

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Lenvatinib (D-749) + Pembrolizumab (D-763)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 23. Mai 2022

von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig
Herr Dr. Lendemans
Herr Eheberg
Herr Dr. Schwenke

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

Frau Dr. Wendel-Schrief
Frau Dr. Sahakyan
Herr Wiefarn
Frau Dr. Schiefer

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Grünwald
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Sommer
Herr Dr. Buhck

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Beinhauer
Frau Dr. Caruso

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

Herr Bluhmki
Frau Popfinger

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

Frau Dr. Bosold
Frau Schmitter

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

Herr Bussilliat

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Lenvatinib und Pembrolizumab in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, Erstlinientherapie. Wir haben es mit zwei Verfahren zu tun, dem Verfahren D-749 und dem Verfahren D-763, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 5. April 2022, zu der Stellungnahmen abgegeben haben die beiden pharmazeutischen Unternehmer; das ist zum einen der von Pembrolizumab, nämlich MSD Sharp & Dohme, und der von Lenvatinib Eisai GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb und Roche Pharma AG in beiden Verfahren. Dann haben wir Stellungnahmen von Klinikern, nämlich von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Urologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Eisai müssten zugeschaltet sein Herr Mehlig, Herr Dr. Lendemans, Herr Eheberg und Herr Dr. Schwenke, für MSD Frau Dr. Wendel-Schrief, Frau Dr. Sahakyan, Herr Wiefarn und Frau Dr. Schiefer, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie müsste Herr Professor Dr. Grimm zugeschaltet sein, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Grünwald, für Roche Pharma Frau Dr. Sommer und Herr Dr. Buhck, Frau Beinhauer und Frau Dr. Caruso für Bayer, Herr Bluhmki und Frau Popfinger für Bristol, Frau Bosold und Frau Schmitter für Pfizer und Herr Bussilliat für den vfa. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Da wir es mit einem unechten Spiegeldossier zu tun haben, müssen beide pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit haben, einzuführen. Ich sage einmal, weil wir über Lenvatinib plus Pembrolizumab sprechen, so habe ich es jedenfalls aufgerufen, würde ich mit dem pharmazeutischen Unternehmer für Lenvatinib beginnen; das wäre Eisai. Sie haben als Erster das Wort, dann würden wir mit MSD Sharp & Dohme, fortfahren. Wer macht das für Eisai? – Ja, bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Schönen guten Morgen allerseits! Ich nehme sehr gerne die Gelegenheit wahr, eine kurze Einleitung geben zu dürfen. Ich möchte vorher kurz meine Kollegen vorstellen, wenn ich darf. – Herr Dr. Dirk Lendemans ist Manager Medical Affairs der Geschäftseinheit Onkologie bei Eisai und unter anderem für Lenvatinib in der Indikation Nierenzellkarzinom verantwortlich. Herr Dr. Carsten Schwenke ist wohl den meisten, wenn nicht sogar allen, bestens bekannt. Er berät uns bei unserem Nutzenbewertungsverfahren zu methodischen und biometrischen Fragestellungen. Herr Dirk Eheberg ist Director im HTA-Bereich bei IQVIA und war sehr intensiv an der Erstellung des Dossiers sowie der Stellungnahme beteiligt. Mein Name ist Hilmar Mehlig, ich bin Market-Access-Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren! Wie bekannt, geht es in dieser Anhörung um das Anwendungsgebiet für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Vor etwas mehr als einem Jahr haben wir in diesem Gremium die Nutzenbewertung zu Lenvatinib in Kombination mit Everolimus als Zweitlinientherapie anschließend an eine gegen VEGF gerichtete Behandlung ebenfalls im fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom Erwachsener besprochen. Ich möchte gern an einige der seinerzeit gemachten Anmerkungen zu den Veränderungen der Therapielandschaft in den letzten Jahren für unsere anschließende Diskussion zu Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie anknüpfen. Danach möchte ich kurz auf die Studienergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie, der sogenannten CLEAR-Studie oder Studie 307, der Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung, eingehen und schließlich die vorgelegten Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Ableitung des Zusatznutzens zusammenfassen.

Die letzten circa fünf Jahre haben fundamentale Veränderungen in der Behandlung des Nierenzellkarzinom mit sich gebracht. Eine bemerkenswerte Anzahl verschiedener zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten wurden untersucht, zugelassen und in Behandlungsalgorithmen integriert. Vornehmlich Tyrosinkinase-Inhibitoren, zu denen auch Lenvatinib zählt, und Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab sowie Kombinationstherapien verschiedener zielgerichteter Wirkstoffe, wie Lenvatinib mit Pembrolizumab, haben das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig erweitert und fraglos verbessert. Evidenzbasierte hochwirksame neue Erst- und Zweitlinientherapien bereichern die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und erlauben den Ärzten eine immer differenziertere Behandlung zum Nutzen der Patienten.

Einhergehend mit diesem Fortschritt wurden folgerichtig rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinie vorgenommen, um die Veränderung der Standardtherapie aufgrund der veränderten Evidenzlage in der Erst- und Zweitlinientherapie abzubilden. So begrüßenswert diese Veränderungen alle sind, sie bringen allerdings speziell bei Betrachtung der Anforderungen durch die Nutzenbewertung schwierige Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten mit sich. Dies lässt sich sehr gut mit Bezug auf das langjährige Standardpräparat im Anwendungsgebiet und eben deshalb für die CLEAR-Studie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als Komparator gewählte Sunitinib erläutern.

Ganz offensichtlich können Therapien, die zu Beginn einer mehrere Jahre dauernden klinischen Studie noch nicht zugelassen sind, nicht als Kontrolltherapie in RCTs berücksichtigt werden. Sie können aber sehr wohl zu Studienende bereits der neue Standard sein, gegen den vergleichende Daten im Rahmen der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit Verweis auf aktuelle S3-Leitlinien gefordert werden. Dieses Dilemma hat sich für uns ganz konkret für die hier zur Anhörung stehende Nutzenbewertung ergeben. In der CLEAR-Studie hat die Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab eine ganze Reihe positiver Ergebnisse im direkten Vergleich zu Sunitinib erbracht, unter anderem einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben, dem Overall Survival, mit einer signifikanten Hazard Ratio von 0,66.

Darüber hinaus zeigte sich für das progressionsfreie Überleben, das PFS, ein bisher nicht erreichter und auch in der absoluten Dauer von fast zwei Jahren sehr großer patientenrelevanter Effekt für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, der noch von keinem Wirkstoff und keiner Wirkstoffkombination im Anwendungsgebiet erzielt wurde. Ravaud schreibt dazu in seinem Editorial zur Volltextpublikation der CLEAR-Studie im „New England Journal of Medicine“, das unter dem Titel „A Step ahead in Metastatic Renal Cell Carcinoma“ erschien – ich zitiere –: “The combination of Lenvatinib plus Pembrolizumab has been associated with very long median progression-free survival (23.9 months) as compared with other combinations, for which 16.6 months has been among the longest.” Aber der G-BA hat sich bei seiner Festlegung der zVT nach den aktualisierten S3-Leitlinien gerichtet.

Als die Zusatznutzenbewertung für Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab vor ziemlich genau zwei Jahren mit der Zuerkennung eines Zusatznutzens vom G-BA beschlossen wurde, war Sunitinib noch für beide seinerzeit vom G-BA bestimmten Teilpopulationen gemäß IMDC-Risikoscore klarerweise zVT. Für das heute zur Anhörung stehende Nutzenbewertungsverfahren war Sunitinib nicht mehr zVT. Ein Weg zum Umgang mit dieser Situation sind adjustierte indirekte Vergleiche gemäß Bucher gegen die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Diesen Weg ist Eisai in der Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gegangen und hat über den Brückenkompator Sunitinib einen Vergleich gegen Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab hauptsächlich auf Basis des publizierten Nutzendossiers für diese

Kombination vorgelegt. Da in den aktuellen Leitlinien Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab sowie Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab unabhängig von der Prognose empfohlen werden, geht Eisai dabei davon aus, dass der indirekte Vergleich auf Basis der gesamten Studienpopulation für die Herleitung eines Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab geeignet ist.

Das IQWiG zieht aus für uns nicht nachvollziehbaren methodischen Erwägungen heraus den vorgelegten indirekten Vergleich nicht bei seiner Bewertung heran; das wird sicher gleich noch diskutiert werden. Darüber hinaus wird dem Endpunkt PFS keinerlei Beachtung geschenkt. Wir haben in unserer Stellungnahme eine tabellarische Übersicht aller zulassungsrelevanten Studien mit zielgerichteten Substanzen bzw. Substanzkombinationen zum Nierenzellkarzinom seit 2007 eingefügt, die belegt, dass der Großteil dieser Studien PFS als primären oder koprimären Endpunkt beinhaltete. Offensichtlich wird das PFS, das frühzeitige Krankheitskontrolle anzeigt, in der klinischen Forschung, der Zulassung und Patientenbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms als relevant akzeptiert. Aus Sicht von Eisai ist PFS als unmittelbar und direkt patientenrelevant in dieser Indikation zu betrachten.

Was lernen wir in der Gesamtschau aus dem indirekten Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab? Hinsichtlich des Endpunktes PFS ergibt sich ein signifikanter deutlicher Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab. Für die Endpunktkomplexe Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Dasselbe gilt für die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab grundsätzlich vergleichbar. Auf Basis klinischer Evidenz ergibt sich also für die Mortalität, die Verträglichkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein von der zVT verschiedener Nutzen, aber ein signifikanter Vorteil an progressionsfreiem Überleben.

In der Gesamtschau resultiert somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Ich darf ein kurzes Fazit ziehen: Evidenzbasierte, hochwirksame, neue Erst- und Zweitlinientherapien bereichern die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und erlauben den Ärztinnen und Ärzten eine immer differenziertere Behandlung zum Nutzen der Patienten. Einhergehend mit diesem Fortschritt wurden folgerichtig rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinie vorgenommen, die sich auch in der Festlegung des zVT des G-BA im Anwendungsgebiet niederschlugen. Um dieser Vorgabe entsprechen zu können, wurde ein hinreichend valider indirekter Vergleich vorgelegt, mit dem ein signifikanter Vorteil beim progressionsfreien Überleben belegt wurde. Wir bitten den G-BA, den indirekten Vergleich, wie von uns aktuell von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab vorgelegt, voll umfänglich in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mehlig, für diese Einführung aus Sicht von Eisai. – Jetzt MSD, ich vermute Frau Dr. Wendel-Schrief, Sie machen das, oder?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Genau. – Danke, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses, liebe Anwesende! Auch ich bedanke mich für die Möglichkeit, kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich aber in die Materie einsteige, möchte auch ich gern kurz meine Kollegen vorstellen. Herr Wiefarn, der an meiner Seite sitzt, ist maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich gewesen, meine Kollegin, Frau Sahakyan, im Bereich Market Access unter anderem verantwortlich für das Nierenkarzinom, und meine Kollegin Andrea Schiefer im Bereich Medizin, unter anderem verantwortlich für die Indikation des Nierenkarzinoms. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief, und ich leite bei MSD den Bereich Market Access.

Die zugrunde liegende Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen wurde in den Fachinformationen beider Wirkstoffe ergänzt. Deshalb haben wir jetzt die Situation, dass wir mit zwei Unternehmen, nämlich der Firma Eisai und uns als MSD, parallel durch die frühe Nutzenbewertung laufen und aus diesem Grund heute eine gemeinsame mündliche Anhörung haben.

Ich möchte darauf hinweisen, dass beide Firmen aus rechtlichen Gründen keine Absprachen treffen können. Demzufolge haben wir unsere Nutzendossiers separat und unabhängig erstellt und bitten insofern um Verständnis, dass wir nur Fragen zu unserem eigenen Dossier beantworten können. Außerdem werden Sie gleich merken, dass es einige Doppelungen beim Eingangsstatement gibt, da auch hier keine Absprache erfolgt ist.

Einige Worte zur Indikation: Die medikamentöse Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen metastasierenden Nierenzellkarzinoms hat sich, wie es der Kollege eben gesagt hat, in den letzten Jahren maßgeblich gewandelt. Es stehen nun unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung. Dies zeigt sich auch in den verschiedenen Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der MSD grundsätzlich folgt. Gleichzeitig sieht MSD Sunitinib neben der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie weiterhin als relevante Therapieoption an, da Sunitinib in den nationalen und internationalen Leitlinien über alle Risikogruppen hinweg als geeignete und bewährte Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen wird und somit nach wie vor einen relevanten therapeutischen Stellenwert in der klinischen Praxis besitzt.

Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 581 stellte Sunitinib die allgemein anerkannte Standardtherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar. Sunitinib wurde zudem seitens des G-BA in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Dementsprechend ist aus Sicht von MSD zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib der Vergleich gegenüber Sunitinib nicht außer Acht zu lassen.

Aufgrund der überzeugenden Daten der KEYNOTE 581 im direkten Vergleich zu Sunitinib wird in mehreren internationalen Leitlinien die Kombination Pembrolizumab und Lenvatinib bereits zur Erstlinienbehandlung von Patienten aller Risikogruppen empfohlen. In der KEYNOTE-581-Studie sehen wir eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten. In der Gesamtpopulation, also über alle Risikoprofile hinweg, sehen wir eine Hazard Ratio von 0,72. Das bedeutet, das Risiko, zu versterben, wird durch die Kombination von Pembrolizumab mit Lenvatinib im Vergleich zu Sunitinib um fast 30 Prozent reduziert. Diese hervorragenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zum progressionsfreien Überleben und zur Krankheitskontrolle werden durch die positiven Ergebnisse in der Symptomatik, im Gesundheitszustand und in der Lebensqualität weiter unterstützt.

Zusammenfassend sehen wir im direkten Vergleich gegenüber Sunitinib erhebliche Vorteile. In dem indirekten Vergleich mit Sunitinib als Brückenkomparator zeigt sich jeweils eine vergleichbare Verlängerung der Überlebensdauer, und zwar unabhängig vom Risikoprofil der Patienten. In der Gesamtschau ergibt sich daher aus unserer Sicht für beide Teilpopulationen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Kombination Pembrolizumab plus Lenvatinib der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms für Erwachsene. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, also Herrn Grimm, Herrn Grünwald und Herrn Wörmann. Sie haben in Ihren Stellungnahmen sehr deutlich dargestellt, dass Sie im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib eine recht hohe Einstufung der klinischen Bewertung des Nutzens der jetzt in Rede stehenden Kombination sehen. Wir müssen uns für die vorliegende Nutzenbewertung die Frage stellen, wie die jetzt zu beurteilende Kombi im Vergleich zu den anderen neuen

empfohlenen Kombinationstherapien, die Gegenstand der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, zu bewerten ist. Diesbezüglich haben wir keine direkt vergleichenden Studien; deshalb der indirekte Vergleich. Sehen Sie – und das ist die entscheidende Frage für uns – in der klinischen Praxis relevante Unterschiede der jetzt zur Bewertung anstehenden Kombination zu den weiteren neuen Kombinationstherapien jenseits der Bewertung gegenüber Sunitinib, die natürlich relevant ist? – Herr Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich kurz antworten, um es einzuordnen. Ganz grundsätzlich haben wir im Moment die erfreulich positive Situation, dass wir drei PD-L1-Inhibitoren aus der Checkpoint-Inhibitorfamilie haben; das ist positiv, und wir haben drei für die Erstlinientherapie in Kombination zugelassene TKIs. Ganz formal hätten wir damit neun Kombinationen, die man machen könnte, davon sind inzwischen hier vier zugelassen. Wir haben obendrein für die fortgeschrittenen, also höheren Risiko-Nierenzellkarzinome, die Kombination von zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Nivolumab plus Ipilimumab. Wir hatten in unserer frühen Einbeziehung im Rahmen der Beratung des G-BA deutlich darauf hingewiesen, dass Sunitinib für die Versorgung jetzt nicht mehr als zVT geeignet ist. Wir sehen alle historischen Argumente. Es sind auch von uns welche dabei, die an den Studien teilgenommen haben.

Da war Sunitinib korrekt, aber in dem, was wir heute in der Versorgung haben, entscheiden wir, welche Kombination für den Patienten in dieser Situation die beste ist, und da würden wir zum jetzigen Zeitpunkt, glaube ich, übereinstimmend sagen: Wir schreiben immer ein „Oder“ hinein, das heißt ein „Oder“ in den Entscheidungen für die Patienten, und das ist eigentlich ein Patienten-Oder; das ist kein wissenschaftliches Oder. Das wissenschaftliche wäre, dass wir keine vergleichenden Studien mit ausreichender Power haben, die direkt zeigen können, welches der Präparate in den verschiedenen Situationen überlegen wäre. Das heißt, wir richten uns im Wesentlichen danach, welche Nebenwirkungen wir dem Patienten zumuten oder nicht zumuten können. Das ist das, was ich als Patienten-Oder bezeichnen würde.

Das wäre meine Einführung dazu, und vielleicht noch, was mehrfach gesagt wurde: Es ist nicht so einfach für die Fachgesellschaften, in einer Dossiererarbeitung mit unterschiedlichen Zahlen und Datenschnitten arbeiten zu müssen. Ich verstehe das Argument natürlich, juristisch, dass Sie nicht miteinander in einer bestimmten Art und Weise kooperieren dürfen. Trotzdem: Der Eindruck nach außen ist für uns nicht der positivste, wenn Dossiers so präsentiert werden wie in diesem Verfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Das Letzte nehme ich einfach zur Kenntnis, weil wir es nicht beeinflussen können. – Wer möchte weitermachen, Herr Grimm, oder Herr Grünwald? – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann vielleicht noch kurz ergänzen. – Sie hatten speziell gefragt, wie unsere Wahrnehmung im Vergleich zu den anderen Kombinationen ist. Ich glaube, es steht außer Frage, dass die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab eine sehr effektive Kombination ist, und wie gerade zum Ende der Diskussion angeklungen ist, ist es so, dass häufig höhere Effektivität möglicherweise mit etwas mehr Toxizität einhergeht. Meine subjektive Wahrnehmung ist, dass die Kombination in Bezug auf Ansprechrate PFS möglicherweise gegenüber den älteren Kombinationen mit Axitinib einen Vorteil bietet, aber das ist, wie gesagt, mehr meine subjektive Wahrnehmung. Ob sich das am Ende im Gesamtüberleben auswirkt, ist schwer zu beantworten, weil vielleicht die Summe aus Effektivität versus Toxizität noch etwas mehr eingeht. Aber Viktor Grünwald hat selber an der Studie teilgenommen, er kann insofern vielleicht noch etwas mehr zu seiner Wahrnehmung der Effektivität und Toxizität sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Dann Herr Professor Grünwald.

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Vieles ist schon gesagt, und dem ist nicht viel hinzuzufügen. Meine Perspektive ist tatsächlich die: Ich glaube, das, was wir hören, ist, dass wir in einem Korridor liegen, wo wir mit den neuen Kombinationen einfach wirksamer sind als die Einzeltherapie, aber das ist gar nicht mehr so sehr die Frage, sondern zwischen den verschiedenen Kombinationen wie wählen wir da aus. Ich glaube, das große Plus von Lenvatinib plus Pembrolizumab ist die Effektivität. Ich würde bestätigen, dass ich von meinem Eindruck hier in der Klinik auch glaube, dass das mehr leistet, was die Wirksamkeit oder Tumorschrumpfung angeht.

Die große Frage, die noch offen ist, ist: Wo stehen wir in drei Jahren? Also übersetzt sich das in den Überlebensvorteil, der substanziell anders ist als bei anderen TKI-Kombinationen. Ich glaube, das kann man momentan nicht wirklich gut beantworten. Ich denke, mit diesen ganzen indirekten Vergleichen könnte man aber – Ich weiß nicht, ob die hier wirklich so zielführend sind. Ich als Kliniker schenke dem nicht allzu viel Bewertung, also, ich will das nicht allzu hoch einstufen, sondern ich will eigentlich die Langzeitdaten sehen und die nackten Zahlen zu verschiedenen Zeitpunkten, drei, vier, fünf Jahre, um ein besseres Gefühl dafür zu bekommen, wo man da steht. Aber unterm Strich ist das für mich eine gut machbare und sehr wirksame Therapie. Das, was gesagt wurde, wir selektionieren für den einzelnen Patienten anhand dieser Nutzen-Risiken und versuchen dann, die bestmögliche Therapie herauszusuchen, ist ein Luxus, und ich bin froh, dass wir hier in Deutschland die Möglichkeit haben, es so zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grünwald. – Frau Müller, Kassenzentrale Bundesvereinigung, hat eine Frage.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich würde gern kurz auf das zurückkommen, was eben von Frau Wendel-Schrief von MSD angeführt und von Herrn Wörmann kritisch kommentiert wurde, nämlich die Problematik, dass Sie als zwei pU separat formal rechtlich leicht unterschiedliche Daten eingereicht haben. Das betrifft auch das nächste Verfahren mit der gleichen Kombination. Könnten Sie noch einmal dazu ausführen, welche rechtlichen Gründe das sind – Sie haben gesagt, aus rechtlichen Gründen wären keine Absprachen erlaubt –, ob das kartellrechtliche Gründe sind und welcher Art, weil es nicht nur für die Fachgesellschaften, sondern auch für uns nicht ganz unproblematisch ist, wenn teils unterschiedliche Datenschnitte und unterschiedliche Auswertungen eingereicht werden.

Die zweite Frage dazu: Würde sich dieses Verbot einer Absprache auch darauf erstrecken, wenn man beispielsweise, ich sage mal, formal, was teilweise bei Dossiers gemacht wird, einen externen Dienstleister mit der Erstellung beauftragen würde und sich beide Firmen zufällig für denselben Dienstleister entscheiden würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die letzte Frage beantworte ich schon mal mit Ja. – Frau Wendel-Schrief, bitte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Es ist tatsächlich kartellrechtlich; und wir haben unsere Juristen befragt, ob es irgendeine Möglichkeit gibt, dass wir uns doch absprechen können. Also, es ist ganz klar: Wir können uns nicht direkt miteinander absprechen. Das Problem ist, dass der G-BA-Beschluss Grundlage für die Preisverhandlung ist. Wissenschaftlich könnte man das machen, aber das Problem kommt dadurch zustande, dass wir anschließend die Preisverhandlung haben, und deshalb dürfen wir uns auch im Vorfeld nicht miteinander absprechen, weil das die Basis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ein externer Dienstleister löst das Problem nicht, dass wir einen kartellrechtlichen Umgehungstatbestand haben. Da ist die Rechtsordnung sehr apodiktisch. Wir müssen damit leben; deshalb habe ich die Kritik von Herrn Wörmann nur zur Kenntnis genommen. Das war eine bewusste bloße Kenntnisnahme, weil wir das nicht beeinflussen können. – Okay. Dann habe ich als Nächstes Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe aus der Argumentation von Herrn Professor Grünwald mitgenommen, dass der Fokus auf die Langzeiteffektivität und Overall-Survival-Ansprechen gelegt

wurde. Jetzt habe ich aus der Stellungnahme der DGHO entnommen, dass man hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums ein sorgfältiges Monitoring für erforderlich ansehe. Ist das etwas Spezielles, was bei Pembrolizumab/Lenvatinib betont wurde, oder etwas, was auf die anderen Kombinationen mit Axitinib und Cabozantinib letzten Endes auch zutrifft, oder gibt es hier Nebenwirkungen, auf die ein besonderer Fokus gelegt wird?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann wieder anfangen und würde die Kollegen gern bitten, das zu ergänzen. – Nein, es gibt kein ganz besonderes Nebenwirkungsprofil, aber die Besonderheit ist hier, dass die Abbrechrate relativ hoch ist. Sowohl Herr Grimm als auch Herr Grünwald haben vorsichtig angedeutet, dass das Abbrechen einer Therapie auch Verlust der Wirksamkeit bedeutet. Das heißt, wir sind sehr daran interessiert, dass Patienten diese Therapie wirklich hinbekommen können. Wir haben es auch in unserer Stellungnahme relativ differenziert aufgelistet: Man muss deutlich zwischen Pembrolizumab- und Lenvatinib-Nebenwirkungen differenzieren, je nachdem, ob die Dosierung oder zum Beispiel die Verlängerung von Intervallen notwendig ist. Das ist was, was wir damit ausdrücken wollen. Das heißt, es müssen Leute machen, die diese Therapie inzwischen gut kennen, die beide Substanzen gut kennen, die zum Beispiel bei Lenvatinib eine sorgfältige Dosisreduktion so hinbekommen, dass weiter die Compliance und die Adhärenz des Patienten gewährleistet sind. Das wäre mein übergeordneter Gesichtspunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte weitermachen, Herr Grimm oder Herr Grünwald? – Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich denke, dem ist nicht viel hinzuzufügen. Jede dieser Kombinationstherapien bedarf eines sorgfältigen Monitorings. Das hängt unter anderem damit zusammen, dass wir teilweise überlappende Toxizitäten haben, also die Checkpoint-Inhibitoren machen teilweise Toxizitäten, die von den Symptomen her ähnlich sind wie das Lenvatinib; als Beispiel der Durchfall. Dann ist die Frage, wie das optimal gemanagt werden muss. Unser Kommentar diesbezüglich ist eher so zu verstehen, als dass das eine komplexere Therapie als die anderen Kombinationstherapien ist und das nicht in die Hausarztpraxis gehört, um das überspitzt zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Herr Professor Grünwald, okay so?

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Ja, genau. – Ich denke auch, der Punkt ist, das, was wir jetzt erleben, ist eine Therapieintensivierung, und die bedarf einer entsprechenden Überwachung. Je toxischer die Therapien werden, je höher der Nutzen einer möglichen Therapie ist, ich glaube, desto mehr müssen wir dann auch eine adäquate Überwachung sicherstellen. Das ist vielleicht noch nicht das Ende der Fahnenstange. Vielleicht gibt es noch andere Dreifachkombinationen, die hier punkten können. Ich denke, das ist der Hintergrund gewesen, weil die reine Grad-3/4-Rate in dieser Kombination höher ausfällt als in anderen, aber das gilt eigentlich für alle Kombinationstherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grünwald. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi vom IQWiG. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Guten Morgen an alle! Ich möchte das aufgreifen, was Frau Müller eben gefragt hat. Absprachen sind nicht möglich, das haben wir jetzt, glaube ich, alle gelernt. Es ist aber so, dass es mittlerweile eine oder sogar zwei Dossierbewertungen gibt, in denen steht, welche Daten eigentlich notwendig wären, um die Bewertung vollumfänglich machen zu können, auch für den indirekten Vergleich. Ich glaube, wir haben in der Dossierbewertung geschrieben, dass die Beurteilung der Ähnlichkeit hier einen sehr großen Stellenwert hat, weil wir im indirekten Vergleich jeweils eine Studie auf jeder Seite haben. Das heißt, wir können die anderen beiden zentralen Annahmen des indirekten Vergleichs nicht beurteilen,

nämlich die Konsistenz und die Homogenität. Deshalb müssen wir uns auf die Ähnlichkeit fokussieren.

Wir haben geschrieben, dass man, wenn man Teilpopulationen betrachtet, schauen muss, ob die Teilpopulationen zwischen den Studien ähnlich sind. Dazu bedarf es der Patientencharakteristika und nicht nur dessen, sondern auch Angaben zu Folgetherapien sind wichtig, auch Angaben zu den Nachbeobachtungsdauern für die einzelnen Endpunkte und auch übergreifend. Jetzt hat ein Hersteller, nämlich Eisai, das teilweise nachgeliefert, da fehlen immer noch die Angaben zu den Folgetherapien und zu den Nachbeobachtungsdauern, aber immerhin sind die Patientencharakteristika schon mal da. MSD hat nichts nachgeliefert. Das ist mir noch unklar, weil die Informationen, was fehlt und was man bräuchte, in der Dossierbewertung beschrieben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – MSD? Wieso haben Sie nichts nachgereicht? – Herr Wiefarn.

Herr Wiefarn (MSD): Es ist so: Aufgrund der vertraglichen Konstellation in der KEYNOTE-426-Studie haben wir nicht die Möglichkeit, dass wir diese Daten für die vorliegende Nutzenbewertung verwenden können. Aber ich denke, das Risikoprofil selber war Stratifizierungsfaktor in der Studie. Von daher sollte eigentlich keine Strukturungleichheit im Risikoprofil vorhanden sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wiefarn. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Man sieht schon, dass sich zum Beispiel die Anzahl der metastasierten Organe zwischen den Studien unterscheidet. Das kann, wenn man sich das auf Teilpopulations-ebene anschaut, noch einmal deutlich unterschiedlicher sein. Also, von daher, nur weil es ein Stratifizierungsmerkmal ist, ist das meines Erachtens erst einmal kein hinreichendes Argument dafür, dass man sich die Ähnlichkeit nicht in den Teilpopulationen anschauen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist eine Replik gewünscht? – Herr Wiefarn noch mal, oder nehmen Sie das so zur Kenntnis? Er nimmt es zur Kenntnis. – Ach so, er hat sich noch einmal gemeldet. Bitte schön, Herr Wiefarn.

Herr Wiefarn (MSD): Ich denke, wenn es ein Stratifizierungsmerkmal ist, ist es zumindest schon mal mit einer hohen Wahrscheinlichkeit gegeben, dass es zu einer Strukturgleichheit kommt, weil die Randomisierung letztendlich für jedes Strata durchgeführt wird. Gleichzeitig zeigt sich, dass die Gruppengrößen der Risikoprofile zwischen den Studien vergleichbar waren. Deshalb ist mit einer großen Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass es hier keine Strukturungleichheiten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Kommentierungen, Fragen, Anregungen? – Was ist los heute Morgen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht ganz kurz zu dem, was Sie gerade gesagt haben: Die Strukturgleichheit kann sich natürlich nur auf zwei Gruppen innerhalb einer Studie beziehen, nicht auf zwei Studien. Hier geht es um die Betrachtung der Ähnlichkeit. Also, unterscheiden sich die beiden Studien hinsichtlich relevanter Effektmodifikatoren? Da hilft es nicht, sich nur anzuschauen, ob die Studien in sich strukturgleich sind, sondern ob sie übergreifend ähnlich sind. Das ist der Punkt, den wir betrachten müssen. Da hilft die Strukturgleichheit erst einmal nicht. Das, würde ich sagen, ist eine notwendige Bedingung, um nachher die Ähnlichkeit prüfen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Eisai): Nachdem es uns auch betrifft, würde ich dazu gerne etwas erwidern. Der Punkt ist: Für die CLEAR-Studie haben wir diese Aufteilung gemacht und uns das einmal angeschaut. Das bestätigt im Prinzip die Situation, dass wir eine genügend große Studie haben. Wenn man die beiden Teilpopulationen aufteilt, sieht man, dass sich alle nicht abhängigen, alle unabhängigen Faktoren gleichermaßen verteilen. Die beiden Studien sind vom Design her

sehr ähnlich. Sie sind mit demselben wissenschaftlichen Hintergrund konzipiert worden, sprich: dieselben Erkenntnisstände sind eingeflossen, sodass wir davon ausgehen können, dass wir quasi eine gleiche oder vergleichbare Grundgesamtheit in den beiden Studien haben, die sich aufgrund der Größe relativ gut auf die beiden Teilpopulationen verteilt. Das können wir natürlich nur für eine Studie nachweisen. Für die CLEAR-Studie haben wir das nachgewiesen, und da sieht das sehr gut aus; weshalb wir davon ausgehen, dass hier der Vergleich über die beiden Populationen hinweg der Gesamtpopulation hinreichend valide ist, um einen sinnvollen indirekten Vergleich zu liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eheberg. – Herr Vervölgyi dazu.

Herr Dr. Vervölgyi: Das kann man so sehen. Ich glaube, dass wir diese Daten brauchen, dass es sie in der Form auch gibt und es wahrscheinlich zumindest für einen der beiden pU ein Leichtes gewesen wäre, diese vorzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Tja, Madames et Messieurs, keiner? – Freuen Sie sich alle schon auf das Endometriumkarzinom nachher, oder? – Frau Wendel-Schrief, geben Sie alles. Wir haben noch 20 Minuten, solange möchte ich mir Ihre Schlussworte nicht anhören. Aber wir müssen noch irgendetwas machen.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Also, Herr Hecken! – Kollege Wiefarn hat eben kurz darauf hingewiesen, dass es da auch wieder juristische Probleme gibt. Pembrolizumab, Axitinib ist eine Kombinationsstudie, bei der wir auch nicht Herr über alle Daten sind, sondern da gibt es einen weiteren Kombinationspartner, der es nicht gestattet hat, dass wir diese Daten verwenden. Das ist der juristische Hintergrund, warum wir das nicht bringen konnten, auch wenn es im ersten Moment so aussieht, Herr Vervölgyi, als ob wir da leicht herankommen. Leider ist das nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, die Juristen behindern die Fortschritte in der Medizin oder die angemessene Wertung. Damit ziehe ich mich aus dem weiteren Verlauf des heutigen Tages zurück und schaue. Aber Herr Zahn ist auch Jurist, also insofern hilft uns das nicht weiter. – Gibt es weitere Fragen? – Keine.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht müsste MSD das Wort „Baldrian“ aus der Unterschrift entfernen, weil alle so ruhiggestellt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich habe es eben auch gesehen. Aber wahrscheinlich ist es so, wie es von Herrn Professor Grünwald gesagt wurde: Im Moment ist ein indirekter Vergleich nice, hübsch, aber entscheidend ist, wie die Daten in zwei, drei Jahren aussehen, wenn man tatsächlich die OS-Daten sieht. So hatte ich Sie verstanden, Herr Professor Grünwald. Vor diesem Hintergrund erklärt sich möglicherweise die, sage ich einmal, Zurückhaltung. Dann wollen wir das nicht ungebührlich verlängern. Wir sehen uns gleich noch einmal. Dann würde ich den beiden pU die Möglichkeit geben, das zusammenzufassen, was diskutiert worden ist, wobei das nicht allzu viel war. Die rechtlichen Dinge liegen auf dem Tisch, und die Limitationen sind klar geworden. – Herr Mehlig, bitte, und dann Frau Wendel-Schrief.

Herr Mehlig (Eisai): Vielen Dank. – Das kann ich in der Tat ganz kurzhalten. Wir von Eisai bedanken uns für die interessierte und sachliche Diskussion. Wir bitten den G-BA trotzdem, Limitationen nicht nur rechtlicher Art, den aus unserer Sicht aber dennoch hinreichend validen indirekten Vergleich vollumfänglich bei seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen. Ich bitte in diesem Zusammenhang und in diesem Anwendungsgebiet auch darum, die Ergebnisse zum Endpunkt PFS zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ich glaube, ich kann es auch relativ kurzhalten. – Ich würde trotzdem gerne noch einmal auf diesen zweckmäßigen Vergleichstherapiewechsel eingehen wollen, weil diese Problematik immer mal wieder auftaucht. Wir machen eine Studie, nachdem wir uns vom G-BA haben beraten lassen, welche zweckmäßige Vergleichstherapie wir

nehmen sollen. Dann macht man die Studie, die natürlich eine ganze Zeitlang dauert, und dann ist diese Evidenz, die man generiert hat, auf einmal in der Nutzenbewertung nichts mehr wert. Sie können sich vorstellen, was das für einen Impact auch auf unsere Konzernzentralen hat, wenn wir vorher darauf dringen, dass die Studie bitte so angelegt wird, damit wir sie hinterher hier in der Nutzenbewertung verwenden können, und dann geht man zurück und sagt: Also, die Studie war jetzt nett, aber letztendlich hat sie nichts geholfen. Insofern würde ich darum bitten, wenn Sie Wechsel im zweckmäßigen Vergleichstherapiekorb vornehmen, dass man, zumindest, wenn eine Beratung stattgefunden hat, diese zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Übergangszeit drin lässt. Ansonsten kann ich mich den Worten von Herrn Mehlig anschließen. Vielleicht sollte man doch noch einmal darüber nachdenken, ob PFS nicht ein patientenrelevanter Endpunkt ist. – Ich bedanke mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wendel-Schrief. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir sehen uns in leicht geänderter, aber im Wesentlichen gleicher Zusammensetzung um 11 Uhr wieder. Dann geht's weiter mit dem Endometriumkarzinom. Herzlichen Dank an die, die uns jetzt verlassen, für den Rest bis gleich. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr