Anwendungsgebiet, Second-Line. Machen wir das jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich würde sagen, First-Line ist durch.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal auf den Punkt kommen, den Sie, Herr Professor Hecken, auch angesprochen hatten, nämlich dass die Kurven zum Gesamtüberleben am Anfang ein Überkreuzen zeigen. Dazu wollte ich gern die Fachgesellschaften noch einmal fragen. Wir hatten das ja bei den Checkpoint-Inhibitoren bereits bei anderen Indikationen besprochen; da hatten wir dieses Phänomen auch gesehen. Wie ist da Ihre klinische Erfahrung? Es wurde ja darauf abgehoben. Ich denke, die Proportional-Hazard-Annahme ist gegeben, da das IQWiG die Daten ja bewertet hat, trotz des Überkreuzens. Wie ist Ihre klinische Erfahrung? Gibt es tatsächlich Patienten in dieser Indikation, die nicht lange genug leben, um vielleicht von einem späteren guten Ansprechen unter Pembrolizumab zu profitieren?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Etwas anders formuliert, würde ich das unterstützen. Es ist nicht so, dass die Patienten nicht lange genug leben, sondern es gibt eine Gruppe von Patienten, bei denen das Ansprechen auf diese Therapie im Vergleich zur Chemotherapie zu langsam kommt. Es gibt eine Gruppe von Patienten mit rasch progredienter Erkrankung, bei denen man durch eine Chemotherapie kurzfristig eine Rückbildung zum Beispiel von kritischen Symptomen hinbekommt. Das geht bei der Immuntherapie nicht. Da formal das Volumen zum Teil sogar etwas zunimmt – die Zunahme geschieht aufgrund dessen, dass Immunzellen dort hineinwandern –, brauchen wir oft zwei bis drei Monate, in denen die Patienten eher schlechter werden, bevor wir merken, dass es deutlich besser wird. Das ist bei älteren Patienten mit rasch progredienter Erkrankung potenziell eine Gruppe, die nicht profitiert. Das ist der Grund, warum wir randomisierte Studien haben wollen. Letztlich müssen wir darauf hinauskommen, dass wir diese Gruppe irgendwie so sauber identifizieren, klinisch oder biologisch, dass wir sie in Zukunft herausnehmen würden. Aber dazu muss man sie leider erst einmal gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm, Ergänzung oder Bestätigung?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das Urothelkarzinom ist halt eine relativ rasch progrediente Erkrankung – ich glaube, die Biologie ist ähnlich wie zum Beispiel beim Bronchialkarzinom –, und dadurch tritt

dieser Effekt da durchaus zutage, auch klinisch erkennbar, dass uns einzelne Patienten dann mit ihrer Erkrankung „weglaufen“.

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

Herr Dr. Verfolgyi: Nur eine kleine Ergänzung vielleicht zu der Proportional-Hazard-Annahme. Ob sie hier letztendlich erfüllt ist, kann man an der Kurve natürlich wegen des Kreuzens nicht abschließend beurteilen. Trotzdem ist das Cox-Modell, das dabei angewendet worden ist, relativ robust gegen solche kleinere Verletzungen dieser Annahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Fragen? – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Noch einmal eine Frage an den pU: Haben Sie noch Daten für die Teilpopulation hinsichtlich Subgruppenanalysen, PD-L1-Status, Vortherapie, Geschlecht? Das sind Daten, die uns jetzt nicht vorliegen. Dasselbe gilt für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, spezifischen unerwünschten Ereignisse, gerade vor dem Hintergrund, dass sich bei denjenigen Patienten, die kein PD-L1 exprimieren, der signifikante Überlebensvorteil nicht mehr gezeigt hat. Haben Sie da noch irgendwelche Daten, die Sie liefern könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Darf ich Sie noch einmal kurz fragen, ob es jetzt um die Erstlinien- oder um die Zweitlinientherapie ging?

Frau Ossevorth: Es geht um die Erstlinie.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Gut, danke schön.

Frau Ossevorth: Entschuldigung, um die Zweitlinie. – Entschuldigung, Zweitlinie.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Um die Zweitlinie, okay. Dann möchte ich die Frage gern an Herrn Simang weitergeben.

Herr Simang (MSD): Es ist so, dass wir insgesamt die Gesamtstudie als bewertungsrelevant betrachten. Aus diesem Grund haben wir für die Vinflunin-Subpopulation – diese steht ja hier zur Diskussion – keinerlei Subgruppenanalysen angefertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Weitere Subgruppenanalysen für andere patientenrelevante Endpunkte haben Sie aber durchaus geliefert. Deswegen stellt sich uns die Frage, warum es gerade für diesen PD-L1-Status, der ja nicht ganz unerheblich und unwichtig ist, sowohl hinsichtlich der PD-L1-Inhibitoren als auch der immunspezifischen unerwünschten Ereignisse keine Subgruppenanalysen gibt. Das habe ich jetzt so richtig verstanden?

Herr Simang (MSD): Wir haben Subgruppenanalysen dafür hinsichtlich der Gesamtstudienpopulation. Diese haben wir im Dossier auch vollumfänglich dargestellt. Daraus lässt sich auch entnehmen, dass es hier aus unserer Sicht keine relevanten Effektmodifikationen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Verfolgyi.

Herr Verfolgyi: Zu diesem Punkt, zu der nicht relevanten Effektmodifikation, möchte ich etwas sagen. Hier geht es ja eigentlich nicht darum, zu zeigen, dass Unterschiede – – Nein, es geht darum aufzudecken, dass sich da kein Unterschied zeigt. Das ist eigentlich eine Äquivalenzfragestellung. Eigentlich will man ja zeigen, dass die beiden Teilpopulationen der Studie gleich sind. Deswegen ist halt das Fehlen einer Effektmodifikation kein Beleg dafür, dass sie hinreichend gleich sind, um die gesamte Studie zu betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Simang, möchten Sie das kommentieren?

Herr Simang (MSD): Ja, sehr gerne. Vielen Dank. – Insgesamt sehen wir in den Dossieranalysen nur vereinzelte Effektmodifikationen, die sich nicht konsistent über ganze Endpunktebenen erstrecken. Infolgedessen rechnen wir damit, dass Effektmodifikationen insgesamt unwahrscheinlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann lassen wir das so stehen. – Weitere Fragen? Ja, bitte schön, Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich will in diesem Zusammenhang noch einmal nach den Lebermetastasen fragen; Professor Hecken hatte das schon angesprochen: Können Sie diesen unterschiedlichen Anteil von Lebermetastasen bestätigen? Ich frage danach, weil wir diese Zahlen zur Gesamtpopulation nicht wiedergefunden haben. Es geht auch um die unterschiedliche Anzahl an Patienten mit zwei oder drei Risikofaktoren hinsichtlich der Ergebnisse, auf die die stellungnehmende Firma hingewiesen hat. Diese Zahlen weichen beträchtlich von den Anteilen ab, die das IQWiG in der Bewertung für die Gesamtpopulationsvergleichsgruppe der EU-Bürger angibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Sahakyan.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Danke. – In der Gesamtstudie hatten wir circa 33 Prozent Patienten mit Lebermetastasen. Der Anteil der Patienten, die nach Bellmunt Risk Score zwei prognostische Faktoren aufwiesen, lag bei über 40 Prozent. Das war, basierend auf der Baseline-Charakteristika-Tabelle, also in der Gesamtstudie, circa ein Drittel mit Lebermetastasen und 42 Prozent mit mehr als zwei prognostischen Faktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann, ist das okay? – Nachfrage.

Herr Dr. Bartmann: Der Anteil in der Vinflunin-Population war aber höher, oder?

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Im Dossier haben wir kein Baseline-Charakteristikum für die Vinflunin-Subpopulation mitgeliefert. Ich habe die Zahlen zurzeit nicht mehr im Kopf; das muss man nachschauen. Also, die Zahlen für die Vinflunin-Subpopulation haben wir im Dossier nicht dargestellt, und auswendig weiß ich sie auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Das müsste man dann vielleicht noch einmal überprüfen. Ich habe es jetzt auch nur aus dieser Anfrage so herausgenommen. Demnach waren es 47 Prozent in dem Vinflunin-Vergleichsarm bei den Lebermetastasen. Das wäre ja auch ein deutlicher Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre dann 33 versus 47. Ja, das ist schon signifikant. – Das würden Sie uns dann noch zur Verfügung stellen, Frau Wendel-Schrief?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Das können wir gerne noch nachträglich zur Verfügung stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Okay. Weitere Fragen? – Keine? – Doch. Frau Müller und Herr Bartmann.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften zum Stellenwert der Taxane in der Second-Line-Therapie. Sie sind zwar in Ihrer Stellungnahme darauf eingegangen, aber vielleicht können Sie das hier noch einmal kurz erläutern: Haben sie einen Stellenwert auch in Deutschland? Möglicherweise können Sie auch zur zVT noch einmal etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich ja ohnehin gemeldet; dann können Sie das eine mit dem anderen verbinden. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In der Publikation war der Anteil von Lebermetastasen 34 Prozent im Pembro-Arm und 35 Prozent im Chemotherapie-Arm. So ist das im *New England Journal* publiziert. Jetzt weiß ich nicht, ob das hier relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir kriegen es ja dann eben noch einmal von ihnen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist ja keine Ungleichgewichtigkeit. Das ist ja aber dann gleich. - Gut, vielleicht sollte ich trotzdem – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir kriegen das; aber gleichwohl ist es noch einmal bestätigt, weil es da Hinweise gibt. Deshalb fragt Herr Bartmann aus dem Stellungnahmeverfahren, ob das möglicherweise anders wäre, sein könnte oder Gott weiß was. – Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will trotzdem noch einmal darauf hinweisen, dass die viszerale Metastasierung – jetzt konkret, ob Lymphknoten oder Leber oder andere Organe – für uns nicht klar ein biologisch unterschiedliches Kriterium dieses Krebses ist. Das wäre dieselbe Argumentation, die wir heute Morgen beim Mammakarzinom hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es kann durchaus sein, dass es Überlappungen gibt. Es kann sein, dass es biologisch andere Urothelkarzinome gibt, die in die Leber gehen; es kann aber eher so sein, dass es ein noch weiteres Fortschreiten von Metastasierung ist, abhängig davon, wann die Metastasierung erkannt wird. Deswegen würden wir diese Trennung alleine dessen, ob das in der Leber festgestellt worden ist, für etwas schwierig halten. Hinzu kommt, dass die Bildgebung potenziell nicht so sicher ist. Wir wissen, in der gängigen Bildgebung muss eine Metastase mindestens einen halben Zentimeter groß sein, um sie zu detektieren, und genauer wird es auch nicht festgestellt. Wir erachten es also als ein wenig schwierig, so etwas als Schwarz-Weiß-Kriterium einzuführen. Das hatten wir heute Morgen auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann war die Frage, wo wir insgesamt die Präparate einstufen. Ist das die Diskussion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Taxane.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DHGO): Taxane werden häufig eingesetzt.

(Frau Dr. Müller: Auch in Deutschland?)

– Vinflunin ist Standard, aber Taxane werden durchaus eingesetzt und von den Kassen auch bezahlt. – Jetzt dürfen Sie das konkret sagen, Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): In Deutschland oder in Europa ist ja nur Vinflunin zugelassen. Ich denke, das wird auch aufgrund der Leitlinienempfehlung überwiegend eingesetzt. Die Taxane werden in Deutschland eine untergeordnete Rolle spielen. In den USA sind sie dagegen, weil da das Vinflunin nicht zugelassen ist – so entnehme ich das jedenfalls den Gesprächen mit Kollegen –, eher der Standard. Wir sehen am Ende meines Erachtens keinen großen Unterschied in der Wirksamkeit der Taxane gegenüber Vinflunin. Insofern ist aus meiner Sicht auch die Frage, ob wir jetzt in der Vinfluningruppe mehr Lebermetastasen haben oder nicht, eher von untergeordneter Bedeutung, weil wir die Chemotherapie-Gruppe, unabhängig davon, ob sie nun Vinflunin oder ein Taxan bekommen haben, in der Zweitlinienindikation nicht unterschiedlich sehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, oder? – Okay, eindeutig.

Frau Dr. Müller: Das ist klar geworden, ja: Ähnliche Wirksamkeit, aber eben kein direkter Vergleich, der vorliegt; vielmehr würden Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung die Gesamtpopulation dann eher berücksichtigen, nehme ich an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich noch einmal Herrn Bartmann, Herrn Verfolgyi und Frau Ossevorth. – Herr Bartmann, bitte.

Herr Dr. Bartmann: Ich habe noch zwei kleine Fragen an die Fachgesellschaften. Einerseits war auffallend, dass hier bei dieser Indikation – dabei da handelt es sich ja um fortgeschrittene oder metastasierte Harnblasenkarzinome – der Anteil der lokal fortgeschrittenen mit jeweils unter 3 Prozent recht gering war. Ist das typisch? Kann man für das fortgeschrittene metastasierte Krankheitsbild sagen, dass die Metastasierung weitaus häufiger das klinische Bild ist? Das war die erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Wertigkeit der Remissionsraten. Da war auffallend, dass in der First-Line-Situation die Remissionsrate nicht so günstig war wie in der Second-Line-Situation. Im zweiten Fall waren das 21 versus 11 Prozent, und bei der First-Line-Situation war die Remissionsrate sogar etwas geringer als im Vergleich. Könnten Sie das bitte noch kommentieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Letztlich werden die lokal fortgeschrittenen Tumoren natürlich in der Regel in kurativer Intention operiert, gegebenenfalls auch mal bestrahlt. Meistens kommen die Patienten dann erst im fernmetastasierten Stadium, also im Stadium IV, dann zu einer systemischen Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, der Anteil, also diese 3 Prozent, entspricht der Behandlungsrealität, weil sie eben vorher, wenn es beispielsweise zum Progress kommt, bevor sie dann im Stadium IV sind, anders behandelt werden?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Primär wird ein lokal fortgeschrittenes Stadium kurativ intendiert behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da wird operiert, klar. Okay. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die zweite Frage betraf die hohe oder die vergleichsweise niedrige Remissionsrate. Die 21 Prozent Remissionsrate in der Zweitlinientherapie sind hoch. Das sage ich angesichts der inzwischen publizierten Daten; ich glaube, morgen ist Deadline für Atezolizumab in derselben Indikation, ebenfalls randomisierte Studien. In derselben Substanzklasse liegen die Remissionsraten niedriger. Sie sind hier relativ hoch. Das ist so, wie es ist. Trotzdem rechnen wir in der Substanzklasse eher mit niedrigeren Remissionsraten.

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

Herr Dr. Verfolgyi: Ich weise noch einmal auf den eben von Herrn Bartmann geäußerten Einwand hinsichtlich der Verteilung der Lebermetastasen hin. Ich glaube, Sie beziehen sich da auf eine Tabelle in den Stellungnahmen, wenn ich das richtig verstanden habe. Man muss natürlich beachten, dass die Pembrolizumab-Gruppe die Gesamtpopulation darstellt, also die gesamte Gruppe, nicht danach aufgeteilt, welche Chemotherapie sie denn bekommen hätten, wenn sie in die andere Gruppe randomisiert worden wären. Deswegen ist es erst einmal keine Imbalance, sondern man sieht einfach nur, dass da Heterogenität innerhalb dieser Gruppe besteht, was eher noch einmal unterstreicht, dass man eigentlich dann die gesamte Teilpopulation der Vinflunin-Patienten bzw. der Patienten der Pembrolizumab-Gruppe betrachten muss, die Vinflunin bekommen hätten.

Herr Dr. Bartmann: Als Imbalance hatten wir das auch nicht gesehen. Das ist ja ganz vergleichbar in beiden Armen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich habe noch einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; es geht noch einmal um den Einsatz von Docetaxel/Paclitaxel in der Second-Line in der KEYNOTE 045. Folgende Frage stellt sich uns: Anhand welcher Kriterien haben Sie oder hat der Prüfarzt entschieden, dass Docetaxel oder Paclitaxel die sachgerechte therapeutische Intervention sein soll?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Wie gesagt, in der KEYNOTE 045 hatten die Patienten drei Therapieoptionen. Die Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes wurde vor der Randomisierung festgelegt, und der Prüfarzt hat individuell entschieden, welche Patienten welche Chemotherapie bekommen werden. Ergänzend haben wir noch eine retrospektive Befragung durchgeführt, eine sogenannte TPC-Survey, treatment of physician choice. Das wurde retrospektiv durchgeführt, und die Ergebnisse haben die Verteilung von Taxanen und Vinflunin in der Studie bestätigt, weil das auch der Entscheidung entsprach, wie die Ärzte individuell vor der Randomisierung entschieden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Dennoch sind die Kriterien noch nicht ganz klar, anhand derer der Prüfarzt bestimmt hat, ob er sich für Docetaxel oder Paclitaxel entscheidet.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Wie bereits erwähnt wurde, ist Vinflunin nur in Europa zugelassen, und die Taxane sind es in den USA. Das ist eine internationale Studie mit Zentren sowohl in Amerika als auch in Europa. Das war ein Kriterium. Aber mittels dieses TPC-Survey haben wir auch dargestellt, dass die Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Vinflunin-Therapie nicht geeignet waren, in einem

solchen Fall Taxane bekommen haben. Das war also genau detailliert; das war das Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Ossevorth? – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. – Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, wenn Sie wünschen, Frau Wendel-Schrief, noch einmal das zusammenzufassen, was aus Ihrer Sicht als Ergebnis der letzten Dreiviertelstunde wichtig und darstellenswert sein könnte. – Bitte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Danke. – Zusammenfassend stellt es sich für uns so dar, dass wir zwar für die Erstlinientherapie nur eine Singlearmstudie haben, ich aber meine, es sollte auch in der Nutzenbewertung hier gefunden werden, wie man Singlearmstudien bewerten kann, vor allen Dingen dann, wenn man historische Daten im Vergleich hat. Bei dieser Patientenklientel läuft eine randomisierte kontrollierte Studie, die sogar noch ein bisschen breiter gefasst ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann kommt sie, oder wann ist da etwas zu erwarten?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Sie ist noch am Laufen und ist endpunktgesteuert, sodass ein wenig schwierig zu sagen ist, wann sie genau kommt. Aber sie läuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn sie fertig gelaufen ist, dann kommen Sie und bringen Sie sie uns.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Genau: Wenn sie gelaufen ist, dann kommen wir natürlich wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Womit rechnen Sie denn? Welche Endpunkte – – Sie brauchen mir hier keine Geschäftsgeheimnisse zu verraten. Es geht schlicht und ergreifend um die Frage, ob wir Ihnen eine Befristung geben, so oder so. Im günstigsten Fall, wenn Sie jetzt hoffen, dass Sie da auf der Basis einer einarmigen Studie auch einen erheblichen Zusatznutzen bekommen, dann sagen Sie: Sie läuft 30 Jahre.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Nein, nein, sie läuft nicht 30 Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da aber diese Hoffnung, ohne dem Ergebnis hier vorgehen zu wollen, wahrscheinlich unbegründet ist, weil Weihnachten vorbei ist und der Osterhase auch noch nicht kommt, wäre es vielleicht gut, weil man dann eine Befristung entsprechend reklamieren könnte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ja. Wir rechnen mit der Beendigung der Studie im nächsten Jahr, 2019.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich wollte Sie nicht unterbrechen, sondern wollte Sie nur konstruktiv ermahnen.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Also, wir rechnen mit 2019.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Nichtsdestotrotz haben wir jetzt für diese kleinere Patientengruppe von der EMA eine Zulassung bekommen. Ich verstehe, dass man eine RCT haben möchte – wie gesagt, es läuft auch eine –; aber wir sollten auch die Evidenz, die wir aus einer Singlearmstudie haben, irgendwie in dieser Nutzenbewertung berücksichtigen.

In Bezug auf die Herangehensweise, die Operationalisierung in der zVT mit Carboplatin und Gemcitabin vorzunehmen, ist meines Erachtens durch die Fachleute bestätigt worden, dass dies die richtige Operationalisierung war.

Für die Second-Line möchte ich noch darauf abheben, dass es in dem Fall eine randomisierte Studie war. Wir halten die Gesamtgruppe für repräsentativ, inklusive der Verwendung der Taxane, auch wegen des erwähnten TPC-Survey, weil häufig auch Patienten für Vinflunin nicht geeignet waren und, wie wir auch von den Fachleuten gehört haben, durchaus auch in Deutschland bei dieser Patientengruppe Taxane verwendet werden.

Auf Folgendes möchte ich auch noch einmal kurz abheben: Wir haben in allen vier Kategorien positive Ergebnisse der Nutzenbewertung. Dies sollte durchaus auch gegenüber Produkten gewürdigt werden, die zum Beispiel nur in einer Kategorie einen Zusatznutzen haben. Die Mortalitätsverbesserung genehmigt unserer Ansicht nach durchaus einen erheblichen Zusatznutzen.

Jetzt sind wir natürlich gespannt, wie sich das Gremium entscheiden wird. – Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen. Ich glaube, es war noch einmal wichtig, zwei, drei Sachen sogar noch ein bisschen nachzuschärfen. Ich bedanke mich ganz herzlich, dass Sie da waren, und hoffe, dass Sie jetzt besser zurückkommen, als Sie hierhin gekommen sind. Manchmal ist der Wurm drin, und wenn es montags schon anfängt, dann kann man schon sagen: Die Woche wird gut! – Die Anhörung ist damit an dieser Stelle beendet.

Schluss der Anhörung: 15.42 Uhr