

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Lenvatinib (D-620)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Mai 2021  
von 11:12 Uhr bis 11:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Steinert

Herr Eheberg

Herr Dr. Schwenke

Herr Mehlig

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

Frau Popfinger

Frau Autengruber

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

Herr Prof. Dr. Bergmann

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:12 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst einmal Entschuldigung, wir haben zwölf Minuten Verspätung, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Vor diesem Hintergrund bitte ich um Verständnis. Wir haben keine Kaffeepause gemacht, sondern sind lückenlos in die nächste Anhörung übergegangen. Wir beschäftigen uns heute im Rahmen der frühen Nutzenbewertung mit Lenvatinib, auch ein altbekannter Wirkstoff, bei dem es jetzt um das Anwendungsgebiet Nierenzellkarzinom als Neubewertung nach Befristung geht. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Eisai GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO und die DGU, Bristol Myers Squibb und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit kontrollieren, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Eisai müssten anwesend sein Herr Dr. Steinert, Herr Eheberg, Herr Dr. Schwenke und Herr Mehlig, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Bergmann – den sehe ich nicht, dann machen wir ein Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Grimm, für Bristol Myers Squibb Frau Popfinger und Frau Autengruber und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte herauszuarbeiten, und danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde gehen. Herr Grimm hat wieder ein wunderbares Hintergrundbild; den wähne ich in südländischen Gefilden. Passt ein bisschen zum Wetter heute. Bitte schön, wer macht das für den pU? – Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich werde eine kurze Einleitung geben, würde vorher aber gerne meine Kollegen vorstellen. Herr Dr. Gunnar Steinert ist Senior Medical Manager der Geschäftseinheit Onkologie und leitet bei uns den Bereich Medical Affairs, und Herrn Dr. Carsten Schwenke in dieser Runde vorzustellen, ist vielleicht nicht nötig; ich mache es trotzdem. Er berät uns bei all unseren Nutzenbewertungsverfahren zu methodischen und biometrischen Fragestellungen. Herr Dirk Eheberg ist Director im HTA-Bereich bei IQVIA und war sehr stark an der Erstellung des Dossiers sowie der Stellungnahme beteiligt. Mein Name ist Tilmann Mehlig, ich bin Market-Access-Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren! Herr Professor Hecken hat es schon gesagt, es geht heute um das Anwendungsgebiet für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung. Ich möchte für unsere anschließende Diskussion zunächst die Veränderung der Therapielandschaft in den letzten Jahren beschreiben, dann auf die Bedeutung der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus in der Zweitlinienbehandlung eingehen und schließlich die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungsanalysen, insbesondere aus dem indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib zur Ableitung des Zusatznutzens zusammenfassen.

Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten fünf Jahren grundlegend geändert. Es wurde eine Fülle von zielgerichtet wirksamen Substanzen für die unterschiedlichen molekularen Angriffspunkte zugelassen und in den Behandlungsalgorithmus aufgenommen. Tyrosinkinaseinhibitoren, zu denen auch Lenvatinib zählt, mTOR-Inhibitoren wie das Everolimus, Anti-VEGF-Antikörper und Checkpointinhibitoren sowie Kombinationstherapien verschiedener zielgerichteter Wirkstoffe haben das Therapiespektrum nachhaltig erweitert. Sie erlauben eine differenzierte evidenzbasierte hochwirk-

same Erstlinien- und die für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus relevante Zweitlinientherapie. Dieser dynamische Fortschritt im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, der in den letzten fünf Jahren zur Einführung einer ganzen Reihe kurz aufeinanderfolgender neuer Therapien und Kombinationen geführt hat, ist ohne jeden Zweifel bemerkenswert und hochehrwürdig. Dieser Fortschritt nutzt den Patienten und bereichert die Vielfalt der den behandelnden Ärzten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Entsprechend erfolgten rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinien, die die Veränderungen der Standardtherapien der Erst- und Zweitlinien nun abbilden. Diese Veränderungen sind allesamt zu begrüßen. Sie bringen allerdings auch schwierige Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten mit sich, auf die ich gleich noch eingehen möchte.

Seit der Zulassung im August 2016 hat sich die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus als wertvolle Option in der Behandlung von Nierenzellkarzinompatienten nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung etabliert. Lenvatinib und Everolimus greifen an unterschiedlichen Stellen eines entscheidenden Signalweges an und wirken so der Entwicklung von Resistenzmechanismen entgegen. In den aktuellen S3-Therapieleitlinien wird die Kombination als evidenzbasierte Empfehlung mit Empfehlungsgrad B, einem Level auf Evidenz von 1- und starkem Konsens aufgeführt. Ich darf zitieren: „Nach Versagen eines alleinigen VEGF oder VEGF-ähnlichen Inhibitors sollte die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus eingesetzt werden.“ Im ersten Nutzenbewertungsverfahren wurde für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus gegenüber der seinerzeit gültigen Standard- und zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus eine nachhaltige, vormals nie erreichte große deutliche Überlebenszeitverlängerung von über zehn Monaten im zweiten und dritten OS-Datenschnitt bei einem Hazard Ratio von  $< 0,6$  zu allen drei vorgelegten Datenschnitten gezeigt. Das Verträglichkeitsprofil wurde im Nutzendossier insgesamt als vorhersehbar und beherrschbar charakterisiert.

In seinen Ausführungen zur Befristung der Geltungsdauer des ersten Beschlusses zur Kombination von Lenvatinib und Everolimus hatte der G-BA bereits festgestellt – ich zitiere –: „Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage mit Einführung von mehreren neuen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet befindet sich der Therapiestandard derzeit im Wandel. Der therapeutische Stellenwert von Everolimus wird voraussichtlich deutlich abnehmen.“ Was zukünftig an die Stelle von Everolimus rücken würde, war jedoch unklar. Zwar war zur Beschlussfassung zu Nivolumab im Oktober 2016 ebenfalls sowie zu Cabozantinib im April 2018 nach wie vor Everolimus die vom G-BA bestimmte zVT, aber die prophezeite Abnahme des Stellenwertes von Everolimus bewahrheitete sich. Stattdessen wurden nun für das Verfahren, zu dem wir heute die Anhörung haben, Mitte letzten Jahres Cabozantinib oder Nivolumab als zVT bestimmt, im Einklang mit den aktuellen deutschen S3-Leitlinien.

Lassen Sie mich bitte den Gedanken von eben wieder aufgreifen und auf die Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten eingehen, die sich aus den dynamischen Entwicklungen der Therapien und den Veränderungen der Standards in der Erst- und Zweitlinie ergeben. Die Planung und Durchführung großer vergleichender kontrollierter Studien nimmt mehrere Jahre in Anspruch. In dynamischen Anwendungsgebieten wie dem Nierenzellkarzinom entsprechen die in der Studie berücksichtigten und zu Studienbeginn gültigen Standardtherapien zunehmend häufiger nicht mehr den aktuellen Standardempfehlungen, wenn die Studien abgeschlossen und in die Nutzenbewertungsverfahren eingebracht werden können. Therapien, die zu Studienbeginn noch nicht zugelassen sind, können nicht als Kontrolltherapie berücksichtigt werden; sehr wohl aber zu Studienende bereits der neue Standard sein, gegen den vergleichende Daten gefordert werden. Diese hohe Unsicherheit ist systemimmanent für die Medikamentenentwicklung.

Ein Weg zum Umgang mit dieser Situation sind indirekte Vergleiche gegen die vom G-BA bestimmte zVT. Diesen Weg sind wir in der heute zur Anhörung stehenden erneuten Nutzenbewertung zur Kom-

bination von Lenvatinib und Everolimus als Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gegangen und haben einen adjustierten indirekten Vergleich gemäß Bucher gegenüber Cabozantinib vorgelegt. Dabei wurden unsere Zulassungsstudie 205 und die METEOR-Studie für Cabozantinib herangezogen. Beide Studien sind randomisierte kontrollierte offene Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Der Brückenkomparator war Everolimus, das in beiden Studien den Kontrollarm bildete. Es ist wichtig, anzumerken, dass Eisai anders als das IQWiG in der Dossierbewertung für die Verträglichkeitsendpunkte der Studie 205 und der METEOR-Studie das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig einstuft und damit Aussagen aus dem indirekten Vergleich abgeleitet werden können. Sowohl in der Studie 205 als auch der METEOR-Studie erfolgte die Datenerhebung standardisiert, und alle Analysen waren prospektiv im statistischen Analyseplan definiert. Auch lagen keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Endpunkte OS und PFS keine statistisch signifikanten Unterschiede für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Auch in den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte einschließlich der Einzel-UE ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib feststellen. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist insgesamt vorhersehbar, beherrschbar sowie mit dem von Cabozantinib grundsätzlich vergleichbar. Ergänzende Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten ebenso wie Lebensqualitätsdaten an 343 Patienten aus der Studie 218 zu unterschiedlichen Dosierungen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurden im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ im Nutzendossier ausführlich präsentiert, aber im IQWiG-Bericht nicht erwähnt. Sie bestätigten insgesamt das bereits durch die Studie 205 an einer begrenzten Patientenzahl charakterisierte Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis klinischer Evidenz kein von der zVT Cabozantinib verschiedener Nutzen für erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung, die mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus behandelt werden.

Ich darf ein kurzes Fazit ziehen: Der dynamische und hocheffiziente Fortschritt im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nützt den Patienten und bereichert die Therapievelfalt für Ärzte. Um den darauf folgenden Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinien und den resultierenden Veränderungen der Standardtherapie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen zu können, sind neben direktvergleichenden Daten auch indirekte Vergleiche zu der vom G-BA bestimmten zVT ein geeigneter Weg, Ableitungen zum Zusatznutzen zu treffen.

Wir bitten den G-BA, den indirekten Vergleich wie von uns aktuell für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib vorgelegt, vollumfänglich in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mehlig, für diese Einführung. – Bevor wir zum indirekten Vergleich und dessen Verwertbarkeit kommen, habe ich eine Frage an Herrn Professor Grimm und an Herrn Professor Wörmann: Wie sehen Sie – es ist mehrfach schon gesagt worden – angesichts der dynamischen Entwicklung im Anwendungsgebiet den Stellenwert von Lenvatinib und Everolimus in der Zweitlinie? Wir haben in den letzten Jahren dramatische Entwicklungen in der Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms gesehen. Wie würden Sie die hier zur Bewertung anstehende Kombination ebenso in der Zweitlinie verorten? Ist das eine relevante Therapieoption, oder gibt es mit Blick auf die Veränderung der Erstlinie und die anderen Möglichkeiten in der Zweitlinie vielleicht eine Beurteilung, die jenseits dessen, was hier vorgetragen worden ist, sagen lässt, es tritt zunehmend in den Hintergrund. – Vielleicht fangen wir mit Herrn Grimm an. – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Herr Wörmann hatte sich zu Wort gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Entschuldigung.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ist alles gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wollte jetzt nur vom Urologen zum Allgemeinen kommen.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wir haben jetzt in der Erstlinie entweder zwei Checkpointinhibitoren, das wären Nivo/Ipi. Da ändert sich in der Zweitlinie, glaube ich, für Lenvatinib erst mal nichts, was bisher eher unsere Drittlinientherapie gewesen ist. Bei den anderen Kombinationen, wo ein Angiogenese-Hemmstoff plus ein PD-1/PD-L1-Immuncheckpointinhibitor gegeben wird – wir reden hier von Axitinib/Avelumab, Axitinib/ Pembrolizumab und Cabo/Nivo –, spielt das Lenvatinib/Everolimus aus meiner Sicht nach den Axitinib-Kombinationen eher nicht so eine große Rolle, weil da, glaube ich, die meisten dann das Cabozantinib favorisieren, einfach aufgrund der Datenlage, die da ist, wobei die auch nicht nach den Kombinationstherapien erhoben wurde, aber nach Cabo/Nivo könnte das Lenvatinib aus meiner Sicht für den einen oder anderen von der dritten in die zweite Linie vorrücken.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Allgemeine Sicht: Die korrekte Antwort ist, glaube ich: Wir haben keine Ahnung; zumindest dahin gehend, dass wir wirklich keine Daten haben. Die Daten, auch in dieser Studie, Auswertung 2015/2016, beruhen alle auf Patienten, die anders erstlinientherapiert worden sind, und das ist genau das, was Herr Grimm sagt: Wir haben keine Studiendaten, die sagen, wie Lenvatinib/Everolimus nach einer Immuncheckpointkombination alleine oder auch einer mit TKIs, wie das richtig funktioniert. Der Punkt ist allerdings – und das sehen wir schon sehr deutlich, und das sieht man auch im allgemeinen, nicht nur im urologischen Setting – es gibt leider die Patienten, die unter der Erstlinientherapie, gerade wenn sie aggressive Verlaufsformen haben, nicht ansprechen oder nicht genug ansprechen oder rezidivieren. Das heißt, wir werden auch in den nächsten Jahren sehr potente Zweitlinien- und Drittlinientherapien brauchen.

Dann ist die Frage, was man denen gibt, und das ist genau das, was Herr Grimm sagt: Von der Pathophysiologie her würde man nicht dasselbe noch mal geben, auch weil diese TKIs nicht für alle gut verträglich sind. Dasselbe wieder zu geben, fällt vielen schwer. Sicher ist es einfacher, nach Immuncheckpointkombination jetzt auf ein TKI, also einen Tyrosinkinaseinhibitor, zu wechseln. Dafür brauchen wir das. Insofern glaube ich: Die Daten der Studie sind relevant, weil sie zeigen, es ist wirksam. Es ist trotzdem – wenn ich das so leise sagen darf – keine perfekte Studie, es ist eine relativ kleine Studie. Es sind 100 Patienten drin, 50 in jedem Arm. Da sind die Daten zu Cabozantinib deutlich stärker. Trotzdem: Wir brauchen Arzneimittel, die pathophysiologisch anders wirken als das, was der Patient beim ersten Mal bekommen hat. Da passt es weiter hinein. Deshalb haben wir das grundsätzlich weiter in unserem Algorithmus. Aber quantifizieren können wir den Nutzen in der heutigen Situation nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Fragen der Bänke, der Patientenvertretung, von wem auch immer? – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Guten Tag! Sie haben schon angesprochen, wie jetzt der Therapiealgorithmus in der Firstline und in der Secondline davon abhängig aussieht, wenn auch Sequenzstudien fehlen, die das

datenbasiert machen würden. Vielen Dank. Sie haben in der Stellungnahme explizit darauf abgehoben – das wurde eben gesagt –, dass in der Firstline, wie ich es verstanden habe, in der Regel doch Checkpointinhibitoren gegeben werden. Welchen Stellenwert hat jetzt Nivolumab in der Praxis, in der Secondline? Sie sind eben auf Cabozantinib eingegangen, auf die hier bewertete Kombination Lenvatinib und Everolimus, aber, ehrlich gesagt, nicht auf Nivolumab. Das ist meine erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wenn in der Erstlinie ein Checkpointinhibitor gegeben wird, dann hat das Nivolumab erst einmal keinen Stellenwert mehr in der zweiten Linie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Müller. Das ist eben schon ausgeführt worden. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Aber ich wollte es einfach noch mal explizit haben. Das ist das, was in der Praxis ist und sich geändert hat durch die Firstline. Das ist die eine Frage.

Die andere Frage geht an den pU. Sie hatten eben darauf hingewiesen, dass Sie gerne bei dem adjustierten indirekten Vergleich die Safety bewertet hätten. Das IQWiG hat das wegen Unsicherheiten nicht gemacht. Das wollte ich noch mal ansprechen, also zwei Punkte dazu. Das eine: Es sind beides offene Studien, sowohl die Studie 205 als auch die METEOR-Studie, wie Sie das bezüglich der Safety sehen. Ein indirekter Vergleich ist aber eine zusätzliche Unsicherheit.

Dann eine Frage, die vielleicht ein bisschen mehr direkt an Sie geht: Der G-BA-Beschluss wurde befristet, um Aussagen zur Morbidität, Lebensqualität sowie sichere Aussagen zu den Nebenwirkungen zu erlauben. Das war die Formulierung. Hintergrund ist die doch relativ kleine Studiengröße; das sieht man hier im Vergleich vor allem zur METEOR-Studie sehr deutlich. Wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die Sinnhaftigkeit, einen indirekten Vergleich mit ausreichender Sicherheit bezüglich der Safety-Daten vorzunehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Wer macht das für den pU? – Herr Schwenke, bitte schön.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Vielleicht kann ich den ersten Punkt übernehmen und dann wegen der Befristung weitergeben. – Vielleicht erst mal zu den offenen Studien und der Diskrepanz zwischen unserer und der IQWiG-Bewertung: Wir sehen das in der Tat gerade für die unerwünschten Ereignisse so: Diese werden standardisiert in den RCTs erhoben. Das heißt, da gibt es wenig Subjektivität. Das ist anders als bei den Patient-reported outcomes oder bei den patientenberichteten Endpunkten, wo explizit die Subjektivität abgefragt wird, ist es bei den unerwünschten Ereignissen so, auch seitdem wir die CTCAE-Graduierung haben, dass es einen standardisierten Katalog gibt, wie man diese unerwünschten Ereignisse bewerten soll, also Schweregrad und die Schwerwiegenheit sind vordefiniert.

Das heißt, hier sehen wir weniger Unsicherheit, als es das IQWiG tut, und sehen deshalb, dass, auch wenn es eine offene Studie ist, die unerwünschten Ereignisse trotzdem adäquat bewertbar sind, auch in einem indirekten Vergleich. Natürlich haben wir hier die Einschränkung, dass wir auf jeder Seite nur eine Studie haben. Das ist so, das können wir nicht ändern, auch dass auf der einen Seite eine relativ kleine Studie bei Lenvatinib plus Everolimus da ist. Was zusätzlich im Dossier dargestellt ist – Herr Mehlig hat es kurz angedeutet –, ist die Studie 218, die zwar keine vergleichenden Daten zu Everolimus oder zu Cabozantinib hat, wo man aber sehr gut das Sicherheitsprofil sehen kann. Diese Studie hat

über 300 Patienten, sodass wir hier eine ganz gute Übersicht über das Sicherheitsprofil haben, und dieses Sicherheitsprofil ist wirklich gut mit dem vergleichbar, das wir in der 205-Studie gesehen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt Herr Eheberg vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Eheberg (Eisai):** Ich will zusätzlich den Punkt bekräftigen, dass wir gerade bei den unerwünschten Ereignissen und der Sicherheit den Fokus auf die Grad 3- und schwerwiegenden Ereignisse legen, die, einmal abgesehen davon, dass sie standardisiert erfasst werden, wie schon richtig ausgeführt worden ist, von ihrem Schweregrad her durchaus so sind, dass wir davon ausgehen, dass diese auch quasi bei Kenntnis des Studienarms korrekt erfasst werden und entsprechend verwertbar sind und in den Vergleiche eingeführt werden können.

Die zusätzliche Studie 218 – das wurde gerade ausgeführt – haben wir nicht in den indirekten Vergleichen hineinnehmen können. Sie ist nicht vergleichend, aber sie bietet für die für uns relevante Fragestellung, wie sicher die Ergebnisse der 205 sind, genau diese zusätzliche Größe und diese zusätzlichen Patienten, um zu sehen, ja, wir sehen dieselben Signale. Wir sehen jetzt auch nicht vergleichend quantifizierbar, aber quantifizierbare Ergebnisse, die in einer ähnlichen Range liegen – die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, und wir bekommen auch Informationen zu der Lebensqualität, die nicht massiv abgenommen, sondern ein relativ stabiles Bild gegeben hat, weshalb wir sie nicht in den Vergleich hineingenommen haben und dementsprechend auch nicht mehr sagen können als den Vergleich, den wir angeboten haben. Da gibt es einfach keine weiteren Punkte, die wir adressieren können. Aber wir können an der Stelle schon sagen, dass das, was wir in den Vergleich hineingenommen haben, durchaus geeignet war, in diesen Vergleich hineingenommen zu werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Eheberg. – Jetzt ergänzend für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Steinert. Bitte schön.

**Herr Dr. Steinert (Eisai):** Ich möchte noch einen Punkt aufgreifen, und zwar wurde vorhin die veränderte Behandlungsrealität beim Nierenzellkarzinom, vor allem in der Erstlinie mit dem Einzug der Immuncheckpointinhibitoren angesprochen. Es ist nicht korrekt, dass keine Daten vorhergehender Immuncheckpointbehandlung und Progression vorliegen, und zwar genau in der Studie, die schon angesprochen wurde, in der 218. Die Studie war stratifiziert, sogar nach vorgehender PD-1-Behandlung ja oder nein. Es liegen Post-hoc-Analysen vor. Ungefähr 40 Patienten waren für die 14 und 18 mg, wo auch die Wirksamkeit und Safety untersucht wird. Es ist zwar nur eine Post-hoc-Analyse, aber die Daten liegen vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Steinert. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Im Prinzip ja. Ich wollte nur darauf hinweisen, die 218-er ist keine vergleichende Studie, nur wegen der Datenbasis. Vielleicht noch eine kleine Anmerkung: Therapieabbruch wegen UE zumindest ist nichts, was formal standardisiert ist wie die Frage, was ein schwerwiegendes und was ein schwereres UE ist. Es ist eine Kategorie, die wir eigentlich immer sehen wollen. Das nur als kleine Anmerkung dazu.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Danke, Herr Hecken. – Ich wollte auch etwas zu dem Punkt der UE sagen. Natürlich sind die standardisiert erhoben. Wir haben aber wie in allen anderen onkologischen Studien zusätzlich das Problem, dass nur bis zum Progress erhoben wird oder 30 Tage darüber hinaus und wir hier wieder unterschiedliche Beobachtungsdauern haben, informative Zensierung und das Verzerrungspotenzial deshalb hoch ist. Also, es geht nicht darum, ob die UE nicht standardisiert erhoben worden sind, das hat keiner infrage gestellt, auch nicht, dass das offene Studiendesign bei den schweren Endpunkten nicht das große Problem ist, sondern hier kommen noch andere Aspekte dazu, warum das Verzerrungspotenzial hoch ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte der pU das kommentieren? Herr Schwenke, Sie haben sich bewegt. Jawohl, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Nur ganz kurz dazu: Ja, informative Zensierung tritt eben genau auf, wenn nach Progression nicht weiter erhoben wird. Das sehen wir auch so. Das ist aber in beiden Studien so, und wir sehen auch die Follow-up-Zeiten in der Everolimusgruppe als sehr gleich, sodass wir denken, dass schon etwas abgeleitet werden kann, insbesondere, dass wir hier für Lenvatinib mit Everolimus ein Safetyprofil sehen, das nicht verschieden ist von Cabozantinib, sodass wir insgesamt keine Unterschiede zwischen den beiden Produkten sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ganz kurz, vielleicht ist es ein Missverständnis, Frau Dr. Müller: Die UE, die zum Therapieabbruch führen, sind berichtet worden. Das war drin, es waren nicht nur die schweren und schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse, sondern auch die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, dann Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das ist ein Missverständnis. Ich habe nur gesagt, dass die nicht standardisiert sind. Da sagt der Patient, ich breche ab wegen UE, und da ist natürlich die Kenntnis der Therapie. Das war der Punkt. Mir ist schon klar, dass die erfasst wurden.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine kurze Replik auf das, was Herr Schwenke eben gesagt hat: In beiden Studien haben wir das gleiche Problem. Nur muss man sich fragen, ob sich das hohe Verzerrungspotenzial in beiden Studien herauskürzt und wir am Ende dann gar keins mehr haben. Das würde ich, glaube ich, hinterfragen. Dafür müsste man eindeutig die Richtung der Verzerrung kennen, und ich glaube, soweit sollte man nicht gehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Gibt es dazu Kommentierungen, Anmerkungen, Repliken? – Keine. Weitere Fragen bitte. – Keiner. – Dann ist das so. Dann würde ich Herrn Mehlig oder wem auch immer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen, dann könnten wir diese Anhörung an dieser Stelle schon beenden, wenn es keine weiteren Fragen mehr gibt. – Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank. – Wir bedanken uns für die sachliche Diskussion, wenn sie auch wirklich sehr kurz war und hoffen, dass wir die wenigen Fragen, die aufgekommen sind, hinreichend

beantworten konnten. Wir bitten den G-BA, den vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Cabozantinib vollumfänglich zu berücksichtigen und darauf seine Beschlussfassung zu stützen. – Vielen Dank für die Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mehlig. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere an Herrn Grimm und Herrn Wörmann als externe Sachverständige. Wir werden das, was jetzt besprochen worden ist, selbstverständlich noch zu wägen haben. Die entscheidende Frage ist, was mit dem indirekten Vergleich ist. Vor diesem Hintergrund war es sicher wertvoll, was hier besprochen worden ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:44 Uhr