

Mündliche Anhörung

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

hier: Enfortumab Vedotin (D-790)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Oktober 2022
von 11:13 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma Europe B.V.:**

Herr Giersdorf

Herr Dr. Sippel

Herr Prof. Dr. Ruof

Frau Utzinger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU):**

Herr Prof Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr PD Dr. Held

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind jetzt bei Enfortumab Vedotin im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1- Inhibitor, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. August 2022, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer, hier Astellas Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Urologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pU müssten anwesend sein Herr Giersdorf, Herr Dr. Sippel, Herr Professor Ruof und Frau Utzinger, Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Grimm, Herr Professor Dr. Mühlbauer, Herr Privatdozent Dr. Held und Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, Stellung zu nehmen und zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Dossier einfühend auszuführen. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU?

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen offene Fragen zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin im Rahmen des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms diskutieren können. Bevor wir zum eigentlichen Thema kommen, würde ich gern die Gelegenheit nutzen, unser Anhörungsteam vorzustellen. Mit mir sind heute anwesend Frau Elisabeth Utzinger aus der Abteilung Value und HTA, die maßgeblich für das Dossier verantwortlich ist, Herr Dr. Martin Sippel für medizinische Fragestellungen sowie Herr Professor Jörg Ruof, der uns als externer Berater bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Ole Giersdorf, ich bin Leiter der Abteilung Value und HTA bei Astellas.

Heute möchten wir mit Ihnen über die Bedeutung von Enfortumab Vedotin für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem und fortgeschrittenem Urothelkarzinom diskutieren, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben.

Wir freuen uns sehr, dass das IQWiG die vorliegende Evidenz gewürdigt und den Wert von Enfortumab Vedotin mit seiner Empfehlung für einen Zusatznutzen anerkannt hat. Dennoch besteht Klärungsbedarf bei zwei zentralen Fragen, die aus unserer Sicht wichtig für die heutige Diskussion sein werden. Erstens. Was ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses spezielle Patientenkollektiv? Zweitens. Besteht für Enfortumab Vedotin ein Zusatznutzen auch bezüglich des Gesamtüberlebens?

Zur ersten Frage, der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Hierzu möchte ich zunächst auf die Patientengruppe eingehen, mit der wir es zu tun haben. Wir sprechen von Patienten mit fortgeschrittener und metastasierter Tumorerkrankung, die unter vorheriger Chemotherapie und Behandlung mit einem PD-1- bzw. PD-L1- Inhibitor eine Krankheitsprogression erlitten haben. Für dieses nahezu austherapierte Patientenkollektiv sind in Leitlinien teilweise Therapieoptionen aufgeführt, es existieren aber weder spezifisch für das Anwendungsgebiet zugelassene Therapien noch ein auf der Basis prospektiver Evidenz begründeter Therapiestandard. Es existieren auch keine evidenzbasierten Kriterien, welche Patienten in diesem Stadium noch eine aktive Therapie erhalten sollten. Vielmehr muss individuell abgewogen werden, welche der limitierten infrage kommenden Optionen für den Patienten

geeignet sind. In den Leitlinien sind unter anderem Vinflunin, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Taxane und Best Supportive Care genannt. Die Therapieentscheidung erfolgt dabei durch die Maßgabe des Arztes unter Auswahl aller genannten Optionen.

Wir sehen daher weder eine einschränkende zVT auf Vinflunin oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin noch eine Unterteilung der Patientengruppen nach der Eignung für eine Chemotherapie als evidenzbasiert und sachgerecht an. Unserer Ansicht nach stellt die Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der verschiedenen Therapieoptionen und Best Supportive Care die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Patientenkollektiv dar.

Zur zweiten Frage, ob Enfortumab Vedotin einen Überlebensvorteil bringt: Aus unserer Sicht ist diese Frage klar mit Ja zu beantworten. In der prospektiven pivotalen Studie EV-301 konnte unter Enfortumab Vedotin in diesem Anwendungsgebiet erstmals ein medianes Gesamtüberleben von über einem Jahr erreicht werden. Unter Enfortumab Vedotin zeigten sich gegenüber einer Chemotherapie ein beträchtlicher Überlebensvorteil von nahezu vier Monaten sowie eine deutliche Reduktion des Sterberisikos um 30 Prozent.

Um auch der zuletzt vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie von ausschließlich Vinflunin oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin Rechnung zu tragen, haben wir die entsprechende Vinflunin-Teilpopulation der Studie EV-301 ebenfalls ausgewertet und sehen auch hier den Überlebensvorteil klar bestätigt. Da die Studie für diese Teilpopulation nicht gepowert war, haben wir die vom IQWiG explizit für eine solche Fallkonstellation vorgesehene Methodik der Anhebungsregel für die Signifikanztestung angewendet. Im Gegensatz zum IQWiG sind wir der Ansicht, dass sowohl alle klinisch-inhaltlichen als auch statistischen Voraussetzungen für diese Methode in Bezug auf die Mortalitätsdaten erfüllt sind.

Daher ergibt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen im Gesamtüberleben für Enfortumab Vedotin, sowohl gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als auch gegenüber Vinflunin allein. Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass zusätzlich zum Gesamtüberleben deutliche Vorteile bei der Symptomkontrolle und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestehen, die auch das IQWiG in seiner Betrachtung festgestellt hat. Gegenüber Vinflunin liegt weiterhin ein Sicherheitsvorteil bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor.

In der Gesamtschau sind wir davon überzeugt, dass wir mit Enfortumab Vedotin über den neuen und ersten Therapiestandard in diesem nahezu austherapierten Patientenkollektiv sprechen. Dies hat sich bereits in ersten Leitlinienempfehlungen niedergeschlagen. Unserer Ansicht nach besteht für alle Patienten im Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationstherapien und Best Supportive Care. – Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen nun gern für Ihre Fragen zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Giersdorf, für diese Einführung. Meine erste Frage knüpft an das an, was gerade von ihnen adressiert wurde. Wir haben in den Stellungnahmen gesehen, dass darauf hingewiesen wurde, dass neben Vinflunin und Cis und Gemcitabin auch Taxane im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen werden, obgleich sie keine Zulassung haben. Aber das kennen wir aus verschiedenen anderen Bereichen auch. Deshalb meine Frage an Herrn Grimm und Herrn Wörmann: Können Sie uns ein Gefühl dafür geben, welchen Stellenwert die Taxane in der Versorgungsrealität haben? Spielen sie noch eine Rolle und wenn ja, welche?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann mich vielleicht dazu äußern. – Weil wir in Europa mit dem Vinflunin ein zugelassenes Präparat haben, spielen die Taxane sicherlich eine untergeordnete Rolle. Wenn man es aber global betrachtet, ist es in den USA offensichtlich

so: Dort haben die Zulassungsdaten für das Vinflunin nicht gereicht. Dort sind offensichtlich eher die Taxane, insbesondere das Paclitaxel, der Standard, aber auch Docetaxel. Wir haben an Studien teilgenommen, in denen das Docetaxel am Beispiel Ramucirumab – – Das ist ein Antikörper gewesen, der mit Docetaxel gegen Docetaxel allein getestet wurde. Die Studie lief auch in Europa, unter anderem in Deutschland. Es war überhaupt kein Problem, dass das in diesem Fall Standardarm in der entsprechenden Konstellation war. Wie weit das in der Praxis in Deutschland angewendet wird, kann ich schwer sagen. Aber international sind die Taxane genauso akzeptiert wie das Vinflunin.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur ergänzen. Der Punkt, warum wir das gemacht haben, ist: Wir haben ein deutlich älteres Patientenkollektiv, relativ hohes mittleres Alter, mit Gemcitabin mit Cisplatin vorbehandelt, auch mit Platin vorbehandelte Patienten. Das heißt, man schaut, was wirksam ist. Da ist Vinflunin attraktiv, weil es eine randomisierte Studie gibt, die das gezeigt hat. Aber es gibt auch eine Reihe von Patienten, die komorbide sind. Deshalb ist es für uns relevant, dieses Spektrum der Möglichkeiten zu haben. Die Taxane gehören hier hinein. Deshalb haben wir das so deutlich formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Dann können wir das einordnen. – Jetzt hat sich Herr Professor Mühlbauer von der AkdÄ gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Morgen in die Runde! Ich denke und hoffe, dass wir heute ein eher kurzes Verfahren haben werden. Dass hier ein kleiner Schritt im Sinne einer Vergrößerung des Armamentariums bei diesen Patienten zur Verfügung steht, darin sind wir uns, glaube ich, alle einig. Es geht letztendlich um Ausmaß und Belegstärke des Zusatznutzens. Wir weisen erneut darauf hin, wie es das IQWiG schon konstatiert hat, man muss – sagen wir – statistische Fingerübungen betreiben, um den Overall-Survival-Vorteil statistisch signifikant zu bekommen. Wenn man ihn mathematisch korrekt berechnet, ist er es nicht. Es ist eine Erweiterung des Armamentariums, aber die Nutzen-Risiko-Profil-Betrachtung, sprich: was die Patienten davon und letztendlich auch an Nebenwirkungen zu tragen haben, findet die AkdÄ keineswegs so positiv, wie das vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt wird. Wir haben eine erhebliche Rate an neurologischen Nebenwirkungen. Wir haben einen typischen Schleimhautschaden, wie wir das von Zytostatika kennen und was nicht so richtig verwundert; denn das Wirkprinzip ist ein intrazellulär wirksames Zytostatikum.

Aber die AkdÄ sagt letztendlich aus unserer Betrachtung der Methodik und der methodischen Einschränkungen: Wenn wir es auf das Vincristin/Vinflunin – das ist fast dasselbe – beschränken, haben wir 73 gegen 78 Patienten in dem Kollektiv. Wir haben also erhebliche Unsicherheiten. Wir haben ein offenes Studiendesign und damit ein weiteres Verzerrungspotenzial. Dementsprechend sagen wir, wir sehen einen Fortschritt, aber wir halten es allenfalls für einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Ich würde gern an Kollegen Held übergeben, wenn Sie erlauben, Professor Hecken, dass er vielleicht noch die klinische Betrachtung insbesondere des Nebenwirkungswesens, sprich: des zytostatischen Nebenwirkungswesens, übernimmt. – Das wäre zunächst der Kommentar von der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Herr Dr. Held.

Herr PD. Dr. Held (AkdÄ): Guten Tag in die Runde auch von mir! Das Nebenwirkungsprofil von Enfortumab Vedotin ist nicht unerheblich, insbesondere wenn man sich die Augenproblematik, die Diarrhöen und die Hautveränderungen anschaut, sodass man sich bei den Patienten sehr darum kümmern muss, sie ständig und kontinuierlich zu sehen, zumal das sehr komorbide Patienten sind, sehr viel hinter sich haben und nicht gerade die jüngsten aller Patienten sind. Ich sehe das genauso wie Herr Mühlbauer. Ich bin froh, dass es das Medikament gibt, weil wir eine Therapieoption mehr haben. Aber ob der Zusatznutzen, insbesondere mit dem Overall Survival so beträchtlich ist? Man kann einen Trend erkennen,

aber es liegt wahrscheinlich an den geringen Zahlen, dass es die statistische Signifikanz nicht erreicht, wenn man die Teilpopulation betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Held. – Jetzt haben Sie hinreichend Reaktionen beim pU provoziert, und Herr Grimm hat sich gemeldet. Ich würde als erstem Herrn Professor Grimm das Wort geben, danach Herrn Giersdorf und Herrn Sippel vom pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich möchte etwas zur Patientenpopulation sagen. Ich glaube, es ist nicht ganz so, wie das eben gesagt wurde. Patienten, die beim Urothelkarzinom in eine dritte Linie kommen – das ist eine Positivselektion. Das ist deshalb eine Positivselektion, weil es ein sehr aggressiver Tumor ist. Wenn die Patienten nach zwei Linien progredient werden, versterben viele sehr schnell, und die wenigsten schaffen es wie in dieser Studie in die dritte Linie. Es ist, glaube ich, sehr gut, wenn man sich die Ansprechraten im Vergleich zum Vinflunin anschaut, dass wir hier eine effektive Substanz für die Patienten haben, die es tatsächlich tolerieren können. Natürlich ist das eine sehr nebenwirkungsreiche Chemotherapie, die im Handling nicht unproblematisch ist – daran gibt es keinen Zweifel –, aber es ist auch eine sehr effektive Therapie für die Patienten, die es in eine dritte Linie schaffen. Ich glaube, das sollte man im Hinterkopf behalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Giersdorf und Herr Sippel.

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Ich würde wegen der Diskussion um die Sicherheit gern zuerst an Herrn Sippel übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das. Herr Sippel, bitte. – Herr Sippel, wir hören Sie nicht. Sie müssen Ihr Mikro entstummen. – Es funktioniert immer noch nicht.

Herr Dr. Sippel (Astellas Pharma): Geht es jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Nein, jetzt geht es wieder nicht. Versuchen Sie einmal, Ihr Mikrofon hochzuhalten. – Nein, das hilft auch nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Unerwünschte Ereignisse, Grad 3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde ich auch sagen. Das hatten wir eben schon, Herr Wörmann. Da haben wir auch schon gekämpft. Er geht woanders hin. Das Spiel hatten wir eben auch schon.

Herr Dr. Sippel (Astellas Pharma): Bitte entschuldigen Sie. Ich hoffe, Sie verstehen mich jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Alles toll.

Herr Dr. Sippel (Astellas Pharma): Ich bin am Rechner von Herrn Ruof. – Kurz zum Thema Nebenwirkungen, speziell zu den Augenerkrankungen, die Sie vorhin angesprochen haben, Herr Held: Die Augenerkrankungen an sich sind bei Enfortumab Vedotin eine sogenannte Nebenwirkung von besonderem Interesse. Wir sehen hier die Nachteile aber nur bei den nicht schweren unerwünschten Ereignissen in der Gesamtrate. Ich glaube, es ist wichtig, zu betonen, dass wir gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes, also in der Gesamtpopulation, bei den schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen keinen Nachteil sehen, und das bei einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben, und dass wir, wenn wir die Teilpopulation betrachten, sogar deutliche Vorteile in den schweren und den schwerwiegenden Nebenwirkungen sehen, auch hier, wie gesagt, bei deutlich verlängertem Gesamtüberleben. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt, den man bei der Diskussion der Nebenwirkungen beachten sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sippel. – Jetzt Herr Giersdorf, bitte, danach Frau Robert vom GKV-SV.
Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Ich möchte noch einmal auf das Gesamtüberleben eingehen, weil eben die mathematische Korrektheit unserer Berechnung infrage gestellt wurde. Letztendlich ist die Frage in unserer Situation, ob sich

anhand der Daten aus der Studie EV-301 trotz des deutlichen Powerverlusts – wir reden über 25 Prozent der Patienten in der Vinflunin-Teilpopulation –, durch die Betrachtung dieser Teilpopulation ein Überlebensvorteil schlussfolgern lässt, wie er nach der klassischen Methode in der Gesamtpopulation zu sehen ist. Dafür muss eine ausreichende Ähnlichkeit zwischen Vinflunin und den Taxanen bestehen.

Wir haben uns dafür streng an einem Arbeitspapier des IQWiG orientiert. Das ist keine Methode, die wir selber entwickelt haben. In diesem Arbeitspapier sind die notwendigen Voraussetzungen klar und transparent definiert. Wie wir im Dossier und der schriftlichen Stellungnahme dargelegt haben, sind diese Voraussetzungen für das OS eindeutig und vollständig erfüllt. Von daher hat uns die abweichende Einschätzung des IQWiG bezüglich des OS ein Stück weit überrascht. Wenn Sie sich das mediane OS zwischen den Taxanen und Vinflunin und die fast identischen Kaplan-Meier-Kurven anschauen, die wir in der schriftlichen Stellungnahme noch einmal dargestellt haben, dann spricht das in unseren Augen eine eindeutige Sprache.

Die Substanzen werden auch in anderen klinischen Studien in einem gemeinsamen Vergleichsarm eingesetzt, was nicht denkbar wäre, wenn sie sich großartig unterscheiden würden. Auch anhand der Leitlinien und der Versorgungsrealität sehen wir keine relevanten Unterschiede. Mit anderen Worten: In unseren Augen sind diese Substanzen klinisch inhaltlich bezüglich des Gesamtüberlebens ausreichend vergleichbar, und die statistische Analyse, die darauf aufbaut, haben wir anhand des IQWiG-Arbeitspapiers durchgeführt. Sie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, auch gegenüber Vinflunin allein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Giersdorf. – Jetzt habe ich Frau Robert, GKV-SV, Herrn Mühlbauer, AkdÄ, Frau Nink, IQWiG. Frau Robert, bitte.

Frau Robert: Vielleicht macht es Sinn, wenn die anderen zuerst drankommen, ich würde gern etwas zu der BSC-Gruppe und zu den Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sagen. Ich denke, wir machen vielleicht erst einmal diesen Komplex zu Ende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das geht ganz schnell. Man kann die naturwissenschaftlichen Gesetze nicht wegdiskutieren, indem man sie intensiv diskutiert. Wir haben die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten 12,81 im Enfortumab Vedotin-Arm versus 9,46, Hazard Ratio 0,75. Wir haben einen P-Wert von 0,129. Wir können darüber so viel diskutieren, wie wir wollen. Das ist und wird nicht signifikant. Dementsprechend kann es sein, dass es irgendwann einmal signifikant wird, wenn man eine größere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv machen würde, aber es ist und bleibt nicht signifikant. Deshalb braucht man nicht zu betonen, dass wir hier einen Overall-Survival-Vorteil haben. Der ist nicht da. Dementsprechend müssen wir die Substanz in ihrer therapeutischen Wertigkeit einordnen, wo sie zurzeit – das kann sich durchaus ändern – hingehört. Das ist nicht zu ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Frau Nink, danach Frau Robert.

Frau Nink: Ich würde gern die Chance nutzen, etwas richtigzustellen, weil im Eingangsstatement gesagt wurde, hier wäre ein statistisches Verfahren angewendet worden, das das IQWiG für diese Situation vorgesehen hätte. Ich weise darauf hin, dass das Arbeitspapier, auf das Sie verweisen, ein Papier ist, das statistische Eigenschaften in solchen Kontexten beschreibt, aber es ist ein rein statistisches Arbeitspapier. Wir haben, glaube ich, in der Bewertung sehr deutlich gemacht, dass inhaltlich klinische Voraussetzungen in diesem Arbeitspapier nicht behandelt werden und in dieser Situation nach allen Indizien, die wir hier haben, nicht gegeben sind. Das sieht man bei den Unterschieden, bei den Effekten, bei unterschiedlichen Endpunkten sehr deutlich, einerseits zwischen der Gesamtpopulation und

der Vinflunin-Teilpopulation, andererseits sowohl bei den Symptomskalen in einzelnen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den UE-Endpunkten.

Es ist offensichtlich, dass wir hier ein sehr unterschiedliches Nebenwirkungsprofil einerseits zwischen den Taxanen und dem Vinflunin andererseits haben. Die Taxane sind eher neurotoxisch, das Vinflunin eher hämatotoxisch. In dieser Situation macht es keinen Sinn, hier Effekte von einer Gesamt- auf eine Teilpopulation zu übertragen. Wir wenden daher die Regeln, die in diesem Arbeitspapier beschrieben sind, nicht an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich nehme an, direkt dazu Herr Giersdorf vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Es ist korrekt, dass wir im Sinne der Transparenz zu allen Endpunkten die Anwendungsregel in unserem Dossier im Anhang zur Vinflunin-Teilpopulation getestet und für jeden Endpunkt überprüft haben, ob die Testprozedur durchläuft, die notwendigen Voraussetzungen erfüllt sind. Es ist auch richtig, dass das für viele andere Endpunkte nicht der Fall ist. Aber dass sich die Substanzen in bestimmten Endpunkten wie beispielsweise dem Gesamtüberleben dann doch hinreichend ähnlich sind, sieht man sehr gut. Gerade wenn Sie die klinisch inhaltliche Vergleichbarkeit bezüglich des Gesamtüberlebens infrage stellen, ist uns das, ehrlich gesagt, nicht ganz klar. Wenn Sie sich beispielsweise die Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Taxan- und den Vinflunin-Patienten anschauen, dann sieht man, dass das von vorn bis hinten nahezu gleich verläuft. Die verschiedenen anderen Indizien haben wir auch aufgezählt und in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt. Für uns stellt sich vielmehr die Frage, inwiefern die klinisch inhaltliche Vergleichbarkeit bezüglich des Gesamtüberlebens nicht gegeben sein soll, was wir in unseren Augen von den anderen Endpunkten trennen müssen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Giersdorf. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich glaube, das ist genau der Punkt, um den es geht. Wir sehen verschiedene Endpunkte. Bei einem Endpunkt liegen die Kurven zufällig aufeinander. Wir wissen nicht, warum das so ist. Das ist ein rein statistisches Verfahren. Wir haben aber an anderen Stellen sehr viele Hinweise darauf, dass diese Substanzen nicht vergleichbar sind. Sie haben versucht, das im Dossier im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse zu zeigen, wo uns nach wie vor die vollständigen Informationen zu diesem Teil fehlen. Wir wissen nicht, wie die Informationsbeschaffung war. Wir wissen nicht, ob das vollständig war. Wir wissen nichts zur Ähnlichkeit der Studien und zu möglichen Heterogenitäten. Nur weil zwei Kurven zufällig aufeinanderliegen, heißt das nicht, dass die Substanzen vergleichbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Dr. Rasch vom vfa zum Signifikanzniveau und ich vermute, Herr Professor Ruof auch dazu. Dann ziehe ich Sie beide vor. Danach gehen wir zurück zu Frau Robert. Anschließend haben wir noch Frau ten Thoren mit Fragen zu Patientenzahlen. – Herr Dr. Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich will das Thema des Signifikanzniveaus ansprechen. Ich meine, es ist seit jeher ein Problem, dass es durch die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer letztlich künstlichen Aufteilung der Studienpopulation führt. Es ist ein Viertel der ursprünglichen Studienpopulation, das in die Auswertung einbezogen wird. Das heißt, natürlich führt eine solche Auswertung oder eine solche Vorgabe zu einem Powerverlust. Man kann methodisch sicherlich in Bezug auf die Voraussetzungen der Anwendung der Methodik des IQWiG diskutieren, aber ich glaube, es ist genauso wenig adäquat, diese Problematik komplett zu ignorieren und sie nicht zu beachten. Wie gesagt, es ist ein Viertel der Population. Die Zahlen zeigen in dieselbe Richtung. Es ist absolut zu erwarten, dass das Ergebnis, wenn ich die Anzahl der Patienten so verknappe, nicht signifikant wird. Das sollte man bei solchen Bewertungen methodisch im Auge behalten. Das bezieht sich nicht nur auf die vorliegende Situation, das sieht man häufiger. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Professor Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas Pharma): Ich will noch kurz zum Überlebensvorteil Stellung beziehen. Die beiden von Frau Nink genannten Studien in der Netzwerk-Metaanalyse sind die KEYNOTE-Studie und die IMvigor-Studie von den Immunonkologika. Das ist die vorangehende Therapielinie. Die Daten, die Herr Professor Grimm eingangs zu Vinflunin nannte – das ist die Bellmunt-Studie, der die Daten in der Vinflunin-Population zugrunde liegen –, sind von 2009. In dieser Vinflunin-Gruppe gab es die Immunonkologika noch nicht. Von daher ist die Frage, inwieweit diese Daten überhaupt auf heute übertragbar sind.

Inzwischen gab es die genannten Studien der Immunonkologika, und die jetzige Therapie von Enfortumab Vedotin schließt sich an diese Therapiestufe an, wenn Sie so wollen, in der Drittlinietherapie. Es ist in dieser Therapiesituation die erste prospektive randomisierte Studie überhaupt. Das heißt, alle anderen Daten sind retrospektiv und nicht prospektiv eine vergleichende Studie. Das heißt, die Studie EV-301 verbessert die Datenlage in diesem Therapiegebiet grundsätzlich. Wir haben hier in der Gesamtpopulation einen deutlichen Überlebensvorteil, und gerade gehört, dass die Taxane eine absolut adäquate Therapieoption in diesem Patientenkollektiv sind. Das wurde bereits von der ESMO durch den Magnitude of Clinical Benefit Scale 4, Kategorie 4, so gesehen. Von daher denken wir, sind die Daten sowohl in der Teilpopulation, der 25 Prozent Vinflunin-Patienten, als auch in der Gesamtpopulation durchaus von sehr hoher Wertigkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ruof. – Frau Robert und anschließend Frau Ten Thoren und Herr Mühlbauer.

Frau Robert: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde gern das Thema wechseln und auf die zVT bzw. die beiden Patientengruppen zurückkommen. Wir haben auch die Patientengruppen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind. Sie haben vorhin schon gesagt: die Patienten, die es in die dritte Therapielinie schaffen. Das heißt, wir sind in einer sehr weit fortgeschrittenen Therapielinie. Es gibt auch die Patientengruppe, für die keine Chemotherapie mehr infrage kommt, sondern nur noch BSC. Ich würde gern fragen, wie viele Patienten das in der dritten Linie sind, die nur noch BSC bekommen können.

Dann möchte ich hinsichtlich der Option der Chemotherapie etwas nachfragen. Wir haben die Situation, dass wir nach platinhaltiger Chemotherapie und nach PD-L1-Inhibitor sind. Das heißt, bezüglich der Evidenz gibt es vermutlich keinerlei Evidenz für genau diese Therapiesituation. Wenn ich da noch einmal nachhaken darf?

Wenn ich Herrn Dr. Wörmann vorhin richtig verstanden habe, hat er gesagt, dass man auf jeden Fall die Taxane eher dann verwendet, wenn die Patienten für Vinflunin nicht geeignet wären. Das heißt, die Patienten, die die Taxane bekämen, wären eigentlich nicht die gleichen Patienten wie die, die Vinflunin erhalten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage. Wir beginnen mit Frau Utzinger vom pharmazeutischen Unternehmer. Herr Professor Wörmann war unmittelbar angesprochen worden, danach würde ich Herrn Grimm noch einmal das Wort geben. – Frau Utzinger, Sie beginnen bitte.

Frau Utzinger (Astellas Pharma): Ich würde gern auf Ihre erste Frage antworten. Wie Herr Giersdorf im Eingangsstatement gesagt hat, ist aus unserer Sicht die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, sowohl unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapie als auch von Best Supportive Care. Unserer Ansicht nach schließt genau diese Therapie nach Maßgabe des Arztes eine Unterteilung nach Chemotherapieeignung aus. Dabei sind zwei Dinge wichtig:

Zum einen ist es so: In unserem Anwendungsgebiet gibt es keinen Therapiestandard, für den man geeignet oder nicht geeignet sein kann. Daher ist aus unserer Sicht die zVT grundsätzlich eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Das Zweite ist: Es fehlen evidenzbasierte Kriterien, die eine solche Unterteilung nach einer Eignung für eine Chemotherapie erlauben. Das heißt, wir sehen weder in der S3-Leitlinie noch in der DGHO-Leitlinie, dass überhaupt eine solche Unterscheidung vorgenommen wird, und es gibt keinen Kriterienkatalog, der vorgibt, ab wann ein Patient chemotherapiegeeignet ist oder nicht. Wenn man das mit der Cisplatin-Therapie in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms vergleicht, kann man sehen, dass es festgelegte Kriterien und Grenzwerte wie zum Beispiel den ECOG-Status oder die Kreatinin-Clearance gibt, anhand derer man einteilen kann, ob ein Patient für Cisplatin geeignet ist oder nicht. Ein solcher Kriterienkatalog liegt für Enfortumab Vedotin nicht vor.

Von daher ist es entscheidend, dass in dieser späten Therapielinie der Arzt für jeden Patienten individuell entscheidet, ob er überhaupt noch für eine aktive Therapie geeignet ist, für welche Chemotherapie er geeignet ist und ob der Patient überhaupt noch eine Chemotherapie möchte. Dann kann auch Best Supportive Care eine Option sein und ist somit eine Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes. Aus unserer Sicht kann nicht pauschal nach einer Chemotherapieeignung unterteilt werden.

Zu den Patientenzahlen: Weil keine klaren Kriterien existieren, um diese Patienten zu trennen, konnten wir keine Zahlen der nicht infrage kommenden Population vorweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Utzinger. – Herr Wörmann und danach Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben mich nicht richtig verstanden, oder ich habe mich nicht klar genug ausgedrückt. Was ich sagen wollte, ist: Die Patienten, die in der Nachtherapie – das ist nach Gem-Platin, nach Immuntherapie – eine weitere Therapie bekommen, weil sie dafür fit sind, schauen wir auf derselben Ebene an; nicht: wer kränker oder nicht kränker ist, sondern wer vorher welche Nebenwirkungen hatte. Das heißt nicht per se, dass die, die Vinflunin bekommen haben, die schlechteren sind, weil sie keine Taxane vertragen, sondern das hängt davon ab, was sie vorher bekommen haben. Das charakteristische Beispiel ist, wenn einer dieser älteren Patienten aufgrund der Vorerkrankung eine eingeschränkte Knochenmarksreserve hat, weil er zum Beispiel schon eine Sepsis oder eine Neutropenie hatte, dann würde ich ihm nicht so gern Vinflunin anbieten. Wenn er diese Nebenwirkungen nicht hatte, aber zum Beispiel aufgrund Cisplatin eine Polyneuropathie, würde ich ihm nicht gern ein Taxanpräparat anbieten. Die korrekte Antwort wäre: Es sind aufgrund der Vorerkrankung nicht kränkere, sondern andere Patienten.

Der Punkt, den ich vielleicht kurz biologisch mache – ich glaube, dann kann ich direkt an Herrn Grimm überleiten –, ist: Nach meinem Empfinden würde ich nicht denken, dass sich die Patienten komplett dadurch geändert haben, dass sie zwischenzeitlich eine Immuncheckpoint-Therapie bekommen haben, weil die Resistenzmechanismen gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht mit den Resistenzmechanismen gegenüber Chemotherapie überlappend sind. Das heißt, wer unter Gem-Platin eine Chemotherapie-Resistenz entwickelt und zwischenzeitlich Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen hat, ist für mich biologisch von der Resistenz her ein anderer Patient. Deshalb würde ich biologisch diese großen Unterscheidungen nicht sehen, habe aber keine Studie, die das belegen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm. – Danach kommen Sie, Herr Mühlbauer. Sie haben sich eben noch einmal bemerkbar gemacht. Sie stehen auf dem Zettel. Wir machen es der Reihe nach.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die erste Frage, wenn ich es richtig rekapituliere, war, ob es bisher einen Standard in der dritten Linie nach Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitor gibt. Gibt es überhaupt belastbare Daten? Die Antwort ist klar Nein, wie Herr Ruof das schon ausgeführt hat. Letztlich beruhen unsere Empfehlungen darauf, dass wir die Effektivität gegen Best Supportive Care für Vinflunin insbesondere in der Zweitlinie nachgewiesen haben, wobei,

wie gesagt, Studien gelaufen sind, in denen in der Zweitlinie ein Taxan der Standard als Standardarm war.

Dann war Ihre Frage, wie viele Patienten Best Supportive Care bekommen. Das kann ich Ihnen in Zahlen nicht benennen. Man muss sich darüber im Klaren sein, wenn ich mit Vinflunin oder dem Taxan – und da unterscheidet sich das nicht wesentlich – Ansprechraten habe, die in der Größenordnung von 10 Prozent liegen, aber eine erhebliche Toxizität haben, dann muss ich das mit dem Patienten besprechen. Er hat die Wahl, ob er das um jeden Preis versuchen will oder nicht. Das reduziert die Rate an Patienten, die eine aktive Therapie bekommen.

Bei Enfortumab Vedotin ist das aber etwas anders. Da sind die Ansprechraten deutlich höher. Aus der persönlichen Erfahrung heraus gibt es Patienten, die sich insgesamt in nicht sehr aussichtsreichen Situationen gegen Best Supportive Care entscheiden. Viele Patienten schaffen es auch nicht bis zu Supportive Care, weil sie einen so raschen Progress bekommen, dass sie schlichtweg versterben. Ich kann Ihnen das in Prozenten nicht gut ausdrücken.

Es gab noch einen Aspekt, nach dem Sie gefragt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Herr Grimm, ich hatte das als noch einmal die Frage wiederholend heischig verstanden. Oder wollten Sie weiter ausführen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es gab noch einen dritten Aspekt. Der fällt mir jetzt nicht ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich wollte Frau Robert fragen. – Frau Robert, was war der dritte Punkt?

Frau Robert: Es sind eigentlich alle Fragen beantwortet. Ich hatte zum einen nach der Relevanz der BSC-Gruppe gefragt und wie groß der Patientenanteil an BSC-Patienten ist. Dann hatte ich gefragt, wie das mit den Therapieoptionen ist. Ich hatte Herrn Wörmann dahin gehend falsch verstanden, dass man die Patienten – –

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Genau, das war ein Aspekt, zu dem ich noch etwas sagen wollte. Es ist so, wie es Herr Wörmann sagt, dass wir uns grundsätzlich nach dem Nebenwirkungsspektrum richten. Auf der anderen Seite gibt es häufig hausinterne – das sind Therapien, die zur überwiegenden Mehrzahl, würde ich denken, in Kliniken laufen – Standards, was die Drittlinientherapie ist. Ist das Vinflunin, oder sind es die Taxane? In zweiter Linie prüft man, ob der Patient geeignet ist oder nicht, wobei es da keine harten Kriterien gibt, wie es schon angeklungen ist. Ich denke, dass aufgrund des Zulassungsstatus in der überwiegenden Mehrzahl der Kliniken Vinflunin der Standard sein wird und nicht die Taxane. Aber das schließt nicht aus, dass andere primär Taxane geben, weil sie vielleicht in der einen oder anderen Studie gute Erfahrungen gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Robert, sind die Fragen beantwortet? – Wunderbar. Danke. Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Bei mir geht es jetzt schnell. Lieber Herr Professor Hecken, Sie sind wegen des Wortprotokolls nicht begeistert, wenn ich literarische Zitate nenne, aber die Bremer sagen: Nützt ja nichts. Ich möchte noch einmal wiederholen: Wir reden nicht darüber, ob dieses Medikament den deutschen Patienten zur Verfügung stehen wird oder nicht, sondern es geht um die Einordnung des Zusatznutzens. Wenn wir formulieren, es gibt einen Anhalt für einen Zusatznutzen, und aus der aktuellen Sicht ist der gering, dann finde ich das eine sehr faire Einschätzung. Wir haben – ich werde die statistischen Diskussionen nicht neu aufrufen – die bekannten Daten. Wir haben ein Nebenwirkungsprofil, das nicht unerheblich ist, und ich finde, was Herr Grimm eben sehr schön geschildert hat, ist, was wir den Patienten anbieten können und was sozusagen ihre Chance ist. Wenn wir so etwas wie einen Beleg oder einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen haben, dann müssten wir diesen Patienten anbieten, das musst du machen, weil ich davon ärztlich überzeugt bin. Diese Situation haben wir hier nicht. Vielleicht entwickelt sich diese Substanz in diese

Richtung, aber das muss man abwarten. Vielleicht ist auch die Befristung eines Beschlusses eine sinnvolle Maßnahme. Im Moment findet die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – das ist nicht die persönliche Meinung von Herrn Mühlbauer, sondern es gibt eine Arbeitsgruppe aus Onkologen –, ein Anhalt für einen geringen Zusatznutzen ist eine faire Einschätzung dieser Substanz zum gegenwärtigen Zeitpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das Zitat in Anlehnung an Bremische Sprachgegebenheiten ist völlig beanstandungsfrei. Ich möchte nur darauf hinweisen – so habe ich moderne Medizin und auch AMNOG verstanden –, selbst wenn wir hier zu einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen kämen, könnte kein Arzt einem Patienten sagen, das musst du machen und ihn dazu zwingen, weil ich immer noch davon ausgehe, dass der Patient nach ausreichender Belehrung, insbesondere in der dritten Therapielinie bei einem so aggressiven Krebs, selbst entscheidet, was er will. – Das nur der Betriebshygiene Willen, weil wir immer großen Wert auf die Entscheidungsfreiheit des Patienten legen. Nur, damit es im Protokoll steht.

Die Frage von Frau ten Thoren zu den Patientenzahlen hat sich erledigt. – Herr Grimm hat sich noch einmal gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wenn jetzt darauf abgehoben wird, wie ich die Patienten berate, möchte ich sagen, dass sich das mit Enfortumab Vedotin schon geändert hat. 10 Prozent Ansprechrate ist echt wenig, und das war das, was wir vorher hatten. Enfortumab Vedotin ist nach der begrenzten Erfahrung, die wir bisher haben, eine effektive Substanz. Da verläuft das Gespräch etwas anders. Ich belehre einen Patienten im Übrigen nicht, sondern berate ihn. Wenn er mich fragt, ob das eine effektive und aussichtsreiche Therapie ist, dann würde ich das bejahen wollen. Das ändert das Beratungsgespräch in der Hinsicht erheblich. Wenn ich es richtig sehe, nickt Herr Wörmann. Wenn ich das richtig interpretiere, sind wir uns da einig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir sind uns alle einig, dass Sie beraten und nicht belehren und auch auf die möglichen Wechsel- und Nebenwirkungen und Imponderabilien hinweisen usw. Mir ging es nur um das Wort „belehren“ und dann muss der Patient. Der Patient muss gar nichts.

Es gibt keine weiteren Fragen. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder Sie, Herr Giersdorf?

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Ja, das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort, Herr Giersdorf.

Herr Giersdorf (Astellas Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bedanke mich für die gute Diskussion und hoffe, dass wir mehr Klarheit in die komplexe Situation bringen konnten, insbesondere bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in unseren Augen in Abwesenheit eines bisherigen Therapiestandards, wie wir es in verschiedenen Äußerungen gehört haben, für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ist.

Herausstellen möchte ich, dass sich auf Basis der fundierten Daten aus der Studie EV-301 der deutliche Überlebensvorteil von Enfortumab Vedotin sowie die Überlegenheit in diversen weiteren Endpunkten der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit jedoch in beiden diskutierten Vergleichen zeigt. Auch bezüglich des angesprochenen Sicherheitsprofils hat die EMA ganz klar gesagt, dass das Ganze gut zu managen ist, und gegenüber Vinflunin sehen wir bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sogar statistisch signifikante Vorteile, die in unseren Augen eine hohe Patientenrelevanz haben. Es handelt sich um einen durchaus besonderen und aktuell alternativlosen Therapiefortschritt in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, der einen Zusatznutzen zweifelsfrei rechtfertigt. Der Zusatznutzen für alle für die Behandlung mit Enfortumab Vedotin infrage kommenden Patienten hat in unseren Augen ein beträchtliches Ausmaß. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Giersdorf. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und beantwortet haben, insbesondere an Herrn Grimm, Herrn Wörmann, Herrn Mühlbauer und die weiteren Kollegen der AkdÄ. Wir können diese Anhörung damit beenden und werden das, was hier diskutiert wurde, selbstverständlich diskutieren und in unsere Bewertung einbeziehen. Allen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag.

(Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr)