

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Nivolumab und Ipilimumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juni 2019
von 11:35 Uhr bis 12:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Kucka
Frau Dr. Kupas
Herr Dr. Staudigl
Frau Storck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dahlems
Herr Dr. Engelbrecht

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dörfer
Frau Dr. Wiczorek

Angemeldeter Teilnehmerinnen der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Dr. Dally
Frau Dr. Runkel

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

Herr Dr. Häckl
Frau Dr. Ries

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Herr. Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Roigas

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:35 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, zunächst einmal Entschuldigung: Mit der vorherigen Anhörung hat es ein bisschen länger gedauert. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, also erweitertes Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2019, zu der zum einen BMS GmbH & Co. KGaA als Hersteller Stellung genommen hat, ferner die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO und die DGU, außerdem Roche Pharma, MSD Sharp & Dohme, Eisai, Pfizer und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen und weise zugleich darauf hin, dass Sie, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, bitte Namen und entsendende Institution oder Firma nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Kucka, Frau Dr. Kupas, Herr Dr. Staudigl und Frau Storck da sein – jawohl. Aus der medizinischen Wissenschaft müssten Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn für die AkdÄ da sein – ja –, dann Herr Professor Dr. Roigas für die Deutsche Gesellschaft für Urologie – jawohl – und Herr Wörmann für die DGHO, der hiermit dann eben auch festgestellt und als anwesend registriert worden ist. Ferner müssten da sein Frau Dahlems und Herr Dr. Engelbrecht für Eisai, Herr Dörfer und Frau Dr. Wieczorek für MSD, Frau Dr. Dally und Frau Dr. Runkel für Pfizer, Herr Dr. Häckl und Frau Dr. Ries für Roche und Herr Rasch für den vfa; Herr Werner fehlt jetzt. – Habe ich alle aufgerufen, oder sitzt noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Alle da, okay. Dann haben wir also die Anwesenheit festgestellt.

Ich gebe nunmehr dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht einzuführen. Wir sollten uns nachher noch einmal über die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie, die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse und über die Frage unterhalten, ob die Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers, dass die gemeinsame Betrachtung der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil sachgerecht sei, zielführend ist und ob die von uns vorgenommene Aufteilung der Patientenpopulation anhand ihrer Prognose dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Aber zunächst einmal spricht der pU zur Einführung. – Wer macht das? Bitte schön, Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Wir sind heute hier, um die Nutzenbewertung von Nivolumab plus Ipilimumab in der Indikation des fortgeschrittenen, nicht vorbehandelten Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil zu diskutieren. Gerade für diese Patientenpopulation bestand in Bezug auf die zu erwartende Gesamtpopulation angesichts der bisher vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten ein hoher medizinischer patientenrelevanter Bedarf.

Bevor ich wirklich kurz auf die aus unserer Sicht wichtigen Punkte eingehe – das IQWiG hat unsere Daten ja in seinem Bericht bereits entsprechend gewürdigt –, möchte ich zuerst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind, um Ihre Fragen zu beantworten. Links neben mir sitzt Herr Dr. Staudigl; er ist bei uns in der Medizin tätig und wird auch alle Fragen zu medizinischen Aspekten beantworten. Daneben sitzt Frau Kucka; sie ist bei BMS in der Statistik tätig und für alle methodischen Aspekte zuständig, und Frau Storck beantwortet alle weiteren Fragen zum Dossier.

Grundlage der Nutzenbewertung ist die Studie CheckMate 214, die primär Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegen Sunitinib bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil untersucht. Das IQWiG hat, wie ich gerade schon erwähnte, die tollen Ergebnisse der Studie schon gewürdigt, die einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber Sunitinib bei gleichzeitigen Vorteilen in Lebensqualität und Sicherheit zeigt. Einige Aspekte sind uns jedoch noch wichtig, die wir gerne heute mit Ihnen diskutieren würden.

Dazu gehört, wie Sie gerade schon erwähnt haben, Herr Professor Hecken, die gemeinsame Betrachtung der Patienten. Es ist methodisch aus unserer Sicht nicht sinnvoll, die Teilpopulationen zu trennen. Das Risikoprofil ist ein prognostischer Faktor und ist aufgrund des Zulassungsstatus der verschiedenen Therapieoptionen auch in manchen Leitlinien als Entscheidungsfaktor aufgeführt. Sunitinib ist jedoch für beide Teilpopulationen zugelassen und auch gleichermaßen als zweckmäßig bestimmt worden, und wir wählen auch für beide Teilpopulationen Sunitinib. Außerdem zeigt sich in den Subgruppenergebnissen, dass das Risikoprofil nicht prädiktiv für den Therapieerfolg ist, sondern rein prognostisch. Rein prognostische Faktoren haben den gleichen Einfluss auf beide Studienarme, so dass die Effektmaße dadurch nicht verzerrt sind. Die gemeinsame Population war zudem die primäre Analysepopulation der Studie, und sie bietet daher im Gegensatz zu den Subpopulationen die höchste statistische Aussagekraft für alle Endpunkte. Wir plädieren daher für eine zusammengefasste Betrachtung der Teilpopulationen.

Ein weiterer für uns wichtiger Aspekt ist die Anerkennung der Time-to-Event-Analysen bei den UEs mit Grad 3 und 4. Die Kritik des IQWiG beruht da auf einem Missverständnis, was unsere Analysemethodik angeht. Wir haben das in der Stellungnahme richtiggestellt, haben zusätzlich auch noch die Analysen für die Grad ≥ 3 eingereicht, wo wirklich alle Todesfälle eingehen, und sehen konsistente positive Ergebnisse. Daher sind für uns die Time-to-Event-Analysen hier maßgeblich, und es ergibt sich für die schweren UEs einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

Ein weiterer für uns wirklich wichtiger Aspekt ist zudem die Anerkennung und Bewertung der positiven Daten bei der Lebensqualität. Wir haben zwei Fragebögen, den FKSI-15 und die FACT-G-Subskalen, bei denen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen. Beide sind validierte Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität. Unserer Ansicht nach sollte dieser Vorteil auch akzeptiert werden und in die Nutzenbewertung einfließen.

In der Gesamtschau zeigt sich ein erheblicher Vorteil beim Gesamtüberleben. Wir haben eine Hazard Ratio von 0,66 gegenüber Sunitinib, also eine 34-prozentige Risikoreduktion des Versterbens. Das mediane OS ist nach 30 Monaten Mindest-Follow-up für die Kombination immer noch nicht erreicht, und wir sehen dazu beträchtliche Vorteile in der Lebensqualität bei Anerkennung des FKSI-15 und auch bei den UEs Grad 3 und 4 einen erheblichen Vorteil in der Sicherheit. Damit ergibt sich für uns insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für die Kombination, und zwar für die gesamte von der Zulassung umfasste Patientenpopulation.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns darauf, mit Ihnen diese und die Aspekte, die Sie gerade genannt haben, zu diskutieren, und gehen nun gerne auf Ihre Fragen ein. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Einführung. Wer möchte beginnen? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ebenfalls vielen Dank für die Einführung. Ich habe erst einmal eine Anmerkung zu den Daten zur Lebensqualität, zum FKSI-15, den Sie vorgelegt haben. Das Erste ist, dass sogar die Autoren des Fragebogens selber sagen, dass das Instrument keine Lebensqualität abbildet, son-

dern eigentlich nicht ganz klar ist, was es abbildet. Aber Lebensqualität ist es definitiv nicht, das sagen sogar die Autoren. Hinzu kommt noch, dass in der Studie der FKSI-15 gar nicht präspezifiziert war, sondern der FKSI-19. Das sind meines Erachtens Punkte, die man noch berücksichtigen muss, wenn man in die Bewertung geht.

Ich habe eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Tatsächlich kann es sein, dass es ein Missverständnis war. Da die Überlebenszeitanalysen in der Studie für die UEs nicht präspezifiziert waren, was üblicherweise so ist, sind wir auf die Angaben im Dossier angewiesen. Wenn man es sich da anschaut, ist der Text eigentlich nicht anders zu verstehen, als dass genau das Event mit dem höchsten Schweregrad eingeht, was natürlich bei einer Time-to-Event-Analyse schwierig ist – welches Event berücksichtigen wir jetzt? –, weil naturgemäß gegebenenfalls eine unterschiedliche Zeit eingehen kann und deswegen von Relevanz ist.

Sie haben jetzt die Hazard Ratios nachgereicht; das ist auch erst einmal so in Ordnung. Ich frage mich dann nur, warum Sie das nicht auch für die spezifischen UEs gemacht haben. Sehen Sie das da anders? Sie haben zwar HRs für die spezifischen UEs nachgereicht, allerdings nur für diejenigen, die wir auch in der Dossierbewertung ausgewählt haben. Es kann natürlich trotzdem Ereignisse geben, die auf Basis des relativen Risikos nicht signifikant sind, auf Basis der HRs allerdings sehr wohl. Von daher wäre es da natürlich notwendig, sich dann auch das gesamte Bild anzuschauen und nicht nur eine Auswahl zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Kucka? – Jawohl, bitte, Frau Kucka.

Frau Kucka (BMS): Ich möchte mich zuerst zu dem Punkt der schweren unerwünschten Ereignisse äußern. Tatsächlich ist es so, dass das Missverständnis wahrscheinlich auf eine ungenaue Formulierung in der Operationalisierung dieses Endpunktes im Dossier zurückzuführen ist. Wie Sie schon geschrieben hatten, würde das bedeuten, dass beispielsweise für die Patienten, die zunächst ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder später von Grad 4 erlitten haben, der Zeitpunkt des zweiten Ereignisses in die Analyse eingeht.

Wie analysieren wir? Sich verschlechternde UEs, deren Anfangs- und Endzeitpunkt sich überlappen oder nahtlos ineinander übergehen, werden für die Analyse zusammengeführt und bekommen insgesamt den schwersten Schweregrad. Dabei wird jedoch der Startzeitpunkt beibehalten, sodass bei der Ereigniszeitanalyse jedes UE von Grad 3 oder 4 berücksichtigt wird, unabhängig vom Schweregrad des unerwünschten Ereignisses oder davon, ob der Patient eine Verschlechterung eines UEs hatte. Zusammenfassend heißt das, dass in die Analyse der schweren unerwünschten Ereignisse dasjenige Ereignis mit demjenigen Startzeitpunkt einging, das zuerst eintrat.

Dann möchte ich mich noch zu den Hazard Ratios äußern, die wir nachgeliefert haben. Es ist korrekt, dass wir die Hazard Ratios für die von Ihnen als relevant selektierten SOC und PTs nachgereicht haben. Ebenfalls haben wir ein umfassendes Bild durch die immunvermittelten und selektierten unerwünschten Ereignisse im Dossier dargestellt und damit für uns ein vollständiges Bild abgegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Vervölgyi, dann Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich weiß nicht, ob ich es richtig verstanden habe, weil Sie sagen, Sie haben ein umfassendes Bild abgegeben. Sie haben aber trotzdem nur die spezifischen UEs als Überlebenszeitanalyse nachgereicht, die wir auch in der Bewertung ausgewählt haben. Das ist ja nicht unbedingt ein umfassendes Bild. Dass dies hier in der Situation, in der Gesamtgemengelage wahrscheinlich keinen

Einfluss auf das Gesamtergebnis hat, ist nicht der Punkt. Nur, wenn man trotzdem sagt, umfassendes Bild, ist es das, glaube ich, gerade nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kucka ergänzend.

Frau Kucka (BMS): Wir haben sozusagen alle präspezifizierten, selektierten, immunvermittelten unerwünschten Ereignisse dargestellt, die für uns definiert wurden, und somit ist das für uns ein vollständiges Bild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Storck.

Frau Storck (BMS): Dürfte ich noch ganz kurz ergänzend zu Ihrem ersten Punkt, zu dem Fragebogen FKSI-15, Stellung nehmen? – Der FKSI-15 beinhaltet die neuen Fragen des Symptomfragebogens, FKSI-DRS sowie sechs weitere Fragen, die eher der Lebensqualität zugeordnet werden können. Dementsprechend stimmen wir natürlich mit Ihnen überein, dass es relativ schwierig ist, den Fragebogen trennscharf der Morbidität oder der Lebensqualität zuzuordnen. Nichtsdestotrotz liefert der Fragebogen sehr relevante Ergebnisse, die über die Aussagen des reinen Symptomfragebogens hinausgehen und dementsprechend auch gewürdigt werden müssen, weil aus unserer Sicht die Tatsache, dass ein Instrument Punkte oder Aspekte aus zwei klar patientenrelevanten Endpunktkategorien vereint, kein Argument dafür ist, ihn deswegen nicht zu berücksichtigen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube, hier kommt eine besondere Situation hinzu. Wir haben auf der einen Seite die Lebensqualität, abgebildet durch den FACT-G – das heißt, das Konstrukt ist schon abgebildet –, und haben auf der anderen Seite ein Instrument, bei dem nicht ganz klar ist, was es abbildet, aber dann wiederum aus diesem Fragebogen eine Teilmenge abbilden können, bei der wir wissen: Das ist die Symptomatik. Das heißt, diese beiden Konstrukte können wir mit den vorhandenen Daten ganz gut abbilden. Wenn man jetzt überlegt, dass man noch den FKSI-15, FKSI-19 oder welchen auch immer nimmt, dann muss man sich überlegen, wofür er aber denn eigentlich geeignet ist und was er abbildet. Das muss man meines Erachtens in dieser Situation berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Herr Vervölgyi, Sie haben am Anfang gesagt, der Fragebogen ist eindeutig nicht dem Bereich der Lebensqualität zuzurechnen. Ich möchte einfach nur die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Axitinib zitieren, worin das IQWiG sagt:

Der FKSI-15 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Diese Aussage basiert auf exakt derselben Publikation von Cella, in Bezug auf die Sie jetzt die Schlussfolgerung ziehen, dass es eindeutig nicht die Lebensqualität ist. Für mich ist das also offensichtlich nicht so eindeutig, auch wenn es offensichtlich schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Das Vorgehen bei Axitinib sehen wir uns dann sicherlich noch einmal an. – Ich habe eine andere Frage, auch noch mal zur Bestätigung. Sie hatten aber den FKSI-19 präspezifiziert und nicht den 15er? Dies erbitte ich nur nochmals als Bestätigung, weil wir ja vom FKSI-15 geredet haben.

Frau Storck (BMS): Genau, der FKSI-19 war präspezifiziert, und wir haben im Dossier dann den FKSI-15 und den FKSI; der ist dargestellt.

Frau Dr. Müller: Genau; das war die eine Frage. Die zweite Frage war: Habe ich es richtig verstanden, dass Sie bei den schweren UEs nach CTCAE schon von vornherein so vorgegangen sind, bloß dass es unklar dargestellt wurde, dass der Zeitpunkt für Grad 3/4 der jeweils erste Zeitpunkt war, egal ob 3 oder 4, und der Schweregrad sozusagen upgegradet wurde, sodass Sie dies in der ursprünglichen Auswertung so ausgewertet haben?

Frau Kucka (BMS): Ja, das ist korrekt.

Frau Dr. Müller: Gut, danke. Ich habe noch eine letzte Frage. Wir haben also ein Vorgehen, bei dem sich die Auswahl von spezifischen UEs auch daran orientiert, was sozusagen dabei herauskommt, welche Unterschiede man hat. Das heißt, dass eine Auswahl, an der Sie sich jetzt orientiert haben, die einmal getroffen wurde, nicht unbedingt diejenige ist, die dann das nächste Mal unter den gleichen Bedingungen getroffen werden wird. Deshalb meine Frage: Könnten Sie zu den spezifischen UEs, die Sie bis jetzt nicht nachgereicht haben, eventuell noch Daten nachreichen? Wäre das möglich, damit es ein vollständiges Bild gibt, oder ist das nicht möglich?

Frau Dr. Kupas (BMS): Vielleicht noch einmal ganz kurz zur Klärung: Wir haben diese Hazard Ratios üblicherweise nicht vorliegen und haben uns dann natürlich bei dem, was wir jetzt nachgereicht haben, an der Auswahl des IQWiG orientiert. Wenn Sie das wünschen, können wir das natürlich auch im Nachhinein noch einmal nachreichen, wenn Sie die Daten für alle noch einmal brauchen – wenn es wichtig ist, gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

(Frau Dr. Müller: Sie würden es wahrscheinlich auch gern noch mal sehen?)

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, wie gesagt, es muss halt die Frage geklärt werden. – Ja, klar. Für die Auswahl, für das umfassende Bild ist es, glaube ich, relevant. Die Frage ist tatsächlich, ob das hier einen Einfluss auf das Gesamtergebnis hätte.

Frau Dr. Müller: Das glaube ich auch nicht, aber ich denke, wenn das möglich wäre, wäre es schön, weil man das eigentlich seriös erst dann sagen kann, wenn man es hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben gerne alles. – Okay, bis Freitag. – Jetzt mal zur Sache. Ich hatte eingangs schon die Nebenwirkungen der Kombitherapie angesprochen, insbesondere die Abbruchrate im Vergleich zu Sunitinib. Der pU ist darauf eingegangen. Vielleicht noch folgende Frage an die AkdÄ und an die Deutsche Gesellschaft für Urologie oder Herrn Wörmann: Wie sehen Sie das? – Wer möchte? – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Jeder von uns weiß, dass Checkpoint-Inhibitoren spezifische UAsEs oder UEs haben. Wir sehen aber in der jetzigen Studie und in den Daten, die uns vorlagen, keine Signale, dass dort eine besondere Toxizität aufgetreten ist, die das Ergebnis hinsichtlich Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens entscheidend beeinflusst. Ich glaube, die Erfahrungen im Umgang mit den Checkpoint-Inhibitoren sind ja deutlich gewachsen. So sind wir dann auch in der Lage, diese Dinge vernünftig anzugehen. Aber sie treten auf, selbstverständlich, und ich denke, ausgehend von der Diskussion eben, dass natürlich alle Daten dort auch ausgewertet werden

müssen, bevor man ein endgültiges Urteil fällen kann. Aber wir haben uns ja auch in beiden Bereichen für einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Ich würde dazu gerne nachher noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist schon relevant, was hier an Nebenwirkungen auftrat. Das Besondere liegt hier meines Erachtens in der Differenzierung: Sunitinib hat grundsätzlich mehr Nebenwirkungen. Da ist vor allem die palmar-plantare Erythrodysesthesie, das Hand-Fuß-Syndrom, was die Patienten sehr belastet, aber seltener zum Abbruch der Therapie führt. Das passt ja zur klinischen Erfahrung: Wenn diese Nebenwirkungen in der Kombination mit dem Ipilimumab auftreten, dann sind das häufig schwere Nebenwirkungen – schwerste Diarrhöen, Colitis, andere endokrine Funktionsstörungen – unter Nivolumab/Ipilimumab, die dann eben bei fast einem Viertel der Patienten zum Abbruch führen, also über 20 Prozent – das ist dann so relevant –, während man diejenigen, die die Patienten belasten, so das Hand-Fuß-Syndrom, mit Dosisreduktion hinbekommt; deswegen ist die Rate von Abbrüchen geringer.

Ja, das ist ernst zu nehmen, aber ich denke, es ist genau so, wie es Herr Ludwig sagt: Inzwischen sind alle größeren Kliniken und auch die Praxen so darauf eingerichtet, dass man weiß, dass diese Nebenwirkungen nach sechs bis acht Wochen auftauchen und nicht am Anfang auftreten, ein völlig anderes Muster als unter Sunitinib. Aber das ist eine Lernkurve, die beim Melanom stattgefunden hat und jetzt auch beim Nierenzellkarzinom stattfindet.

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

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Ja, das kann ich letztlich aus urologischer Sicht so bestätigen. Wir sind ja mit der immunonkologischen Therapie bei den urologischen Krebserkrankungen noch nicht so vertraut, gerade in Bezug auf Kombinationen. Aber die Anmerkung von Herrn Wörmann, dass bei TKIs die Nebenwirkungen sofort gut einschätzbar und durch Dosisreduktion und weniger durch Therapieabbrüche modifizierbar sind, teile ich. Das ist sozusagen genau das Problem der immunonkologischen Präparate, bei denen wir ja auch darauf achten müssen, dass Patienten nach einer bereits beendeten Therapie durchaus noch mit immunvermittelten Nebenwirkungen eben Probleme bekommen können und deshalb diese Patienten eben auch nach Therapieende weiter überwacht werden müssen. Der Benefit der Kombinationstherapie ist aber auf der anderen Seite hoch, und insofern glaube ich – darin stimme ich Ihnen auch noch einmal zu –, dass die Abbruchrate letztendlich zu diesen Substanzen passend ist und schon auch die Gabe der Substanz bzw. der Kombination rechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich frage deshalb an der Stelle so nach, weil wir die Kombination ja als Fixkombination an anderer Stelle einmal anders gesehen haben, in einem anderen Anwendungsgebiet. Das ist ganz klar; da muss man einfach den Hintergrund sehen, der ja auch ein ganz anderer ist; das ist einfach der Punkt. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Entschuldigung, das war eine andere Dosierung auch für Ipilimumab; von daher kann man das nicht vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt noch einmal eine Frage an die Kliniker zu den Nebenwirkungen. Ich sage es jetzt einmal ganz salopp. Der Elefant im Raum ist ja die Frage: Wie wäre es unter einer Nivo-

lumab-Monotherapie? Das wissen wir noch nicht. Insofern äußere ich mich jetzt dazu nicht näher; das wäre reine Spekulation. Aber die Frage geht an die DGHO. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie als spektakulär bezeichnet und auch auf die hohe Abbruchrate sowie darauf hingewiesen, dass aktuelle Daten darauf hindeuteten, dass es eine Korrelation zwischen immunvermittelten Nebenwirkungen und einem Benefit unter der Therapie gebe; so habe ich das zumindest verstanden. Könnten Sie dazu noch etwas sagen, vielleicht auch zu der Frage, ob das auf die Kombination ebenfalls zutrifft? Ich denke jetzt gerade an andere Indikationen, bei denen wir unter einer Monotherapie eine ähnliche Wirksamkeit wie unter einer Kombi-Therapie gesehen haben, bei mehr Toxizität. Zu dieser ganzen Gemengelage hätte ich gern Ihre Ansicht und vielleicht auch die Ansicht der AkdÄ dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das geht jetzt über die reine Nierenzellkarzinom-Diskussion hinaus. Wir sehen insgesamt, dass Patienten, die langes Überleben haben, fast keine Patienten sind, die nicht irgendwann auch eine schwere Nebenwirkung gehabt haben. Es ist wirklich ein bisschen auffällig für uns. Das heißt, die Patienten, die wir jetzt bei den Langzeitüberlebenden auch mit anderen Entitäten haben – das sehen wir auch bei uns selbst an der Institution –, sind häufig diejenigen, die zum Beispiel eine schwere Enterocolitis gehabt haben – sie war beherrscht, die Therapie ist fortgeführt worden –; aber deswegen scheint eine Korrelation zu bestehen. Es wird jetzt beim ASCO auch diskutiert, dass dies offensichtlich kein Zufall zu sein scheint. Ich gebe allerdings zu, dass wir da noch nicht im Bereich der komplett evidenzbasierten Medizin sind, sodass man sagen kann, man müsse eine Enterocolitis gehabt haben, um eine gute Chance zu haben.

Aber es ist schon eine deutliche Auffälligkeit: Diese Überreaktion des Immunsystems korreliert offensichtlich auch mit der Wirksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist mal ein neuer Therapieansatz: Je schwerer und heftiger die Nebenwirkungen, umso besser. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das ist wirklich das, was wir sehen. Wir haben Patienten, die uns kaum sagen, dass sie die Diarrhoe haben, weil sie genau wissen, wie die Diskussion läuft – wir setzen es dann ab –, aber sie profitieren davon. Das heißt, die kommen erst drei Tage später im schlechten Zustand, weil sie wissen, dass wir sonst absetzen, und es ist ihr letzter Rettungsanker. Das ist schon eine praktische Frage geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das, was Herr Wörmann sagt, würde ich auch so sehen. Aber im Augenblick ist es eher ein Gap Filling als eine evidenzbasierte Medizin, dass Leute, die Autoimmunreaktionen haben, wahrscheinlich auch eine größere Therapiewirksamkeit haben. Nur ist dies bisher durch wirklich vernünftige Studien nicht eindeutig belegt, aber es wird möglicherweise in absehbarer Zeit so kommen.

Ich würde gerne, Frau Müller, zwei andere Fragen beantworten. Wir haben in unserer Stellungnahme ja sehr klar ausgeführt, dass wir dieses Therapieergebnis für durchaus beachtenswert halten. Wir haben aber auch Kritikpunkte angemerkt, und diese Kritikpunkte würde ich gerne auch noch einmal ganz kurz aufgreifen.

Zum einen wissen wir derzeit definitiv nicht, ob diese Kombination ein kuratives Potenzial hat, anders als beim Melanom. Das heißt, davon sind wir weit entfernt. Die Daten sind aus klinischer Sicht für die Erkrankung, um die es sich handelt, nämlich das Nierenzellkarzinom, relativ unreif. Insgesamt sind bisher weniger als ein Drittel der Patienten in dem kombinierten Arm verstorben. Wir wissen letztlich nicht, in welche Richtung sich das Langzeitergebnis bewegen wird. Die Patienten, die unter Sunitinib progredient waren und in den Arm Ipilimumab/Nivolumab gewechselt sind oder gewechselt sind – ich glaube, das müsste das IQWiG auch noch einmal beantworten –, sind bisher nicht adäquat adjustiert worden.

Ein ganz wichtiger Punkt, den Sie angesprochen haben, der sich jedem aufdrängt, der sich mit diesem Gebiet intensiv beschäftigt, ist folgende Frage: Brauchen wir denn Ipilimumab, wenn auch in der niedrigeren Dosierung plus Nivolumab? Das hat erfreulicherweise, so sage ich einmal ganz ausdrücklich, auch die EMA so gesehen und hat ja beauftragt, dass eine weitere Studie durchgeführt wird, die die Kombination gegen die Monotherapie vergleicht. Ich glaube, einige von uns haben ein gewisses Gefühl, in welche Richtung sich das bewegen wird.

Vor diesem Hintergrund und natürlich angesichts der weiterhin großen Probleme, dass wir keine adäquaten prädiktiven Parameter haben, die das Ansprechen oder den Verlauf voraussagen, sehen wir für beide Fragestellungen eben nur einen beträchtlichen und keineswegs einen erheblichen Zusatznutzen. Ich darf daran erinnern, dass sich im Mai 2019 auch das NICE dazu geäußert, diese Fragen ebenfalls ganz klar adressiert und gesagt hat, trotz der sicherlich beeindruckenden Daten sei clinical uncertainty im Augenblick relativ groß. Deswegen plädieren wir aus unserer Sicht für beträchtlich. – Herr Spehn wollte gerne noch zwei, drei konkrete Punkte ergänzen, wenn er darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er darf. – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Einer der zwei Punkte, die auch eine Rolle dabei spielten, dass wir, wenngleich es diskutiert wurde, zögerten, hinsichtlich der Hochrisikogruppe für einen erheblichen Zusatznutzen zu optieren, ist das eben schon angeklungene Fehlen von Hinweisen darauf, dass ein kuratives Potenzial vorhanden ist. Die PFS-Kurven, die in dem Modul 4 beigelegt wurden, gehen einmal zusammen nach zweieinhalb Jahren, und nach 30 oder nach 32 Monaten sind sie bei null, sowohl im Sunitinib-Arm als auch im Nivolumab-Ipilimumab-Arm, sodass bisher nicht nur kein Plateau vorhanden ist, sondern, wie gesagt, bis jetzt keine Langzeitremission. Das mag in der folgenden Zeit noch kommen; aber derzeit sind weder eine Langzeitremission und noch mit hinreichender Wahrscheinlichkeit geheilte Patienten da.

Eine zweite Sache, die diesen doch erheblichen Unterschied im Überleben von fast einem Jahr medianem Überleben bei der Hochrisikogruppe einschränkt, besteht darin, dass wir den Eindruck haben, dass die Folgetherapien möglicherweise in der Sunitinib-Gruppe nicht konsequent genug gemacht wurden. Die Studie rekrutierte von 10/2014 bis 2/2016, hat also eine lange Nachbeobachtungszeit. Das Nivolumab wurde als Zweitlinientherapie 2015 zugelassen; es wurde hier ja im Sommer 2016 behandelt. Es ist seitdem Standard in der Zweitlinientherapie metastasierter Nierenzellkarzinome. Die Patienten in der Hochrisikogruppe erhielten nur zu 48 Prozent eine Folgetherapie, und nur 26 Prozent dieser Patienten erhielten die Therapie mit Nivolumab, die zu diesem Zeitpunkt bei einem erheblichen Anteil der Patienten bereits Standardtherapie im Progress war. Dadurch wird die Aussagekraft für diesen zwölfmonatigen Überlebensunterschied eingeschränkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Dr. Staudigl. – Ich habe Sie auf der Liste, Frau Müller.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Vielen Dank. – Das waren jetzt doch einige Punkte, die da erwähnt wurden. Ich versuche einmal, die Punkte abzuarbeiten, und falls ich irgendetwas vergesse, fragen Sie bitte gern noch einmal nach.

Bezüglich des kurativen Potenzials der Kombinationstherapie ist zu sagen, dass wir hier mit dieser Kombinationstherapie zum ersten Mal eine Complete response Rate von 9,4 Prozent zeigen konnten. Das ist im Vergleich zu den bisherigen Therapien eine unerreichte Complete Response.

Dazu, dass die Daten unreif sind, würde ich sagen: Ich denke, mit dem aktuellen Stand der Studie und einem minimalen Follow-up von bereits 30 Monaten können wir schon von einer relativ reifen Studie sprechen.

Wenn wir nochmals ganz kurz auf die Progress-Patienten bzw. die Folgetherapien kommen und das Nivolumab jetzt der Standard in der Zweitlinientherapie ist, dann ist es meines Erachtens auch wichtig, hier noch einmal anzumerken, dass zwar 26 Prozent der Patienten in der Progress-Population Nivolumab erhalten haben, dies aber 26 Prozent der Gesamtpopulation sind. Insgesamt ist anzumerken, dass von allen Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben, im Sunitinib-Arm 50 Prozent davon Nivolumab als Folgetherapie erhalten haben, und das entspricht unserer Meinung nach schon einer Standardtherapie, sodass diese Patienten auch eine adäquate Zweitlinientherapie erhalten haben. Dies wiederum zeigt meiner Meinung nach den erheblichen Vorteil der Nivolumab-/Ipilimumab-Kombinationstherapie beim Nierenzellkarzinom und die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt dazu Herr Spehn, dann habe ich Herrn Marx und Frau Müller.

PD Dr. Spehn (AkdÄ): Direkt dazu: In der Dossierbewertung des IQWiG Seite 17 folgende und auch im Modul 4, Seiten 80 bis 81, war bei den Hochrisikopatienten – – Das ist ja der Arm, um den es geht, darum, ob dort der Zusatznutzen erheblich oder beträchtlich ist. 26 bzw. 25,8 Prozent der Sunitinib-Patienten haben nur Nivolumab bekommen. Das ist unseres Erachtens zu wenig.

Das Zweite: Ja, Sie haben eine hohe Vollremissionsrate erreicht; nur zeigen die PFS-Kurven, dass nach 32 Monaten keiner dieser Patienten mehr in einer Vollremission ist, oder es sind bislang unzensurierte, die noch kommen; aber die Kurve geht bis jetzt auf null.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Staudigl.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Ich glaube, das Entscheidende ist hier, auch noch einmal das Gesamtüberleben dieser Patienten zu betrachten. Da sehen wir einfach einen klaren Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib auch bei den Progress-Patienten von nahezu zwölf Monaten. Vielleicht könnte man noch ergänzend dazu sagen, dass die Duration of Response in der Kombinationstherapie zu diesem Zeitpunkt für die Intermediate Progress Population insgesamt auch noch nicht erreicht ist, sodass insgesamt die Patienten von dieser Kombinationstherapie dauerhaft profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ludwig, dann Herr Marx und Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielleicht nochmals zur Klarstellung: Zunächst ist das Nierenzellkarzinom natürlich nicht gut vergleichbar mit vielen anderen soliden Tumoren, die hier besprochen wurden. Jeder, der Patienten mit Nierenzellkarzinom behandelt hat, weiß, dass zum einen die komplette Remission relativ schwierig zu bestimmen ist, weil manchmal Residuen da sind, die nicht biopsiert werden und hinsichtlich derer man nicht genau weiß, ob eine komplette Remission vorliegt. Unab-

hängig davon gibt es langfristige Verläufe. Vor diesem Hintergrund ist die Aussage, dass die Daten unreif sind, absolut richtig, und ich bleibe dabei – das ist im Übrigen auch eine Position, die im NICE 2019 im Mai ganz klar so formuliert wurde. Aufgrund der speziellen Biologie des Nierenzellkarzinoms muss man sehr lange beobachten. Wir haben nicht gesagt, es hat kein kuratives Potenzial, sondern wir haben gesagt: Wir kennen derzeit das kurative Potenzial aufgrund der überschaubaren Nachbeobachtung nicht. Ich denke, diese Aussage ist wissenschaftlich komplett korrekt, auch wenn sie dem pharmazeutischen Unternehmer nicht gefällt. Das heißt, wir brauchen eine längere Nachbeobachtung, um definitiv zu sagen, ob wir hier eine kurative Behandlung haben oder nur eine Behandlung, die das progressionsfreie Überleben deutlich verlängert, langfristig aber keine Patienten heilen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Jetzt habe ich Herrn Marx und Frau Müller.

Herr Dr. Marx: Ich habe zwei Fragen an den pU. Zum einen wollte ich noch einmal nach Folgendem fragen: Im Amendment 14 haben Sie ja einen Behandlungswechsel vom Sunitinib-Arm auf die Kombinationstherapie erlaubt, aber dafür im Dossier keine Daten eingereicht. Könnten Sie diese Daten, wie viele Patienten im Sunitinib-Arm die Kombinationstherapie erhalten haben, nachreichen?

Die andere Frage bezieht sich auf die Ihnen von der EMA auferlegte Studie, die die Kombinationstherapie mit einer Nivolumab-Monotherapie im Anwendungsgebiet vergleichen soll. Können Sie Auskunft darüber geben, wie der Status dieser Studie ist?

Und zuletzt: Wann können wir mit den finalen OS-Ergebnissen, mit der CheckMate 214, die hier vorliegt, rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Kucka, bitte.

Frau Kucka (BMS): Ich starte mit den Therapiewechslern. Es ist korrekt, dass im Amendment nach der ersten OS-Interimsanalyse aufgrund des positiven statistisch signifikanten Ergebnisses ein Therapiewechsel der Sunitinib-Gruppe auf den Kombinations-Arm möglich war. Dies war ab zwei Monate nach Zulassung möglich, nach bestimmten Kriterien wie Progress oder einer abgeschlossenen Therapie, bis entweder maximal zwölf Monate oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments. Diese Möglichkeit nahmen bis dato 13 Patienten in der intermediären Gruppe wahr. Diese Zahlen können wir natürlich nachreichen. Wir gehen davon aus, dass das jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis hat und die Ergebnisse durchaus belastbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann zur vergleichenden Studie – nein, zuerst werden die Fragen beantwortet, Herr Spehn – Kombi versus Mono und dann Enddaten. – Bitte schön, Herr Staudigl.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Die CheckMate 209-8Y8, die auferlegte Studie, ist eine doppelblind randomisierte Studie mit Nivolumab und Ipilimumab versus Nivolumab und Placebo. Die Studie ist so weit, dass wir sie eigentlich demnächst starten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und wann ist sie fertig?

Herr Dr. Staudigl (BMS): Die Frage zum finalen OS habe ich jetzt in Bezug auf die CheckMate 214-Studie verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber das andere wäre auch von Interesse, was Sie für eine Grobplanung haben.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Kann ich nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir freuen uns ja, wenn Sie demnächst starten, aber es wäre dann auch spannend zu wissen.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Zur CheckMate 209-8Y8: Hier ist das Primary Completion Date für Januar 2022 geplant. Bezüglich der Checkmate 214-Studie ist der nächste Datenschnitt für den Sommer 2019 geplant, wobei wir davon ausgehen, dass dann die hierfür notwendigen Events eingetreten sein werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Herrn Spehn und Frau Dr. Wenzel-Seifert. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Zu der von der EMA beauftragten Studie gegen die Monotherapie muss man einmal klar sagen: Solange Sie dann nicht eventuell eine Zulassung für die Monotherapie anstreben, werden wir sie wahrscheinlich von unserer Seite nicht angucken können; denn es ist ja keine zugelassene Alternative.

Ich habe eigentlich ganz kurz noch eine Frage an die AkdÄ, und zwar geht es nochmals um die Hochrisikogruppe. Zum einen habe ich eine Frage überhaupt an die Fachgesellschaften: Wie sehen Sie diese Trennung in Subgruppen intermediäres und hohes Risiko beim RCC? Soweit wir das sehen, wird in den Leitlinien ja nach Risiko differenziert, hier bei diesem Tumor sehr klar. Wie sehen Sie das?

Die zweite Frage ist speziell an die AkdÄ gerichtet oder vielleicht auch an die anderen: Sie sind ja eben in Ihrer Äußerung darauf eingegangen, ob der Effekt, der OS-Benefit nachhaltig ist aufs PFS. RCC ist ja ein relativ immunogener Tumor und insofern nicht mit anderen Tumoren vergleichbar. Wie sehen Sie da die Rolle des PFS überhaupt? Wir haben ja hier die Situation, dass wir einen sehr deutlichen OS-Benefit haben und beim PFS viel weniger sehen. Welche Rolle spielt das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Roigas an.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Ich möchte noch einmal auf die Risikogruppenstratifizierung aus klinischer Sicht eingehen. Das ist ein ganz wichtiger Punkt: Er symbolisiert ja letzten Endes, wo ich den Patienten in dem Verlauf seiner Erkrankung abhole, wenn ich ihn das erste Mal sehe und dann mit einer Therapie beginne. Also, prognostische Wertigkeit, keine prädiktive Wertigkeit; nur prognostisch.

Die aktuelle Studie, die wir gerade diskutieren, zeigt ja aber auch, wie wichtig es ist, dass ich diese Risikostratifizierung vornehme. Wenn man sich den guten Patientenarm anschaut, wo die Ergebnisse in Bezug auf die Kombination nicht so sind, wie es sich BMS eigentlich gewünscht hätte, wo Sunitinib eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt hat, so gibt es aus meiner Sicht ein weiteres klinisches Problem, und das ist die intermediäre Gruppe; denn die intermediäre Gruppe hängt sozusagen. Sie besteht eigentlich aus zwei Gruppen. Sie besteht aus dem Anteil an Patienten, die eher ungünstig laufen, und einem zweiten, der eben eher günstig ist, weil der Faktor „Rezidiv innerhalb eines Jahres“ zum Beispiel dazu führt, dass ein Patient, der durchaus ein sehr gutes Profil haben kann, nur sozusagen aufgrund eines Datums in diese intermediäre Gruppe fällt. Das ist ein nicht gelöstes Problem. Die Studie ist jetzt so, dass beide Gruppen zusammengefasst sind. Aus rein medizinischer Sicht würde man sich schon auch wünschen, dass man beide Gruppen separat betrachten kann, weil es eben diese Unwägbarkeit in der intermediären Gruppe gibt. Das ist das, was ich klinisch nur unterstreichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie jetzt richtig verstanden, Sie halten es im Prinzip für sinnvoll, hier nach Risikostatus zu unterteilen, auch wenn es nur ein prognostischer Faktor ist, und Sie haben zusätzlich angemerkt, dass die intermediäre Gruppe, die ja hierbei nach IQWiG eine der Subgruppen darstellt und im Anwendungsgebiet enthalten ist, unter Umständen auch Patienten enthält, die in Richtung von gutem Risiko gehen?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Das haben Sie so richtig verstanden. Um ganz kurz auf Ihre zweite Frage einzugehen: Es ist ja gut, dass wir wieder anfangen, Nierenzellkarzinome immuntherapeutisch zu behandeln. Dies meine ich insofern, weil es durchaus Patienten gibt, die eben nur ein-, zwei-, drei-, viermal mit der Kombination behandelt werden und ein unglaubliches klinisches Ergebnis im Sinne einer Komplettremission erreichen. Ob diese dann über Jahre von Dauer ist, sei mal dahingestellt. Aber ich glaube, aus diesem Grunde sind eben auch die OS-Daten für uns von besonderer Bedeutung und nicht unbedingt die PFS-Daten so stark vordergründig zu bewerten. Es erinnert an die Zeit damals, da wir diese Patienten mit Zytokinen behandelten und auch eben immer wieder ein paar Patienten hatten, die eben erstaunlich lange von dieser Therapie profitierten. Das erleben wir jetzt wieder mit anderen Substanzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube nicht, dass der IMDC-Score das Ende aller Diskussionen ist. Das ist ein ganz heterogener Score – neben der Thrombozytenzahl sind sehr viele indirekte Parameter darin –; aber es ist ja jetzt aus der prognostischen Relevanz in die prädiktive hineingegangen. Offensichtlich ist diese Trennung genau sauber gewesen, um diejenigen Patienten herauszuheben, die nicht oder weniger als von Sunitinib profitieren. Insofern ist das jetzt auch schon ein Stück prädiktiv geworden, weil eben die Gruppe der prognostisch Günstigen genau damit identifiziert werden konnte. Es hat ja eine hohe Bedeutung für uns, wenn es so ist, dass offensichtlich dieser Score wirklich die TKI-sensitiven Patienten nimmt und uns damit erlaubt, anders als ursprünglich gedacht, die intermediären und die Hochrisikopatienten da herauszuholen. Im Moment werden wir uns danach richten, weil der Score genau das in der Studie vorgegeben hat und es ein validierter Score ist. Er ist in der Klinik inzwischen eingeführt. Das ist natürlich weit entfernt von einem binären Score, den wir zum Beispiel jetzt bei molekularen Markern haben, wo wir sagen, schwarz-weiß. Das ist hier viel komplexer. Welche Faktoren wirklich für das Ansprechen entscheidend sind, ob das doch die Neutrophilenzahl als Einzelparameter ist, das wird man erst in viel größeren Kollektiven herausfinden. – Kann ich noch kurz eine negative Anmerkung machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Folgendes ist nicht zu vergessen: Die Zulassung geht über die Zulassungsstudie hinaus. Die nichtklarzelligen Nierenzellkarzinome waren in der Studie ausgeschlossen, sind aber in der Zulassung mit drin, und dafür haben wir keine Daten. Ich wollte es nur deutlich machen: Da ist eine Diskrepanz, die nicht riesig ist, aber schon eine relevante Population, für die wir eigentlich keine Daten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Ludwig und Herrn Spehn, dann Frau Wenzel-Seifert und anschließend Herrn Marx.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst zu dem prognostischen Score: Das sehe ich genauso, wie Herr Roigas es gesehen hat. Ich denke schon, dass man diese beiden Gruppen auch noch mal trennen muss. Die gute Gruppe – das hat Herr Wörmann eindeutig formuliert – profitiert ja definitiv nicht von der Checkpoint-Inhibitor-Therapie, aber diese beiden anderen Gruppen sind meines Erachtens durchaus noch einmal zu trennen. Wir haben das jetzt hier schon wiederholt formuliert: Es gibt kaum eine solide Tumorerkrankung, die in ihrem Verhalten so heterogen ist wie das Nierenzellkarzinom – dies ist ja auch auf genetischer Ebene inzwischen durch viele Studien sehr gut belegt –, und von daher ist es natürlich durchaus wichtig, dass wir dann auch einen vernünftigen klinischen Score dafür haben.

Der zweite Punkt ist natürlich in dieser Situation: Der Zusammenhang zwischen PFS und Overall Survival – darauf bezog sich ja Ihre Frage – hängt immer sehr davon ab, welche Alternativen existieren. Wir wissen, beim Nierenzellkarzinom haben wir sehr unterschiedliche Wirkstoffprinzipien, die wir einsetzen können. Hinzu kommt natürlich die Frage: Wie lange lebt der Patient oder die Patientin nach Progress? Das kann beim Nierenzellkarzinom sehr, sehr lange sein. Deswegen ist das Entscheidende, wie sowohl bei Herrn Roigas als auch bei Herrn Wörmann angeklungen ist, dass das Overall Survival extrem wichtig ist. Auch wenn ich mich wiederhole: 25 Monate medianes Follow-up in dem letzten Datenschnitt – den August-Schnitt kennen wir noch nicht; er kommt erst – ist eine sehr überschaubare Zeit für diese Erkrankung, und deswegen wurden und werden auch aus unserer Sicht der AkdÄ diese Daten als unsicher beurteilt, was das Überleben angeht. Wir brauchen einen relativ langen Atem, um hier ein endgültiges Urteil hinsichtlich kurativem Potenzial zu fällen. Das können wir nicht erzwingen; die Daten liegen einfach nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Spehn, dann Frau Kupas.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Noch ein kurzer Nachtrag zu den Folgetherapien. Wenn es möglich war, dass die Patienten, wie ab 2017 gegeben, im Cross-over dann mit Nivolumab und Ipilimumab behandelt wurden, so haben Sie ja diese Daten. Können Sie dann nicht auch die Daten berechnen, wie diejenigen Patienten liefen, die entsprechend den Leitlinien bei Progress Ipilimumab mono bekommen haben? Das waren ja diese 25 Prozent. Wie sind sie gelaufen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Kupas; so kann Herr Staudigl ja in der Zwischenzeit mit dem Taschenrechner schon einmal suchen, und dann haben wir die Frage auch schon beantwortet. Anschließend machen wir weiter; dann sind Sie dran, Frau Wenzel.

Frau Dr. Kupas (BMS): Noch eine kurze Bemerkung zum Follow-up der Studie. Wir haben im Dossier einen späteren Datenschnitt dargestellt als in der Publikation und haben da ein Mindest-Follow-up von 30 Monaten, also wirklich einen reiferen Datenschnitt. Das wollte ich nur noch einmal klarstellen. – Jetzt übergebe ich an Herrn Staudigl für den Taschenrechnerbeleg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Staudigl mit der Nivolumab mono.

Herr Dr. Staudigl (BMS): Eine sehr gute Frage. Ich hätte tatsächlich noch mit einem anderen Kommentar bzw. einer Frage kurz angefangen. Bezüglich des nichtklarzelligen Nierenzellkarzinoms ist es klar: Diese Patienten wurden im Rahmen dieser Studie ausgeschlossen. Nichtsdestotrotz hat aber auch die EMA anerkannt, dass aufgrund des Wirkmechanismus davon auszugehen ist, dass die Patienten mit nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom von der Kombinationstherapie profitieren. Es gibt ja auch Daten zu Nivolumab-Monotherapie beim nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom, die eine Wirk-

samkeit gezeigt hat, sodass davon auszugehen ist, dass auch die Kombinationstherapie bei den Nichtklarzellern wirksam ist.

Die Unterteilung der Intermediate-Risk-Gruppe in ein bzw. zwei Risikofaktoren ist natürlich eine sehr wichtige Frage, die wir auch in einer Post-hoc-Analyse, die jetzt auf dem ASCO gezeigt wurde, untersucht haben. In dieser Analyse haben wir gesehen, dass auch Patienten, die nur einen Risikofaktor haben, von der Kombinationstherapie profitieren und einen Vorteil gegenüber Sunitinib gezeigt haben, sodass wir sagen können, dass sowohl die Gesamtpopulation der Intermediate-Risk-Gruppe als auch die Poor-Risk-Gruppe von der Kombinationstherapie profitieren und eben diesen Gesamtüberlebensvorteil zeigen.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es ist eigentlich alles schon ein bisschen angesprochen; ich möchte es doch noch mal vertiefen. In Bezug auf die Patienten mit dem nichtklarzelligen Nierenzellkarzinom stellt sich schon die Frage, wenn sie eigentlich ansprechen oder wenn man Hinweise darauf hat, warum sie immer systematisch aus allen Zulassungsstudien ausgeschlossen werden. Das ist natürlich dann schon bedauerlich. Gut, aber das ist ja jetzt so.

Meine zweite Frage wäre dann: Wie werden diese Patienten eigentlich behandelt, und wie viele sind das ungefähr prozentual?

Die dritte Frage: Herr Roigas, Sie hatten erwähnt, dass es schon mal Immuntherapien gegeben hat. Es gibt auch immer noch eine Immuntherapie, die wir in der zVT mitführen, das Temsirolimus, das bei den Patienten mit einem hohen Risiko immerhin einen OS-Vorteil gezeigt hat und eigentlich bislang der einzige Wirkstoff für diese Patienten mit einem OS-Vorteil war. Nun haben wir immer gehört, das werde aber nicht oder nur ganz wenig eingesetzt. Vielleicht könnten Sie das einmal erläutern, warum dies eigentlich nicht geschieht. Warum wird das Sunitinib vorgezogen, oder ist das überhaupt so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Roigas.

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Vielleicht noch einmal kurz zu Ihrer letzten Frage nach der Rolle von Temsirolimus. Es ist richtig, das Temsirolimus hatte damals OS-Vorteile gezeigt. Ich glaube, dass man in der klinischen Situation bei solchen Patienten versucht, das in Bezug auf eine mögliche Remission aktivere Präparat einzusetzen. Da gilt eigentlich schon ein TKI – oft ist es halt das Sunitinib – als eine Substanz, bei der man eine gewisse höhere Remissionsrate erzielt.

Das kann damit zusammenhängen, dass zum Beispiel symptomatische Metastasen da sind – Wirbelsäule, Leber, wie auch immer –, wobei man einfach versucht, mit einer Remission erneut eine Linderung der Beschwerden des Patienten zu erreichen. Dann hat man anschließend immer noch das Temsirolimus in der Reserve. So habe ich es oft erlebt und glaube, da ein gewisses Konzept auch bei den Therapeuten beobachtet zu haben. Dass in der aktuellen Situation Temsirolimus nicht mehr so eingesetzt wird, liegt wohl einfach auch an den vielen neuen Substanzen, die wir für diese Gruppe mit schlechter Prognose haben. Da ist zum Beispiel auch noch das Cabozantinib. Wir haben jetzt die vorliegende Studie für diese Patienten. Also, das Temsirolimus als eine Substanz, die im Vergleich zu anderen Substanzen wenig Remissionen erzeugt, ist meines Erachtens dadurch einfach im klinischen Setting nicht sehr gut angekommen oder, so sage ich einmal, fast überholt. – Man kann das natürlich gerne jetzt noch einmal kommentieren; aber so ist die reale Welt, glaube ich.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es wundert mich schon: Wir haben einen OS-Vorteil bei Temsirolimus nachgewiesen. Für alle anderen, die Sie angeführt haben, so für Sunitinib und Cabozantinib, das wir

auch vor nicht ganz so langer Zeit hier in der Nutzenbewertung hatten, gab es ja auch diese Differenzierung nicht. Nun können wir es ja nicht sagen. Es wird dann zwar in einigen Leitlinien gesagt, ja, die werden jetzt auch mit auf die Hochrisikogruppe übertragen, aber den Nachweis für den OS-Vorteil gibt es ja eigentlich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich verstehe Ihren Punkt. Allerdings fällt es uns wirklich schwer, das Temsirolimus so hochzuloben. Die randomisierte Studie war zwar gegen Interferon mit einer Überlebenszeit von zehn Monaten, keine drei Monate länger als der Interferon-Arm, das PFS war fünf Monate oder sogar weniger, und die Remissionsrate lag unter 10 Prozent. So ein Knaller ist das nicht.

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das wollte ich wissen!)

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Das mit dem „Knaller“ würde ich genau so unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben Sie Frau Wenzel den Gefallen getan, den sie haben wollte. Ich weiß schon, was wir bei der nächsten Runde diskutieren. – Wen haben wir jetzt noch?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Zum kurzen ersten Teil der Frage, Klarzeller und Nichtklarzeller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte; genau.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wie werden denn die Nichtklarzeller eigentlich behandelt, und wie hoch ist der Anteil?

Herr Prof. Dr. Roigas (DGU): Der Anteil liegt ungefähr bei 20 Prozent. Das heißt, 80 Prozent der Patienten haben zumindest einen klarzelligen Anteil. Die anderen Patienten gelten dann als solche mit nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom.

Das Problem ist, dass auch diese Gruppe in sich extrem heterogen ist. Es gibt einen höheren Anteil in dieser Gruppe, der etwa 15 Prozent der Gesamtpopulation ausmacht, die sogenannten papillären Nierenkarzinome, und dann noch einen kleineren Anteil, vielleicht 3, 4, 5 Prozent, sogenannte chromophobe Nierenzellkarzinome, und darüber hinaus gibt es noch so ein Durcheinander von seltenen Tumoren.

Zumindest in der Vergangenheit war es so, sowohl in der Zytokin-Ära als auch in der TKI-Ära, dass die Ergebnisse, die man beim klarzelligen Nierenkarzinom mit den jeweiligen Substanzgruppen erreichte, formal gesehen auf die anderen Tumorsubgruppen des Nierenkarzinoms nicht übertragen werden konnten. Zum Beispiel haben die Klarzeller die von-Hippel-Lindau-Mutation: Deswegen ist die Angiogenese hochgefahren, deswegen funktionieren TKIs so gut. Das ist eben bei den Nichtklarzellern nicht so. Das sind Gründe dafür, dass bei geringer Patientenzahl und nicht gut beschriebenen molekularen Veränderungen der Einsatz der neuen Substanzen einfach nicht so stark ist.

Wir haben inzwischen etliche Studien, die sich mit neueren Präparaten und auch mit Immuntherapieansätzen für diese nichtklarzelligen Gruppen befassen. Aber da sind wir noch weit weg von ganz konkreten Zulassungsstudien; so würde ich es vorsichtig ausdrücken. Also, auch da passiert etwas, aber es sind halt viel weniger Patienten, es ist viel schwieriger, Studien durchzuführen. – Ich weiß nicht, ob Ihnen das so reicht. Aber so ist meine Wahrnehmung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich jetzt Herrn Marx, dann Frau Müller.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage zum PD-L1-Status. Im Dossier haben Sie dargestellt, dass es eine Effektmodifikation in der Gruppe mit intermediärem Risiko für den Endpunkt OS anhand des PD-L1-Status gab. Da wurde für die Gruppe mit negativem PD-L1-Status das OS-Ergebnis nicht mehr signifikant. Haben Sie dafür einen Erklärungsansatz, insbesondere vor dem Hintergrund, dass ja der Beitrag von Ipilimumab zur Wirksamkeit hier in der Kombinationstherapie kontrovers diskutiert wird?

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

Herr Dr. Staudigl (BMS): Noch einmal nur ganz kurz zum PD-L1-Status der Patienten: Generell war der PDL-1-Status und der Einfluss auf das Gesamtüberleben Thema einer explorativen Analyse im Rahmen der CheckMate-214-Studie. Wir sind der Meinung, dass der PD-L1-Status kein prädiktiver Marker für die Wirksamkeit der Kombinationstherapie beim Nierenzellkarzinom ist, aus verschiedenen Gründen: Der PD-L1-Status ist ja sehr heterogen, sehr variabel, je nachdem, wo er und wann er bestimmt wird, sodass er für diese Analyse nicht geeignet ist. Ich glaube, das Entscheidende und das Wichtigste hierbei ist, dass wir den Gesamtüberlebensvorteil unabhängig vom PD-L1-Status gegenüber Sunitinib im Rahmen dieser Studie zeigen können. Welchen Einfluss Ipilimumab hier noch zusätzlich hat, wäre meiner Meinung nach Gegenstand einer zusätzlichen Studie, die man dazu aufsetzen müsste, um genau diesen Aspekt oder den Einfluss von Ipilimumab dann noch zusätzlich zu untersuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, das reicht? – Dann habe ich Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Jetzt sind eigentlich die Fragen beantwortet; sie wurden aus meiner Sicht gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, Frau Kupas, nochmals aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen.

Frau Dr. Kupas (BMS): Danke, Herr Professor Hecken. – Wir haben jetzt relativ intensiv diskutiert, wir haben über die Reifheit unserer Daten diskutiert. Wir sehen unsere Daten als reif an, wir haben ein 30-Monats-Mindest-Follow-up. Wir haben hier einen sehr, sehr großen OS-Vorteil. Wir können natürlich noch nicht sagen, ob diese Therapie kurativ ist. Wir sind aber hier generell im palliativen Setting und sehen einfach diesen erheblichen Vorteil von 34 Prozent Risikoreduktion des Versterbens bei der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib.

Wir haben auch darüber gesprochen, ob das Poor Risk und das Intermediate Risk prädiktiv oder prognostisch sind. Wir sehen zwischen diesen beiden Populationen keine prädiktiven Werte. Wir haben die Subgruppenergebnisse dazu angeschaut; da gibt es keine Interaktionen. Wir sehen es aus methodischer Sicht als angemessen an, die gesamte Population zu betrachten. Es zeigen sich aber in den Endpunkten auch in den Teilpopulationen konsistente Ergebnisse.

Insgesamt sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an; denn wir haben diesen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben. Wir sehen beim FKSI-15 eine verbesserte Lebensqualität und Morbidität in dem gemeinsamen Komplex, und wir sehen auch einen erheblichen Vorteil bei den schweren UEs, denjenigen von Grad 3 und 4.

Wir bitten Sie, unsere Argumente jetzt in Ihrer Bewertung zu berücksichtigen, und bedanken uns für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Das werden wir tun. Selbstverständlich werden wir abzuwägen haben, was die letzte gute Dreiviertelstunde hier an neuen, an weitergehenden Erkenntnissen gebracht hat.

Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr