

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V

## **hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-502)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2020  
von 14:09 Uhr bis 14:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Staudigl

Frau Storck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Flügel

Frau Weinhold

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

Frau Dr. Sahakyan

Frau PD Dr. Tschiesner

Frau Dr. Wendel-Schrief

Frau Dr. Wiczorek

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

Herr Dr. Bernhardt

Frau Kauffmann

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

Frau Dr. Ries

Frau Dr. Thomas-ten Haaf

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Spehn

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: 14:09 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren. Entschuldigung, wir fangen zehn Minuten später an, weil wir vorher noch einige Dinge zu besprechen hatten. Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung Pembrolizumab, die zweite für heute, jetzt in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2020. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: MSD Sharp & Dohme als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO und die DGU, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, Eisai GmbH, Merck Serono GmbH, Roche Pharma AG, Pfizer Pharma GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wie üblich ein Wortprotokoll führen. Für MSD SHARP & DOHME, den pharmazeutischen Unternehmer, müssten da sein: Frau Dr. Sahakyan, Frau Privatdozentin Dr. Tschiesner, Frau Dr. Wendel-Schrief und Frau Dr. Wieczorek, jawohl. Für die AkdÄ müssten da sein: Herr Prof. Mühlbauer und Herr Dr. Spehn, ja. Herr Spehn ist bei Herrn Mühlbauer. Herr Prof. Grimm müsste für die Deutsche Gesellschaft für Urologie da sein, er ist da. Herr Prof. Wörmann ist auch da. Dann müssten für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Staudigl und Frau Dr. Kupas da sein, jawohl, für Merck Serono Frau Flügel und Frau Weinhold, ja, für Pfizer Herr Dr. Bernhardt und Frau Kauffmann, ja, Frau Dr. Riese und Frau Dr. Thomas-ten Haaf für Roche, ja, und Herr Werner für den vfa, ja. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, einzuführend zur Dossierbewertung und zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Danach machen wir die Frage-Antwort-Runde. Wer möchte beginnen? Bitte schön, Frau Wendel-Schrief.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Danke, Herr Hecken. Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit zumindest einer virtuellen Anhörung und für eine kurze Einführung von unserer Seite. Gerade weil wir in diesen Zeiten nicht persönlich anwesend sein können, möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute in der Videokonferenz anwesend sind, um Ihre Fragen bestmöglich zu beantworten. Da wäre zuerst Christina Wieczorek, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, außerdem meine Kollegin Narin Sahakyan, die den Bereich Market Access für die urologischen Krebserkrankungen leitet, meine Kollegin Uta Tschiesner, die bei MSD den Bereich Medizin für die Onkologie verantwortet, und mein Name ist Jutta Wendel-Schrief. Ich leite den Bereich Market Access bei MSD.

Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom handelt es sich um eine aggressiv-progrediente Tumorerkrankung. Wir sprechen hier von Patienten, deren Fünfjahresüberlebensrate im Stadium 4 bisher bei nur 14 % liegt. Es besteht also ein hoher medizinischer Bedarf an besser wirksamen Therapiealternativen, um diese Prognose zu verbessern. Die bisherigen Behandlungsalternativen waren vorwiegend zielgerichtete Therapien, vor allem Tyrosinkinase-Inhibitoren, mit denen die Kliniker langjährige Erfahrungen haben. Seit Kurzem kommen auch verstärkt immunonkologische Therapien und Kombinationen zum Einsatz.

Mit Pembrolizumab und Axitinib steht seit letztem Jahr erstmals eine immunonkologische Kombinationstherapie mit einem TKI zur Verfügung, für die Vorteile in allen primären Endpunkten der Zulassungsstudie für sämtliche Patientengruppen belegt wurden, Vorteile unabhängig vom Risikoprofil und dem Biomarkerstatus des Patienten, im Gesamtüberleben, im progressionsfreien Überleben und Tumorsprechen. Im Vergleich zum bisherigen Versorgungsalltag unter Sunitinib wird das Sterberisiko

unter Pembrolizumab und Axitinib um 41 % gesenkt. Das entspricht einem erheblichen Vorteil zum bisherigen Therapiestandard.

Für das heutige Verfahren möchte ich gerne auf zwei Punkte näher eingehen, erstens zur Ableitung des Zusatznutzens von der Gesamtpopulation. Das IQWiG stellt in seiner Bewertung sowohl für die Teilpopulation mit günstiger oder intermediärer Prognose als auch für die Teilpopulation mit ungünstiger Prognose jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Wir möchten an dieser Stelle noch einmal betonen, dass die Patienten aus beiden Teilpopulationen wegen folgender Überlegungen zusammen zu betrachten sind: Die Zulassungsstudie Keynote 426 umfasst beide vom G-BA festgelegten Teilpopulationen. Für beide Teilpopulationen wurde Sunitinib gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestätigt. In den Subgruppenanalysen im Dossier haben wir belegt, dass die Gesamtstudienresultate auf beide G-BA-Teilpopulationen übertragen werden können. Aus methodischer Sicht sollte immer die Population mit der höchsten statistischen Aussagekraft betrachtet werden. Somit sind die präspezifizierten Hauptanalysen der Zulassungsstudie als Bewertungsgrundlage den post-hoc-Subgruppenanalysen vorzuziehen.

Zweitens, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Sowohl für die Fragestellung 1, die Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil, als auch für die Fragestellung 2, Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, haben wir jeweils Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt und sind damit der Festlegung des G-BA uneingeschränkt gefolgt. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die TKIs Pazopanib und Sunitinib laut den letzten Zahlen, die uns vorliegen, noch immer fast die Hälfte des Versorgungsgeschehens in Deutschland ausmachen. Sie kommen damit weiterhin als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Patienten in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms durch eine Behandlung mit Pembrolizumab und Axitinib zum einen von der erheblichen Wirksamkeit der Kombination profitieren. Das zeigt sich konkret an dem signifikanten Überlebensvorteil, einer hohen Ansprechrate und einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Zum anderen haben die Patienten keine signifikanten Nachteile hinsichtlich der Krankheits-symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; denn durch den aggressiv-progredienten Charakter des Nierenzellkarzinoms stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit oder des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen, gibt es daher nach unserem Dafürhalten nicht.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Sunitinib. Daher leiten wir einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir stellen uns nun gerne der Diskussion und Ihren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wendel-Schrief, für diese Einführung. – Wer möchte beginnen? – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte mit dem Thema eigentlich nicht beginnen, aber wenn sich sonst keiner vordrängt – Ich habe mich ein wenig gewundert, dass Sie nicht auf die Frage der Bewertung oder Heranziehbarkeit der PRO-Daten eingegangen sind, weder in Ihrer schriftlichen Stellungnahme noch jetzt in Ihrem kurzen Vortrag. Die Daten sind nicht herangezogen worden, weil die Erhebungszeiträume nicht synchron sind. Vielleicht könnten Sie Ihre Meinung, die Sie dazu vertreten – Sie werden es vielleicht nicht so gut finden, dass es nicht herangezogen ist –, hier noch einmal vortragen?

Zum anderen stellt sich die Frage: Sie haben sicherlich bemerkt, dass in dem zweiten Nutzenbewertungsverfahren die Situation nicht so unterschiedlich war und dort auf eine andere Weise gelöst worden ist. Das ist vom IQWiG so herangezogen worden. Es stellt sich die Frage, warum Sie darauf nicht eingegangen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte vom pU? – Bitte schön, Frau Wiczorek.

**Frau Dr. Wiczorek (MSD):** Ich würde mit Ihrer ersten Frage zum Thema patientenberichtete Endpunkte anfangen. Hier sehen wir für die Gesamtpopulation kaum Unterschiede zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm. Nichtsdestotrotz sind wir aufgrund des aggressiv-progredienten Charakters dieser Erkrankung der Auffassung, dass bereits der Erhalt der Lebensqualität und ein konstanter Erhalt der Krankheitssymptomatik positiv zu bewerten sind. Nichtsdestotrotz müssen wir bei der Betrachtung der patientenberichteten Endpunkte immer das Studiendesign im Hinterkopf behalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das ist ein wenig mit dem Zaunpfahl gewinkt. Das scheint nicht verstanden zu werden. Ich weiß nicht, ob ich jetzt weitergehen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich merke Ihr virtuelles Erstaunen.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hatten eigentlich schon das Loch für den Zaunpfahl gegraben. Aber gut. – Dann habe ich Herrn Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Es geht um die verschiedenen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet. Insbesondere die AkdÄ hat in ihrer Stellungnahme auf die Kombination Nivolumab mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet hingewiesen. Wir würden gern von allen Klinikern noch einmal hören, wie der Stellenwert der Kombinationstherapie jetzt im Anwendungsgebiet aussieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Wir beginnen mit der AkdÄ. Herr Mühlbauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Wir sitzen hier im Institut für Pharmakologie auf schönem Zweimeterabstand mit einem Rechner, wie Sie sehen, und der jeweils Sprechende beugt sich ein wenig in den Bildschirm hinein. Herr Spehn wird antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Es war die Frage nach der Vergleichstherapie oder nach dem Stand der Therapie. Wir haben auf Nivolumab und Ipilimumab abgehoben, weil das 2015 eingeführt wurde. Die Geschichte war so, dass davor nur Tyrosinkinase-Inhibitoren infrage kamen. Dann kam in der Zweitlinie Nivolumab als Monotherapie gegen Everolimus mit einem deutlichen Überlebensvorteil und wurde zur Standardtherapie in der Zweitlinie. Folgerichtig musste die Erstlinie kommen. In der Erstlinie wurden dann aber die Checkpoint-Inhibitoren nicht in Monotherapie getestet gegen einen TKI, sondern jeweils mit einem Companion – Nivolumab zusammen mit Ipilimumab, Pembrolizumab mit Axitinib und Avelumab ebenfalls mit Axitinib. Zumindest Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab mit Axitinib haben vergleichbare ähnliche Ergebnisse. Was wir nicht wissen, ist, ob das Axitinib, oder in einer anderen Studie, ob das Ipilimumab überhaupt notwendig ist oder ob sie nur die Toxizität erhöhen. Das ist bei der derzeitigen Studienlage unklar. Die Standardtherapien sind aber mittlerweile auch in der Erstlinie die Checkpoint-Inhibitoren, eine von den drei Substanzen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich anfangen. Wir haben die Stellungnahme mit den Urologen zusammen erarbeitet. In der Tat ist das Gebiet inzwischen komplex geworden. Wir hatten früher die Kinase-Inhibitoren. Das war schon ein Durchbruch. Dann kamen die Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Diskussion, die Herr Spehn gerade erwähnt hat, war, ob die Kombination bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren erforderlich ist. Das kann man diskutieren. Man könnte sich ein anderes Studiendesign vorstellen. Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir es trotzdem so sehen, dass für intermediäre und ungünstige Patienten Nivolumab plus Ipilimumab der Standard ist, weil die Daten deutlich besser als die Vergleichstherapie waren. Sie haben sie entsprechend positiv bewertet, und wir haben ein relativ hohes Plateau der Langzeitüberlebensraten. Das ist ein Niveau, das wir früher nicht hatten.

Das Problem, das auch bei der letzten Anhörung diskutiert worden war, ist, dass in der Zulassungsstudie für die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab die günstig Risikopatienten hinten heruntergefallen waren. Die hatten unter der Immuntherapie eine schlechtere Prognose im Vergleich zu dem Kinase-Inhibitor.

Ich simplifiziere etwas: Offensichtlich braucht man Multikinase-Inhibitoren, wenn man kurzfristig Ergebnisse erzielen möchte. Für die langfristigen Ergebnisse machten sich die Immuncheckpoint-Inhibitoren bemerkbar. Insofern ist das jetzige Design, sich das Beste aus beiden Welten heranzuholen, der richtige Weg. Wir sehen jetzt, dass wir bei den Multikinase-Inhibitoren plus Immuncheckpoint-Inhibitoren Remissionsraten von über 50 % haben. Hier ziehe ich die jetzt folgende Anhörung mit hinein. Wir liegen bei 50 bis 60 % Ansprechraten und kommen auf ein Zweijahresüberlebensrateniveau von über 70 %, was früher beim metastasierenden Nierenzellkarzinom völlig undenkbar gewesen ist.

Auch wiederum ohne Zweifel: Die Therapie ist toxisch. Wir haben etwa 70 % schwere Nebenwirkungen, wobei hier der Eindruck entsteht, als wenn der Hauptbestandteil der schweren Nebenwirkungen auf den Multikinase-Inhibitor zurückzuführen ist. Dann scheint es fast egal zu sein, ob man Sunitinib oder Axitinib nimmt. Die beiden sind im direkten Vergleich nicht unterschiedlich gewesen. Dazu gibt es eine Studie. Aber die Nebenwirkungen sind vor allem auf die sehr belastenden möglichen Nebenwirkungen der Multikinase-Inhibitoren zurückzuführen, zum Beispiel Hypertonie oder die eben in der letzten Anhörung bei Neratinib schon diskutierte Diarrhoe, an die sich die Kliniker inzwischen gewöhnt und dafür ein professionelles Management haben.

Das heißt, zum jetzigen Zeitpunkt haben wir die etwas komplexe Situation, dass wir für Patienten mit intermediär und ungünstigem Risiko zwei Erstlinientherapien zur Verfügung haben, einmal die Kombination eines Multikinase-Inhibitors – Axitinib plus Pembrolizumab – oder die Kombination der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Damit kommen wir auf das jetzt sehr erfreuliche, gute Niveau. Aber die Kombination, in der wir den Multikinase-Inhibitor mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor kombinieren, ist auch bei Patienten mit günstigem Risikoprofil offensichtlich hochwirksam, sodass sich in Zukunft das Bild so darstellen wird: In der Erstlinientherapie können wir die jetzt diskutierte Kombination für alle drei Risikogruppen einsetzen. Der relative Gewinn ist am deutlichsten für die Patienten mit der ungünstigen Prognose. Aber wenn wir uns die Patienten mit der günstigen Prognose anschauen und sehen, wie hoch das Plateau ist, ist es phänomenal wirksam geworden. – Herr Grimm, jetzt habe ich hoffentlich nicht alles vorweggenommen, was Sie sagen wollten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Herrn Grimm fällt noch etwas ein. – Bitte schön, Herr Prof. Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wenn Ihre Frage ist, ob wir die Kombinationstherapien von Anfang an gegenüber einer Sequenz brauchen, dann, denke ich, kann man das unter anderem aufgrund einer

eigenen Studie, die wir gemacht haben, unterstreichen. Das war eine Studie, in der wir mit Nivolumab angefangen und bei Patienten, die nicht angesprochen haben, Ipilimumab dazugegeben haben. Da sehen Sie, dass Sie die Patienten, die auf eine Immuntherapie allein nicht ansprechen – – Sie fangen den einen oder anderen ein, aber Sie verlieren welche, wenn Sie nicht von Anfang an kombiniert behandeln. Ich denke, das kann man in diesem Fall analog für die Kombination aus TKI und Pembrolizumab schließen. Es gibt, was Pembrolizumab und Axitinib betrifft, für beide Substanzen Studien zur Monotherapie. Ich glaube, man kann klar sagen, dass die Effektivitätsdaten, die wir mit Pembrolizumab und Axitinib sehen, relativ unerreicht sind. Wenn Sie es von vornherein kombiniert geben, würde das Risiko, dass Sie Patienten verlieren, die nicht ansprechen, und Sie den Zeitpunkt verpassen, die andere Therapie an den Patienten zu bringen, reduziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Grimm. – Herr Marx, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Marx:** Ja, meine Frage ist soweit beantwortet, aber da tut sich die nächste Frage auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann stellen Sie sie, danach Frau Müller.

**Herr Dr. Marx:** Insbesondere die Antwort der Kollegen von der AkdÄ hat auf die Secondline abgehoben, indem sie auf die Zulassung von Nivolumab hingewiesen haben. Was wir uns bei der Interpretation der OS-Ergebnisse angeschaut haben, sind die Folgetherapien, die in der Studie eingesetzt worden sind. Da ist uns aufgefallen, dass nur knapp mehr als ein Viertel der Patienten im Kontrollarm teilweise Nivolumab bekommen hat. Würden Sie sagen, das hat Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Wer macht das von der AkdÄ? Herr Spehn, bitte.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Möglicherweise ist es so, dass früh erhoben wird, dass es nur 24 % sind. Aber es muss zwingend einen hohen Anteil von Patienten geben, die aus dem TKI-Arm bei Progress in diesem Fall die adäquate Folgetherapie mit Nivolumab bekommen. Wenn das bei 24 % bleibt, würde das die Studienergebnisse in ihrer Aussagekraft hinsichtlich des OS deutlich mindern. Die Sekundärtherapie nach TKI-Versagen mit Nivolumab zu geben, verlängert das Überleben relevant. Es ist eine eindeutig gegebene Indikation. Warum das bis jetzt so wenige sind, können wir nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Spehn. – Ergänzung, Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, das unterstreicht das, was ich gerade gesagt habe. Wir wissen, dass wir von Linie zu Linie Patienten verlieren. Zu Zeiten der TKIs waren es von Linie zu Linie jeweils 50 % der Patienten, die keine Folgetherapie mehr bekommen haben. Die schaffen das bei einem rapid progredienten Tumor unter Umständen nicht. Sicherlich spielen hier auch regionale Faktoren eine Rolle. Ob die in der zweiten Linie Nivolumab bekommen konnten – – Die Studie wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem das möglicherweise nicht in allen Gesundheitssystemen eine Rolle gespielt hat. Das muss man fairerweise konstatieren. Aber im Wesentlichen ist das der Vorteil der Kombinationstherapie. Wenn ich mit zwei effektiven Substanzen beginne, laufe ich nicht Gefahr, dass ich das später im Verlauf der Therapie nicht mehr eingefangen bekomme. Das zeigen die Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grimm. – Herr Marx, ist die Frage damit beantwortet?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte wieder auf ein Thema vom Anfang zurückgehen, weil ich noch nicht so schnell akzeptieren möchte, dass die PROs nicht auswertbar sind, weil wir darauf großen Wert legen. Ich wollte noch einmal fragen: Der Hauptkritikpunkt war – Frau Wenzel-Seifert hat es gesagt –, dass zu unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in beiden Armen erhoben wurde und dass die Belastung durch den Zyklusverlauf dadurch möglicherweise ungleich abgebildet ist. Darauf hat das IQWiG hingewiesen. Zum Beispiel wurde im Sunitinib-Arm unmittelbar nach Ende der vierwöchigen Behandlungsphase – – Das bildet einen Zeitpunkt ab, in dem die Belastung durch die Therapie relativ hoch ist. Dem gegenüber wäre das im Pembrolizumab-Axitinib-Arm jeweils zu Beginn eines neuen Zyklus erhoben worden, wo die Belastung wieder niedriger ist.

Ich habe dazu zwei Fragen an den pU. Zum einen: Axitinib wurde wohl doch kontinuierlich gegeben. Wie sehen Sie das diesbezüglich? Die wichtigere Frage betrifft die ersten 24 Wochen. Nach Woche 24 wurden die PROs, wenn ich das richtig verstanden habe, in beiden Studienarmen parallel alle sechs Wochen erhoben. Meine Frage ist: Warum wurde das Vorgehen in der Studie geändert? Da es später möglich war, das parallel zu erheben, könnte man die Daten in den ersten 24 Wochen nicht auch so auswerten, dass man nur die parallelen Zeitpunkte betrachtet? Dann wäre diese Kritik zumindest teilweise ausgeräumt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer antworten?  
– Frau Wieczorek, bitte.

**Frau Dr. Wieczorek (MSD):** Ich möchte gerne auf beide Punkte eingehen. Zu Ihrer ersten Frage: Axitinib wurde kontinuierlich gegeben. Das ist richtig. Dann möchte ich gern noch einmal auf die Erhebungszeitpunkte eingehen. Es ist so, dass Pembrolizumab alle drei Wochen gegeben wird und entsprechend bis Woche 24 alle drei Wochen erhoben wurde und danach alle sechs Wochen, wie Sie es gerade korrekterweise gesagt haben.

Im Vergleichsarm unter Sunitinib haben wir eine etwas andere Situation. Wir müssen uns hier das Behandlungsschema genau anschauen. Das folgt einem Vier-Zwei-Wochenschema. Was bedeutet das? Der Patient bekommt über vier Wochen hinweg Sunitinib, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause. Entsprechend dieses Schemas wurden in den ersten 24 Wochen die Erhebungszeitpunkte durchgeführt, das heißt, immer nach Woche 4 und nach der Therapiepause im Wechsel, sodass nicht alle Erhebungszeitpunkte zwischen den Armen parallel gelaufen sind.

Dieses Studiendesign sieht man klar in den deskriptiven Analysen, wo ein deutlicher Wechsel in den ersten 24 Wochen zu beobachten ist. Nichtsdestotrotz haben wir mit unserer Analyse, die sich den gesamten Beobachtungszeitraum anschaut, Ergebnisse vorgelegt, die zeigen, dass es keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität zwischen dem Interventionsarm und dem Behandlungsarm gibt. Das sehen wir vor dem Hintergrund, dass es sich um eine aggressiv-progrediente Erkrankung handelt, doch als positiv an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich hatte mich eigentlich darauf bezogen, dass es, wenn man sich die Erhebungszeitpunkte anschaut – wie ich das lese – zu Woche 6, 12, 18 jeweils parallele Erhebungen auch in den ersten 24 Wochen gibt. Aber gut, Sie haben die Auswertung nicht vorgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es geht keiner über die Brücke, Frau Müller. – Wer möchte? – Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch eine Standardfrage im Anwendungsgebiet, worüber wir hier immer gern sprechen. Das sind die Patienten mit dem nicht klarzelligen Nierenzellkarzinom. Die waren von der Teilnahme in dieser Studie ausgeschlossen, aber trotzdem ist die Zulassung uneingeschränkt er-



teilt worden. Ich würde die Kliniker fragen, wie sie die Wirksamkeit dieser Kombination in der Situation einschätzen, wie Sie die Übertragbarkeit auf den gesamten Kontext sehen und insbesondere auch die Frage: Wie werden Patienten mit nicht klarzelligen Nierenzellkarzinom Stand jetzt behandelt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wir haben wenige Daten zur Übertragbarkeit. In Ermangelung von guten Daten haben wir schon zu Zeiten der TKIs auch bei den Nichtklarzellern die TKIs gegeben. Die haben eine gewisse Wirksamkeit. Es gibt eine Studie zum Pembrolizumab bei Nichtklarzellern, die zeigt, dass es bei manchen Typen wirksam ist, zum Beispiel bei dem papillären Nierenzellkarzinom, die mit zu den häufigeren Nichtklarzellern gehören. Ich denke, wahrscheinlich muss man für die Gesamtgruppe der Nichtklarzeller sagen, das ist so, wie bisher auch. Die Therapie ist insgesamt wirksam, aber weniger wirksam als bei dem klarzelligen Nierenzellkarzinom.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht als Ergänzung dazu: Ich denke, in absehbarer Zeit gehen wir dazu über, nicht mehr von „nicht klarzellig“ zu reden, sondern die Gruppe weiter zu differenzieren. Herr Grimm hat die papillären erwähnt. Es gibt andere histologische Subgruppen, die vor allem durch genetische Aberrationen definiert sind. Im Moment fassen wir die in einer Gruppe zusammen und nehmen einen Evidenztransfer vor. Das ist nicht sehr gut evidenzbasiert. Wir haben im Moment keine besseren Daten. Ich glaube, wir können in absehbarer Zeit davon ausgehen, dass wir die auch molekularstratifizieren werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich habe eine Frage an MSD. ... (akustisch unverständlich) hat herausgefunden, dass in der Pembrolizumab/Axitinib-Studie nicht klarzellige Karzinome zu je 7 % in den beiden Armen inbegriffen waren. Hat MSD für diese Patienten eine separate Auswertung parat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU antworten? – Frau Tschiesner.

**Frau PD Dr. Tschiesner (MSD):** Wir gehen derzeit nicht davon aus, dass sich Unterschiede in der medikamentösen Tumorthherapie in Abhängigkeit von der Histologie oder dem Färbeverhalten im Mikroskop ergeben. Es gibt dazu eine Phase-II-Studie, die sogenannte KEYNOTE 427, die dem G-BA, glaube ich, vorliegt. Darin werden klarzellige und die Gesamtgruppe der nicht klarzelligen Fälle – das hat Herr Grimm gerade erwähnt – in etwa gleichen Anteilen gegenübergestellt. Wir sehen bezogen auf den Wirksamkeitsendpunkt Tumoransprechen – es war, wie gesagt, eine Phase-II-Studie – keinerlei Unterschiede. Dem sind die Experten der europäischen Zulassungsbehörde gefolgt und haben die breite Zulassung erteilt. Das sind die Daten, die wir haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Tschiesner. – War es das, Herr Spehn, oder eine Nachfrage?

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Eine Zusatzfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Die Frage betrifft die konkrete Studie, die hier vorgelegt wurde. Wenn in beiden Armen je 7 % nicht klarzellige Histologien vorgekommen sind, dann müsste das eine gewisse auswertbare Gruppe ergeben. Da würden die Ergebnisse der Subgruppe aus dieser Studie vielleicht eine Information abgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Tschiesner noch einmal.

**Frau PD Dr. Tschiesner (MSD):** Wir sehen keinerlei Effektmodifikation in dem Bereich.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Heißt das, dass sie genauso wirken, wie in der Hauptgruppe der Patienten mit klarzelliger Histologie? Ist der Vorteil gegenüber der Axitinib-Therapie genauso gegeben wie bei den klarzelligen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Tschiesner, bitte.

**Frau PD Dr. Tschiesner (MSD):** Ich glaube, diese Aussage kann man aus der vorliegenden Phase-III-Studie nicht ziehen. Was wir sagen können und was wir dargelegt haben, ist, dass wir keine Effektmodifikation sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Keine. Damit sind alle Fragen beantwortet. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht das Wesentliche zusammenzufassen. Ich nehme an, das machen wieder Sie, Frau Dr. Wendel-Schrief. Bitte.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Wir bedanken uns für diese kurze, aber interessante Diskussion. Ein Punkt, den ich noch einmal betonen möchte, ist der Punkt zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir sehen, wie gesagt, in unseren Daten immer noch, dass Sunitinib deutlich im Versorgungsalltag vorhanden ist. Bis dato sind die Leitlinien noch nicht gewechselt. Man muss auch sagen, dass die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab nur bei intermediär und günstigen Patienten mit einer positiven Bewertung erfolgt ist.

Da wir alle drei Patientengruppen oder Teilpopulationen durchaus mit einer Wirksamkeitsverbesserung haben, würde ich dafür plädieren, dass man auch in diesem Fall bei der Bewertung bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib bleibt. Insgesamt, muss ich sagen, sehen wir von unserer Seite aus zVT-Wechsel immer sehr kritisch. Man muss die Zeitlinien berücksichtigen, die wir für eine Studie brauchen und dass wir die Studien dementsprechend designen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie, die benannt wurde, dort abbilden zu können. Insofern: Wenn man sagt, man muss das aktualisieren, würden wir darum bitten, dass man das für eine gewisse Zeit parallel macht und nicht einen automatischen Wechsel vornimmt.

Ansonsten, glaube ich, kann man mit Fug und Recht sagen, dass diese Kombination Pembrolizumab mit einem TKI – darauf ist in der Diskussion abgehoben worden – in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zu Sunitinib zeigt. Das würden wir gern von Ihnen berücksichtigt wissen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Wendel-Schrief, für diese Zusammenfassung. Wir können es machen, wie wir wollen. Wir machen es immer falsch. Manchmal bekommen wir vorgeworfen, die zVT zu spät zu wechseln, manchmal bekommen wir vorgeworfen, die zVT zu schnell zu wechseln. Wir sind hier in einem Therapiegebiet, in dem wir sehr häufig – Gott sei Dank, sage ich einmal – Veränderungen haben, weil es große Fortschritte gibt. Vor diesem Hintergrund ist es sehr häufig so, dass Studien gegen Komparatoren gelaufen sind, die zu dem Zeitpunkt, in dem die aktive Nutzenbewertung stattfindet, möglicherweise nicht mehr der aktuelle Therapiestandard sind. Aber wir werden Ihre Anregungen selbstverständlich im weiteren Verfahren zu prüfen haben.

Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:47 Uhr