

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Cabozantinib (D-677) und Nivolumab (D-684)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. September 2021
von 14:30 Uhr bis 15:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Friedrich
Frau Dr. Kupas
Frau Dr. Autengruber
Frau Popfinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH**:

Frau Dr. Batscheider
Herr Dr. Bach
Herr Dr. Wilke
Herr Dr. Eitel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Bergmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Wiefarn
Frau Ruhwinkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Lendemans
Herr Dr. Roxlau

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH**:

Frau Dr. Ellinghausen
Herr Dr. Buhck

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

Frau Dr. Knaup
Frau Dr. Steinbach-Büchert

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

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen erneut an diejenigen, die schon den ganzen Vormittag im Unterausschuss Arzneimittel dabei waren, und erstmalig herzlich willkommen an die neu Hinzugekommenen! Wir sind im Stellungnahmeverfahren Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen. Es sind zwei Dossiers, D-677 für Cabozantinib und D-684 für Nivolumab. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Bewertungen des IQWiG vom 29. Juli 2021. Wir haben zwei pharmazeutische Unternehmer, die Stellung genommen haben, zum einen Ipsen Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer für Cabozantinib und Bristol-Myers Squibb als Zulassungsinhaber von Nivolumab. Des Weiteren haben Stellungnahmen abgegeben Eisai GmbH, Merck Serono GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, auch wenn es langweilig ist, die Anwesenheit kontrollieren, weil wir Wortprotokoll führen und das entsprechend dokumentiert werden muss. Für Bristol-Myers Squibb sind zugeschaltet Frau Friedrich, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Autengruber und Frau Popfinger, für Ipsen Frau Dr. Batscheider, Herr Dr. Bach, Herr Dr. Wilke und Herr Dr. Eitel, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Bergmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für MSD Sharp & Dohme Herr Wiefarn und Frau Ruhwinkel, für Eisai Herr Dr. Lendemans und Herr Dr. Roxlau, für Roche Frau Dr. Ellinghausen und Herr Dr. Buhck, für Merck Frau Dr. Knaup,

(Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Frau Kanup hat noch Schwierigkeiten, sich einzuwählen!)

aber Frau Dr. Steinbach-Büchert ist zugeschaltet, sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Nun würde ich dem ersten pharmazeutischen Unternehmer – ich schlage vor, wir beginnen mit Ipsen, dem pharmazeutischen Unternehmer für Cabozantinib – die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach würden wir zum Spiegeldossier gehen und auch hier dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eröffnen, einzuführen. Anschließend treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wir brauchen das nicht zweimal hintereinander zu spielen; dann wäre die Dramaturgie überstrapaziert. – Wer macht das für Ipsen? – Herr Dr. Eitel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir haben uns heute in einer etwas vergrößerten Runde zusammengefunden, um über die Kombination Cabozantinib plus Nivolumab in der Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms zu sprechen. Zuerst möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Herr Dr. Christian Bach aus unserer medizinischen Abteilung, Frau Dr. Ariane Batscheider für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Herr Dr. Alexander Wilke, Direktor Market Access für versorgungsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel. Ich bin Senior Manager Market Access und für das onkologische Portfolio bei Ipsen zuständig.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist eine Therapiekombination aus zwei Wirkstoffen, die sich jeder für sich genommen seit Langem beim Nierenzellkarzinom bewährt haben. Cabometyx ist ebenso wie Nivolumab bereits seit 2016 für die Zweitlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In 2018 folgte mit der Cabometyx-Monotherapie die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf die Erstlinienbehandlung. Nivolumab ist bereits in Kombination mit Ipilimumab seit 2019 in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms vertreten. Trotz der Verfügbarkeit von mehreren Behandlungsmöglichkeiten bleibt das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom weiterhin unheilbar, und die Mortalität ist nach wie vor

hoch. Es besteht somit ein klarer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Wir freuen uns daher, dass den Patienten nun auch die Kombination aus den beiden etablierten, potenten und wirksamen Substanzen Cabozantinib und Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in allen Risikoklassen zur Verfügung steht.

Cabozantinib blockiert spezifische Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum und Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Cabozantinib hemmt neben den VEGF-Rezeptoren ebenfalls die Met- und AXL-Rezeptoren, weshalb wir hier von einem Multitarget-Tyrosinkinase-Inhibitor sprechen. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und die Überwindung von vorhandenen Resistenzen maßgeblich.

Nivolumab hingegen ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor, der sich aufgrund des unterschiedlichen additiven Wirkprinzips als geeigneter Kombinationspartner anbietet. Nivolumab potenziert die T-Zell-Reaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden, welches zu einer Aktivierung des Immunsystems und Verringerung des Tumorwachstums führt. In der Kombination beweisen die Ergebnisse der klinischen Studien den hohen Stellenwert der Therapie sowie den Mehrwert für Patienten.

Zunächst zum direkten Vergleich gegenüber Sunitinib. In der randomisierten offenen, aktiv kontrollierten CheckMate-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib verglichen. Sunitinib wurde als Vergleichsarm gewählt, da es bis vor Kurzem lange Zeit als Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms galt. Dies ist entsprechend in den Leitlinien sowie in den früheren G-BA-Verfahren reflektiert, wo Sunitinib in allen Risikogruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurde. Sunitinib wurde daher auch in den anderen Verfahren als Studienkomparator gewählt.

Die CheckMate-Studie weist deutliche Vorteile zugunsten von Cabozantinib plus Nivolumab auf. Das Risiko, zu sterben, ist für die Gesamtpopulation statistisch signifikant um 30 Prozent reduziert. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch beim progressionsfreien Überleben, welches fast verdoppelt wird. Hervorzuheben sind ebenso die Daten zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In mehreren getesteten Skalen, dem FKS-DRS, dem FKS-19 und dem EQ-5D VAS zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile. Die Kombinationstherapie führt also nicht nur zu einer Überlebensverlängerung, sondern gleichzeitig zu einer höheren Lebensqualität und einer Verbesserung des Gesundheitszustandes.

Nun zum indirekten Vergleich. Nachdem Sunitinib durch die kürzlich zugelassenen Kombinationstherapien als Therapiestandard abgelöst wurde, wurde auch ein indirekter Vergleich von Cabozantinib plus Nivolumab gegenüber Pembrolizumab plus Axitinib mit Sunitinib fungierend als Brückenkompator vorgenommen. Insgesamt wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss Pembrolizumab plus Axitinib, Avelumab plus Axitinib und Nivolumab plus Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Da Pembrolizumab plus Axitinib die einzige Therapie darstellt, welche für alle Risikoklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt ist, wurde sie für den Vergleich gewählt.

Studienergebnisse wurden im indirekten Vergleich getrennt nach den vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten Subgruppen betrachtet. Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit günstigem Risikoprofil, also IMDC Score = 0, und Fragestellung 2, erwachsene Patienten mit intermediärem, also IMDC Score 1 bis 2, oder ungünstigem Risikoprofil, sprich IMDC Score ≥ 3 . Die Qualität und prinzipielle Aussagekraft des gerechneten indirekten Vergleichs wurden trotz der einhergehenden Limitationen vom IQWiG weitgehend akzeptiert. So liegen aus dem indirekten Vergleich relevante Ergebnisse zur Einschätzung eines Zusatznutzens vor. Die Ergebnisse heben hervor, dass zwischen den Kombinationstherapien in beiden Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Endpunkten bestehen, au-

ßer für den Endpunkt PFS, wo statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Cabozantinib plus Nivolumab in Fragestellung 2 vorliegen. Auf Ebene der Gesamtpopulation liegen aus einer separaten Analyse, welche beim ASCO vorgestellt wurde, weitere Daten vor. Die MAIC-Analyse von McGregor vergleicht ebenfalls die Wirksamkeit von Cabozantinib plus Nivolumab mit Pembrolizumab plus Axitinib. Das Risiko für Progress oder Tod wird hierbei unter der Therapie mit Cabozantinib plus Nivolumab statistisch signifikant um 30 Prozent reduziert. Wir halten dies für einen patientenrelevanten Vorteil, welcher den großen Stellenwert von Cabozantinib plus Nivolumab in der Therapie des Nierenzellkarzinoms bestätigt.

Zusammenfassend zeigen sich deutliche Vorteile gegenüber dem direkten Komparator Sunitinib und numerische, teils sogar statistisch signifikante Vorteile sowie keine signifikanten Nachteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab plus Axitinib. Wir sind daher überzeugt, dass Cabozantinib plus Nivolumab einen deutlichen Mehrwert im Sinne eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Patienten in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms hat. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns zunächst auf das Eröffnungsstatement von BMS und anschließend auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eitel, für diese Einführung aus Sicht von Ipsen Pharma. – Wer möchte für Bristol-Myers Squibb fortfahren? – Bitte schön, Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und auch die Möglichkeit, dass wir ein paar einleitende Worte sagen können. Zuallererst möchte auch ich gerne meine Kolleginnen vorstellen, die mich von BMS-Seite heute begleiten. Wir sitzen alle in einem Raum zusammen. Ich hoffe, das wird von der Technik her gut funktionieren. An meiner Seite ist Frau Dr. Kupas. Sie ist Ihnen aus früheren Anhörungen gut bekannt; sie ist heute für die methodischen Aspekte zuständig. Frau Dr. Autengruber wird Ihre Fragen zu den medizinischen Aspekten beantworten. Frau Popfinger beantwortet alle weiteren Fragen zu unserem Dossier. Ich bin Iris Friedrich, leite bei uns im Market-Access-Bereich die Onkologie in Deutschland und stehe somit für übergeordnete Fragen zu Nivolumab zur Verfügung.

Nachdem wir 2019 schon mit unserer Kombination Nivolumab plus Ipilimumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Ihnen zu Gast sein durften, freuen wir uns sehr, heute mit Ihnen über die Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib in diesem Therapiegebiet sprechen zu können. Die Zulassungserweiterung der Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib wurde in den Fachinformationen beider Wirkstoffe ergänzt, sodass wir hier die Situation haben, dass wir mit zwei Firmen, der Firma Ipsen und uns als BMS, durch die frühe Nutzenbewertung parallel laufen. Ich möchte hier ergänzen, dass die beiden Firmen aus rechtlichen Gründen keine Absprachen machen konnten. Demzufolge haben wir unsere Nutzendossiers separat und unabhängig erstellt. Wir bitten insofern um Verständnis, dass wir nur Fragen zu unserem eigenen Dossier beantworten können. Zudem bitte ich um Verständnis, dass es im Eingangsstatement gewisse Doppelungen der Informationen zu dem geben könnte, was der Kollege von Ipsen gerade ausgeführt hat.

Ich möchte ein paar Worte zur Indikation sagen. Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat sich aus unserer Sicht in den letzten beiden Jahren durch die Zulassung der Kombinationstherapien der Immuncheckpoint-Inhibitoren maßgeblich gewandelt. Doch obwohl diese verschiedenen Kombinationstherapien die Prognose für die Patienten schon deutlich verbessert haben, besteht weiterhin ein Bedarf an neuen Therapieoptionen, die das Überleben der Patienten signifikant verbessern. Nun haben wir mit Nivolumab plus Cabozantinib eine neue Kombinationstherapie aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einem Tyrosinkinase-Inhibitor für Patienten mit jeglichem Risikoprofil verfügbar. Beide Sub-

stanzen, wie wir vorhin schon gehört haben, Nivolumab und Cabozantinib, sind bereits bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms bekannt und etabliert.

Die Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib hat in der Zulassungsstudie CheckMate 9ER die höchste bislang erreichte Krankheitskontrollrate von fast 90 Prozent gezeigt. Fast 10 Prozent der Patienten erreichten zudem eine komplette Remission. In der Studie CheckMate 9ER wurde Nivolumab plus Cabozantinib gegenüber Sunitinib verglichen, wie wir eben schon gehört haben. Sunitinib war ebenfalls der Kontrollarm der Zulassungsstudien aller kürzlich zugelassenen Kombinationstherapien. In der CheckMate 9ER sehen wir eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten. In der Gesamtpopulation, also über alle Risikoprofile hinweg, sehen wir eine Hazard Ratio von 0,66. Das bedeutet, das Risiko, zu versterben, wird durch die Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib um fast 35 Prozent reduziert. Diese hervorragenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur Krankheitskontrollrate werden durch die positiven Ergebnisse in der Symptomatik, im Gesundheitszustand und in der Lebensqualität weiter unterstützt.

Wir haben in unserem Dossier die verfügbare Evidenz vollumfänglich, das heißt gegenüber allen Optionen der aktuell festgesetzten zVT, über den Brückenkomparator Sunitinib in indirekten Vergleichen dargestellt. In diesen indirekten Vergleichen zeigt sich jeweils eine vergleichbare Verlängerung der Überlebensdauer, und zwar unabhängig vom Risikoprofil der Patienten. Der Einfluss auf Symptomatik und Lebensqualität war ebenfalls vergleichbar. Gegenüber der zVT-Option Pembrolizumab plus Axitinib zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab plus Cabozantinib hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptome. Gegenüber Nivolumab plus Ipilimumab zeigte sich ein Vorteil in einer der drei relevanten Sicherheitskategorien, und bei den Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene ergaben sich vereinzelt Vor- oder Nachteile für Nivolumab plus Cabozantinib.

Zusammenfassend sehen wir im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib erhebliche Vorteile. Im indirekten Vergleich gegenüber den anderen Kombinationstherapien, die aktuell die zVT darstellen, zeigt sich auch aus unserer Sicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Möglichkeit der einleitenden Worte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich, für diese Einleitung. Herzlichen Dank auch noch einmal an Ipsen. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir lassen Sunitinib einmal außen vor. Die Kliniker haben in ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass die Kombination Nivolumab plus Cabozantinib in allen Risikogruppen zur Therapie der ersten Wahl gehört. Sie haben des Weiteren ausgeführt – das ist bei dem, was Frau Friedrich am Schluss gesagt hat, deutlich geworden –, dass eine Überlegenheit gegenüber den anderen noch in der Therapie befindlichen Kombinationstherapien kaum belegbar sei. Gibt es aus Ihrer Sicht dennoch bestimmte Patienten, bestimmte Patientengruppen, die im Vergleich zu den anderen verfügbaren Kombinationstherapien eher von der Kombination Nivolumab plus Cabozantinib profitieren können? Oder ist das im Prinzip beliebig austauschbar? – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Gelegenheit. – Insgesamt haben wir eine Luxussituation. Aus klinischer Sicht ist das eine erfreuliche Luxussituation. Vielleicht ist es aus Sicht anderer eine unerfreuliche, weil dadurch nur über hohe Kosten zu reden ist. Andererseits können alle Patienten nur einmal behandelt werden. Insofern ist es für uns ein positiver Luxus, weil wir aussuchen können. Sie hatten Sunitinib gerade herausgenommen. Für uns ist das schon wichtig, weil, wenn man sich die Vergleichsarme der vier Studien anschaut, Sunitinib nicht in allen Studien gleich läuft. Das heißt, obwohl es große Studien sind, obwohl sie alle gut gepowert sind, scheint es offensichtlich doch eine kleine Unterschiedlichkeit in den Kollektiven zu geben. Das zeigt deutlich, dass die Indirektologie, die wir jetzt machen müssen, indem wir jeweils gegen den gleichen Komparator vier verschiedene Therapien vergleichen, immer eine Schwachstelle ist und damit nicht komplett übertragbar. Das heißt, wir können im Moment nicht sagen: A ist besser als B oder C oder D.

Zwei wichtige Punkte gibt es trotzdem bei den Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Das eine ist: In drei von den Kombinationen, die wir jetzt haben, haben wir einen Multikinase-Inhibitor, zweimal Axitinib und einmal Cabozantinib. Das hat seine eigenen Nebenwirkungen, zum Beispiel Hypertonie, während das einzelne andere Präparat, Nivolumab plus Ipilimumab, den Kinase-Inhibitor nicht drin hat, sondern zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren, was eine deutliche Steigerung von Immunnebenwirkungen haben kann. Insofern sehe ich aus klinischer Sicht, dass es für uns ein Vorteil ist, eine Wahl zu haben, wenn der Patient das eine oder andere nicht gut verträgt. Von meiner Seite aus würde ich mich zum jetzigen Zeitpunkt nicht so aus dem Fenster lehnen und sagen: Das eine oder andere ist grundsätzlich besser. Aber als Kliniker genießen wir, dass, wenn ein Patient auf ein Präparat nicht gut reagiert, wir eine Auswahl haben, ohne das Risiko einzugehen, die phantastischen Überlebenschancen damit zu torpedieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Bergmann, Herr Grimm, Ergänzungen dazu?

Herr Prof. Dr. Bergmann (DGHO): Ich kann mich den Ausführungen von Herrn Wörmann nur anschließen. Ich glaube, indirekte Vergleiche sind hier sehr schwierig zu ziehen, da, wie Herr Wörmann schon ausgeführt hat, die großen Studien wahrscheinlich unterschiedliche Kollektive haben oder in unterschiedlichen Areas durchgeführt worden sind, was manchmal die Compliance beeinflusst. Deswegen bin ich sehr vorsichtig, Vergleiche zu ziehen, was die Kombinationstherapien angeht. Im Verhältnis zu Sunitinib haben wir natürlich einen klaren Vorteil bei verschiedenen Parametern einschließlich der Gesamtüberlebenszeit.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann mich dem nur anschließen. Wir haben keinen direkten Vergleich, insofern keine Evidenz. Es gibt für jede Kombination bestimmte Aspekte, wo man sagen kann: Da hat man zumindest die Wahrnehmung, dass das in Nuancen etwas besser ist. Das wurde hier gerade erwähnt. Das ist die hohe Krankheitskontrollrate. Mit den moderneren TKIs kommt noch eine Kombination; ich weiß nicht genau, wann, aber demnächst irgendwann. Da ist ein moderner TKI dabei. Diese beiden Kombinationen haben eine sehr hohe Krankheitskontrollrate. Aber ohne direkten Vergleich kann man nicht sagen, das eine oder andere ist besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich habe nur eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer Ipsen zu dem dritten Datenschnitt, der mit der Stellungnahme eingereicht worden ist. Aus der Stellungnahme war für uns nicht ganz deutlich geworden, was der Anlass für diesen Datenschnitt war. Ist das jetzt der finale Datenschnitt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für Ipsen? – ich sehe keinen; fangen Sie einfach an zu reden. – Herr Wilke?

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Ich habe gar nicht gezuckt. Ich habe ganz bewusst nicht gezuckt.

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

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Ich versuche es einmal. Den dritten Datenschnitt haben wir in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Das ist korrekt. Ich habe es vergessen: Was war genau die Frage dahinter, Frau Nink?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ob das der finale sei oder ob er einfach so gesetzt war.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Mir ist kein weiterer bekannt; mir ist nicht bekannt, dass noch etwas zu erwarten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, okay?

Frau Nink: Mich hätte der Anlass interessiert. Ich habe das jetzt so verstanden: Das ist der finale Schnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Falls es nicht so sein sollte, Herr Wilke, schicken Sie uns eine Mail.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage an BMS. Es ist etwas inkonsistent, wie Sie die Daten aufgearbeitet haben. Ich hätte ganz gerne gewusst, warum Sie nicht für beide Fragestellungen die Patientenpopulationen aus den Studien tatsächlich entsprechend sortiert und ausgewertet haben. Was hat aus Ihrer Sicht dagegen gesprochen, der Anregung des IQWiG zu folgen, für die Fragestellung 2 eine Metaanalyse durchzuführen, nachdem man die Daten sortiert hätte? Da bin ich ein bisschen neugierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Was sagt BMS dazu?

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich übernehme die Frage sehr gerne. Es ist so, dass sowohl Nivolumab und Cabozantinib als auch Pembrolizumab und Axitinib für alle drei Risikoprofile zugelassen sind. Wir hatten für Pembrolizumab und Axitinib nur für die Gesamtpopulation die Daten zu Baseline. Das heißt, wir konnten nur für die Gesamtpopulation überprüfen, ob die Patientenpopulationen passen. Deswegen haben wir diese Daten gemeinsam ausgewertet. Gegenüber Nivolumab und Ipilimumab haben wir die Daten gegenüber den intermediären und Poor-Risk-Patienten, gegenüber Avelumab und Axitinib auch gegenüber den Poor-Risk-Patienten. Deswegen haben wir das für die Teilpopulation ausgewertet. Pembrolizumab plus Axitinib ist für alle zugelassen und ist für alle die zVT. Es war unsere Strategie, zu sagen: Das ist die beste Evidenz, die wir haben. Wir können uns Patientenpopulationen anschauen, ob sie zusammenpassen, und haben die höchste Aussagesicherheit im indirekten Vergleich.

Zu der Metaanalyse müsste ich die Frage an das IQWiG stellen, wie sie sich das genau vorgestellt haben. Wenn wir eine Metaanalyse machen, haben wir immer noch das Problem, dass Avelumab und Axitinib nur für die Poor-Risk-Patienten die zVT ist. Das heißt, wir müssten verschiedene Risikoprofile zusammenfassen, und die 9ER-Studie würde in die Metaanalyse mehrfach eingehen. Das heißt, wir hätten da Verzerrungen und müssten mit Modellen justieren. Uns war nicht so ganz klar, was der Vorteil wäre, eine Metaanalyse zu machen. Vielleicht kann uns das IQWiG hier ein bisschen weiterhelfen. Deswegen haben wir auch nichts nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte das IQWiG dazu Stellung nehmen? Sie müssen es nicht. – Frau Nink.

Frau Nink: Man kann es jetzt sicherlich nicht im Detail diskutieren. Vielleicht ein, zwei kurze Anmerkungen dazu. Unsere Vorstellung an dieser Stelle war, dass man das gemäß den Fragestellungen aufteilt; so haben wir es auch beschrieben. Wenn man das in dieser Situation tut, entsprechend einmal die Daten für die Patientinnen und Patienten mit dem günstigen Risikoprofil und auf der anderen Seite die mit dem intermediären oder ungünstigen Profil, dann kann man das metaanalytisch betrachten. Da gehen auch keine Daten doppelt ein. Diesen Aspekt aus der Stellungnahme haben wir nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Replik, Frau Kupas, dann sind wir endgültig in einem Fachdiskurs. Machen Sie mir die Nutzenbewertung nicht kaputt. Ich bin glücklich gewesen, dass in beiden Dossiers so einigermaßen das Gleiche herauskam. – Wir führen die Diskussion jetzt trotzdem weiter. Frau Kupas, bitte schön.

Frau Dr. Kupas (BMS): Danke, Herr Hecken. – Genau da hingen auch wir gedanklich. Wenn wir das aufsplitten in Intermediate und Poor Risk: Für die eine zVT haben wir nur die Poor-Risk-Patienten. Das ist eine andere Gruppe als Intermediate und Poor Risk zusammen. Deswegen konnten wir die sowieso nicht hinzufügen. In den beiden anderen Vergleichen gegen-

über Pembrolizumab und Axitinib und auch gegenüber Nivolumab und Ipilimumab geht beides Mal die gleiche Studie ein. Das heißt, wenn ich da eine Metaanalyse mache, habe ich diese Studie in beiden Vergleichen drin oder in der Metaanalyse zweimal drin. Da hing ich gedanklich und habe den Mehrwert nicht gefunden. Deswegen haben wir es in der Stellungnahme nicht eingereicht. – Vielleicht können wir das irgendwann offline diskutieren; das fände ich ganz interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte nur deutlich unterstützen, dass das Verfahren für uns ein bisschen anstrengend ist. Sie haben es gerade angedeutet. Es ist schon schwierig für uns. In allen Leitlinien müssen wir beide Kombinationen gemeinsam betrachten. Das können wir gar nicht auseinanderdividieren. Insofern ist es für uns gut, dass wir mehr als eine Kombination haben; dann können wir komplett austauschen. Aber dieses Verfahren ist schon sehr arbeitslastig, ohne dass der Mehrgewinn so ganz deutlich erkennbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn man die Methodik auf die Spitze treibt, könnte es im Worst-Case-Szenario so etwas geben. Ich sage das deshalb, weil ich mir Gedanken über die Zukunft mache. Das kann ja irgendwann einmal passieren. Aber das wäre keinem mehr zu erklären. Ich habe überlegt, ob ich, wenn es Differenzen aufgrund der unterschiedlichen Dossiers gäbe, lose oder ob es eine Günstigkeitstheorie gibt, dass man sagt: Man wählt die günstigste Nutzenbewertung. – Es ist in der Tat so.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber der Arzt an sich hat eine Lösung dafür. Er nimmt einfach den Druck heraus. Wenn es in der Versorgung wirklich unterschiedliche Bewertungen gäbe, kann ich sicher sein, dass das nicht mehr verschrieben oder vertrieben wird. Das wäre als Drohung ganz hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, Sie hatten mit Ihrer Frage Anlass zu dieser etwas am Thema vorbei gehenden, aber Grundsätzlichkeiten berührenden Diskussion gegeben. Ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wenn BMS und das IQWiG die genauen Probleme intern klären und wir das irgendwann erfahren, ist es auch gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Pitura: Ich komme zurück zu der separaten Darstellung, die im Rahmen der Stellungnahme nicht vorgenommen wurde. Sie sagten gerade, dass für die Gesamtpopulation nur Daten zur Baseline vorlagen. Könnten Sie genauer erläutern, warum es nicht möglich war, das aufzusplitten? Denn im anderen Dossier von Cabozantinib ist die Aufspaltung vorgenommen worden. Vielleicht können Sie ein bisschen genauer erläutern, warum das nicht möglich war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Sehr gerne. – Natürlich lagen die Daten zum Gesamtüberleben und zu den anderen Endpunkten für die Teilpopulationen vor. Aber es lagen keine Daten für die Patientencharakteristika vor, sodass wir uns nicht anschauen konnten, ob auch in den Teilpopulationen die Patientencharakteristika so weit balanciert und so weit ähnlich sind, dass man einen indirekten Vergleich hätte rechnen können. Deswegen haben wir in unserem Dossier den indirekten Vergleich für die gesamte Population über alle Risikoprofile hinweg gerechnet, mit Daten zu Pembrolizumab und Axitinib, das zVT für alle Risikoprofile ist und wir selber auch für alle Risikoprofile zugelassen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

(Frau Pitura: Okay, danke schön!)

Danke. – Weitere Fragen? – Keine. Möchten die pharmazeutischen Unternehmer getrennt kurz das zusammenfassen, was Sie eingangs schon gesagt haben? – Ich gebe Ihnen die Möglichkeit. Fangen wir mit Ipsen an.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr verehrte Damen und Herren! Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die recht kurze, aber intensive Diskussion bedanken. Ich bin überzeugt, dass wir den großen patientenrelevanten Mehrwert und den hohen Stellenwert von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms darlegen konnten. Wie eingangs erwähnt, zeigen sich in der Gesamtschau deutliche Vorteile gegenüber dem direkten Komparator Sunitinib und numerische, teils sogar statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zVT Pembrolizumab plus Axitinib. Wir sind daher überzeugt, dass die Kombinationstherapie Cabozantinib und Nivolumab einen deutlichen Mehrwert im Sinne eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Patienten in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann kommt BMS.

Frau Friedrich (BMS): Vielen Dank. – Ich glaube, aus unserer Sicht können wir es so zusammenfassen, dass wir seitens BMS in unserem Dossier alle verfügbare Evidenz, das heißt sowohl im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib wie auch im indirekten Vergleich über alle zVT-Optionen in den jeweiligen Teilpopulationen, für die die Komparatoren die zVT sind, dargelegt haben, somit vollumfänglich alle Evidenz auf den Tisch gelegt haben. Auf Basis dieser liegt aus unserer Sicht ein geeigneter Datensatz vor, um den Zusatznutzen von der Kombination aus Nivolumab und Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerten. Auch wir sehen, wie wir jetzt schon mehrmals betont haben, erhebliche Vorteile gegenüber dem Studienkomparator Sunitinib und im indirekten Vergleich gegenüber den anderen Kombinationstherapien einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich, danke schön, Herr Eitel, danke an die Kliniker, Herrn Bergmann, Herrn Wörmann, Herrn Grimm. Es ist keine Missachtung der Kombination, wenn wir nicht eine Stunde lang Fragen gestellt haben. Ganz klar gibt es gegenüber Sunitinib einen deutlichen Vorteil. Was sich gegenüber den derzeit gebräuchlichen Kombinationstherapien am Ende ergibt, bleibt den weiteren Beratungen vorbehalten. Darüber haben wir eben mit den Klinikern gesprochen.

Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herr Wörmann hat zu Recht angemerkt, dass das wirklich eine blöde Situation ist. Ich verstehe das Wettbewerbsrecht, ich verstehe das Kartellrecht. Die müssen zweimal durch den Zulassungsprozess gehen. Aber mit Spiegeldossiers bei unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen umzugehen und jeden zu verpflichten, ohne Wissen, was der andere macht, das Dossier vorzulegen, das ist im Augenblick noch beherrschbar, aber es kann auch anders kommen, wo man unterschiedliche Dossiers hat. Darüber werden wir uns Gedanken machen müssen.

Ich bedanke mich jedenfalls bei Ihnen, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Wir sehen uns – Herr Grimm, Herr Bergmann und Herr Wörmann sowie die beiden pUs sind ständige Gäste hier im Haus – wahrscheinlich in zwei, spätestens in vier Wochen wieder.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:11 Uhr