

Mündliche Anhörung

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

hier: Nivolumab (D-1081)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. November 2024
von 14:46 Uhr bis 15:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH**:

Frau Böhm

Frau Hofmann-Xu

Herr Dr. Grötzinger

Herr Dr. Krüger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Herr Dr. Manzel

Frau Dr. Henkel

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

Frau Dr. Pointner

Frau Worf

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

Herr Dornstauder

Frau Yah

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:46 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigen Sie die Verspätung von 15 Minuten, die Anhörung vorher hat etwas länger gedauert. Wir sind jetzt bei Nivolumab, hier konkret neues Anwendungsgebiet, nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom in der Erstlinie.

Basis der heutigen Anhörung sind sowohl das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als auch die Dossierbewertung des IQWiG vom 19. September 2024. Dazu haben wir Stellungnahmen bekommen: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und Astellas Pharma, Merck Healthcare Germany sowie von MSD Sharp & Dohme.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Böhm, Frau Hofmann-Xu, Herr Dr. Grötzinger und Herr Dr. Krüger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für Merck Healthcare Germany Herr Dr. Manzel und Frau Dr. Henkel, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Pointner und Frau Worf, für Astellas Pharma Herr Dornstauder und Frau Yah sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Das übernehme ich.

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

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Herzlichen Dank zunächst für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit für einleitende Worte unsererseits. Wir freuen uns sehr, heute mit einer weiteren Indikationserweiterung von Nivolumab, nämlich der Erstlinienbehandlung des metastasierten bzw. nicht resezierbaren Urothelkarzinoms, bei Ihnen sein zu können. Bevor ich auf die aus unserer Sicht wesentlichen Punkte eingehe, möchte ich gern das Team vorstellen, das heute Ihre Fragen beantworten wird: Mit mir am Tisch ist Frau Hofmann-Xu, die insbesondere auf Fragen aus statistischer und methodischer Sicht antworten wird, weiterhin Herr Dr. Grötzinger, der aus medizinischer Sicht dabei ist, außerdem Herr Dr. Krüger, der weitere Fragen zum Dossier beantworten wird. Mein Name ist Doris Böhm. Ich leite den Bereich Biostatistik im Market-Access-Team bei BMS und bin kurzfristig für meine erkrankte Kollegin eingesprungen.

Worum geht es heute? Aus unserer Sicht geht es um drei wesentliche Punkte: erstens um den therapeutischen Bedarf in dieser Indikation, zweitens um die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in unserer Zulassungsstudie Checkmate 901 und die daraus resultierende Eignung für die Nutzenbewertung und drittens um den Stellenwert und den Zusatznutzen von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Zunächst zum therapeutischen Bedarf: Das fortgeschrittene Urothelkarzinom ist ein besonders aggressiver Tumor mit äußerst schlechter Prognose. Unter dem bisherigen Standard einer platinbasierten Chemotherapie lag die Fünfjahresüberlebensrate bei unter 15 Prozent. Auch die Ansprechraten waren nicht zufriedenstellend. Diese Situation hat sich ab

dem Jahr 2021 nach Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie für die Patienten, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie progressionsfrei sind, zwar ein Stück weit verbessert, jedoch besteht nach wie vor ein bedeutsamer ungedeckter Bedarf, insbesondere für all jene Patienten, die auf die Erstlinienchemotherapie nicht ansprechen bzw. eine Progression unter dieser Therapie erleiden oder aus anderen Gründen für eine Erhaltungstherapie nicht infrage kommen.

Die Hinzunahme von Nivolumab zur Erstlinienchemotherapie stellt entsprechend eine bedeutende Weiterentwicklung im Therapiealgorithmus dieser Indikation dar; denn so können Patienten von Beginn der Erstlinientherapie an von der potenziell synergistischen Wirkung einer Chemotherapie und eines Immuncheckpoint-Inhibitors profitieren – mit den entsprechenden Vorteilen im Gesamtüberleben sowie weiteren patientenrelevanten Endpunkten, über die wir gleich noch sprechen werden.

Nun komme ich aber erst einmal zu dem sicherlich strittigsten Punkt dieser Anhörung, nämlich der Frage, ob die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie Checkmate 901 umgesetzt ist und die Ergebnisse dieser Studie entsprechend für die Bewertung des Zusatznutzes heranzuziehen sind. BMS ist in diesem Punkt anderer Auffassung als das IQWiG. Aus Sicht von BMS ist es so, dass die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie, nämlich eine Cisplatin-basierte Chemotherapie, gefolgt von Avelumab, für diejenigen Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, durchaus einen relevanten Anteil der Studienpopulation der Checkmate 901 umsetzt.

Lassen Sie mich dies etwas näher erläutern: Zum einen war für einen relevanten Anteil des Vergleichsarms unserer Studie eine Therapie mit Avelumab nicht indiziert. Das sind zum Beispiel die Patienten, die während der initialen Chemotherapiephase kein Ansprechen hatten oder nicht unter der Chemotherapie progressionsfrei blieben. Das umfasst aber auch die Patienten, die unter der Chemotherapie verstarben oder Patienten, die diese Therapie früh abbrechen mussten. Für all diese Patienten, und da haben wir sicherlich einen Konsens, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im Kontrollarm unserer Studie in Gänze konkret abgebildet.

Kommen wir nun zu den übrigen Patienten, die nach einer Erstlinienchemotherapie progressionsfrei waren und für die nach dem im Studienverlauf geänderten Therapiestandard eine Avelumab-Erhaltungstherapie infrage gekommen wäre: Auch dies wurde durch die Prüfarzte unserer Studie berücksichtigt; denn ab dem Zeitpunkt der Zulassung von Avelumab erhielt ein Teil der Patienten im Vergleichsarm Avelumab als Erhaltungstherapie. Auch für diese Gruppe, zumindest für einen Teil, konnte die zVT korrekt abgebildet werden.

Wenn wir all das zusammennehmen, so ist für circa die Hälfte der Patienten im Vergleichsarm die zVT definitiv korrekt umgesetzt. Darüber hinaus gibt es im Vergleichsarm der Studie Checkmate 901 Patienten, die andere Therapien, andere Immuncheckpoint-Inhibitoren im Sinne einer Erhaltungstherapie erhalten haben. Weiterhin ist zu bedenken, dass es darüber hinaus Patienten geben mag, die zwar für eine Erhaltungstherapie infrage gekommen wären, diese aber aus patientenindividuellen Gründen nicht erhalten haben. Die Ergebnisse der Studie sind damit aus unserer Sicht sehr wohl für die Nutzenbewertung relevant und heranzuziehen.

Damit komme ich zum dritten wesentlichen Punkt aus unserer Sicht, nämlich dem medizinischen Stellenwert und dem Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit der Chemotherapie. Das Besondere am Therapieregime, über das wir heute sprechen, ist die simultane Kombination von Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Therapie von Beginn der Erstlinientherapie an. Dies bietet eine klare therapeutische Verbesserung gegenüber der sequenziellen Therapie, wie ich vorhin beschrieben habe. Durch den Einsatz von Nivolumab in Kombination mit der Chemotherapie von Beginn an erhalten die Patienten eine bessere Chance auf ein Therapieansprechen und somit ein längeres Gesamtüberleben bei gleichzeitig keinem statistisch signifikanten Nachteil, zum Beispiel in der Sicherheit.

Das bedeutet im Einzelnen: Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie reduziert das Sterberisiko gegenüber der alleinigen Chemotherapie statistisch signifikant um mehr als 20 Prozent. Dies geht mit einem fast doppelt so hohen Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen sowie nahezu einer Verdreifachung der medianen Dauer des vollständigen Ansprechens einher. In Ergänzung sehen wir statistisch signifikante Vorteile bei einigen Skalen in der Morbidität und Lebensqualität und abrundend keinerlei statistisch signifikante Nachteile in den Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse und das trotz Hinzugabe von Nivolumab zur Chemotherapie.

Ich möchte daher wie folgt zusammenfassen: Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterliegt aus unserer Sicht Einschränkungen. Das sehen wir selber. Wir sind uns dessen sehr wohl bewusst, jedoch ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der Patienten korrekt umgesetzt. Entsprechend sind aus unserer Sicht die Ergebnisse der Studie Checkmate 901 für die Ableitung eines Zusatznutzes verwendbar. Den statistisch signifikanten Vorteilen in Morbidität, Mortalität und Lebensqualität stehen keine statistisch signifikanten Nachteile in den Hauptkategorien der Nebenwirkungen entgegen. Dementsprechend sehen wir einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie als belegt an. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit, und wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhm, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Wörmann und Herrn Grimm. Sie schreiben in Ihrem Fazit, dass die Immuntherapie mit Nivolumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums darstellen könne, insbesondere für Patienten, die für die Kombitherapie aus Enfortumab-Vedotin und Pembrolizumab nicht geeignet sind. Das Bewertungsverfahren läuft hier im Augenblick noch. Sie beschreiben, dass unter der Immunchemotherapie mit Nivolumab erstmals eindeutige Ergebnisse hinsichtlich eines OS-Vorteils in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms gegenüber der platinbasierten Chemo erzielt werden konnten. Wie ordnen Sie vor diesem Hintergrund die Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG zur Eignung der Studie ein? Insbesondere kritisiert das IQWiG den geringen Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Avelumab-Erhaltungstherapie bekommen haben. Wer könnte mir dazu etwas sagen, ohne wieder in eine Fundamentaldiskussion einzutreten, wie wir sie in der letzten Anhörung hatten? – Herr Wörmann hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte damit anfangen, aber ich würde grundsätzlich darauf hinweisen, dass anders als der Name suggeriert, Grimm nicht schlimmer als Glaß ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Herrn Grimm kenne ich gut. Wir sind in den Anhörungen immer gut klargekommen. – Herr Wörmann, fangen Sie an, dann kommt Herr Grimm, der nicht grimmig ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fasse zusammen: Wir haben hier in der Tat ein relativ komplexes Verfahren, was die Bewertung angeht. Wir haben eine große randomisierte Studie. An der randomisierten Studie an sich haben wir wenig zu meckern. Das entspricht dem, was in der Versorgung gesehen wird. Wenn wir die Ergebnisse zusammenfassen, sehen wir, dass es eine Verbesserung der Remissionsraten absolut um etwa 10 Prozent gibt. Wir sehen, dass das progressionsfreie Überleben verlängert ist, allerdings im Median nur um 0,3 Monate. Das ist signifikant, aber eben die 0,3 Monate. Die Gesamtüberlebenszeit ist mit einem Median von 2,8 Monaten ebenfalls signifikant verlängert. Allein wenn ich das zusammenfasse, zeigt es einen Unterschied.

Auf der Negativseite sehen wir, dass die Nebenwirkungsrate unter Nivolumab insgesamt etwa 10 Prozent höher lag. Das ist nicht unerwartet, wenn man ein neues Medikament dazu tut. Das heißt, wenn man allein die Daten ansieht, gibt es einen Unterschied zugunsten von Nivolumab. Aber Sie haben wahrscheinlich auch gesehen, dass in der ESMO-MCBS-Skala eine 2 herausgekommen ist. Das heißt, dabei kommt genau das heraus, was ich eben sagte, dass

es zwar signifikante Unterschiede gibt, die aber nicht sehr beeindruckend sind, wenn man das zusammenfasst, 2,8 Monate, 0,3 Monate.

Man kann nicht leugnen, dass es einen Effekt gibt, aber wir haben auch schon andere Ergebnisse gesehen. Auch wenn man die Überlebensrate anschaut, dann ist das Plateau etwas höher, aber nicht phänomenal höher. Insofern haben wir genau in der klinischen Bewertung diese Diskrepanz. Wir haben einen Vorteil, es ist besser als Chemotherapie allein, aber mit den Einschränkungen, die ich gerade beschrieben habe.

Dazu kam, das haben wir in der Stellungnahme ausgeführt, dass es zwei schwierige Themen gibt. Das ist vor allem dadurch bedingt, dass der Fortschritt parallel und nicht konsekutiv läuft. Der erste Fortschritt, der parallel gelaufen ist, war, dass die Daten zur Avelumab schon hier bei Ihnen so überzeugend waren, dass wir das als Standard bei den Patienten aufgenommen haben, die die Remission haben, und wir damit vor allem eine deutliche Erhöhung der Landmark-Analyse, also Überlebensrate, nach einem bestimmten Zeitpunkt hatten. Das lag deutlich höher als in dem damaligen Kontrollarm.

Der zweite Punkt ist, dass nicht randomisiert, aber immerhin mit dem Verfahren mit Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab, das Sie angesprochen haben, in einem vergleichbaren Patientenkollektiv wir mit aller Vorsicht Ergebnisse sehen – Indirektologie –, was wir noch nie so gesehen haben, sowohl was den Unterschied in der Überlebenszeit als auch in der Überlebensrate nach einer bestimmten Zeit angeht. Das schränkt die Einsetzbarkeit der jetzigen Daten etwas ein. Deshalb unsere vorsichtige Zusammenfassung. Ohne Frage sehen wir einen Unterschied. Aber wir sehen auch, dass Avelumab im Vergleichsarm nicht so eingesetzt wurde, wie wir es in der Versorgung einsetzen würden und dass das noch Bessere potenziell der Feind des Besseren ist. Deshalb die Einschränkung, ob es wirklich in der Versorgung so einen großen Unterschied machen wird.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Grundsätzlich stimme ich dem zu, was Herr Wörmann gesagt hat. Ihre Frage war konkret, wie es mit dem Vergleichsarm in Bezug auf die Erhaltungstherapie aussieht. Das ist deshalb schwierig, weil die Avelumab-Studie da beginnt, wo die Chemotherapie zu Ende ist, und setzt voraus, dass die Patienten zumindest eine stabile Erkrankung hatten. Davon kann man nach einer Chemotherapie zwar bei etwa 80 Prozent ausgehen, vielleicht auch etwas mehr, aber es ist schwer abzuschätzen. Deshalb ist dieser Vergleichsarm schwer darstellbar. Herr Wörmann hat darauf hingewiesen, es gibt, und das spielt für das Urothelkarzinom als sehr aggressiver Tumor eine Rolle – Das ist aus meiner Sicht auch das Grundprinzip, warum die Erhaltungstherapie funktioniert. Wenn wir die Krankheitskontrolle verlieren, dann sterben die Patienten bei einem Urothelkarzinom relativ schnell.

Der Vorteil des Ansatzes in der Checkmate 901 mit der Ergänzung vom Nivolumab zum Gemcitabin ist, dass wir am Anfang mehr Remission und mehr Krankheitskontrolle haben. Der Unterschied ist 14,5 Prozent absolut an Patienten, die eine Remission haben. Das ist schwer vergleichbar. Zahlenmäßig hat das Herr Wörmann ausgeführt. Trotzdem hat die Krankheitskontrolle bei diesem Krankheitsbild, weil es so aggressiv ist, einen hohen Stellenwert. Noch höhere Krankheitskontrolle, und da sind wir dann bei der zukünftigen Versorgungsrealität, hat EV/Pembro. Von daher wird sich das wahrscheinlich oder ziemlich sicher im Versorgungsalltag durchsetzen. Aber das ist nicht Gegenstand dieses Verfahrens, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Jetzt habe ich Frau Müller von der KBV und Frau Janke vom IQWiG. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, zu dem, was gerade ausgeführt wurde, und dann noch zwei Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Ich mache das aber nacheinander, damit wir das getrennt haben.

An den pharmazeutischen Unternehmer: Frau Böhm, Sie haben ausgeführt, dass man die Studie durchaus berücksichtigen könnte, weil 10 Prozent Avelumab in der Erhaltung erhalten haben und dass ein relevanter Anteil wegen mangelnden Ansprechens auf die Therapie oder Therapieabbruch ohnehin nicht für Avelumab infrage gekommen wäre. Jetzt ist meine Frage: Wenn man die im Vergleichsarm herausgreifen würde, dann würde ich möglicherweise an eine Verzerrung denken, weil dann die mit dem schlechteren Risiko, nämlich dem schlechteren Ansprechen, im Vergleichsarm bleiben, und die, für die Avelumab infrage gekommen wären, die es aber nicht erhalten haben und bei denen dann insgesamt nach allem, was wir jetzt gehört haben, ein besseres Therapieansprechen zu erwarten ist, dann herausgenommen werden. Können sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Zunächst war es kein Faktor, der vor Randomisierung feststand, und dementsprechend können wir hier keine Verzerrung herausnehmen. Wir haben nach ITT-Prinzip beobachtet. Die Anzahl der Patienten, die entweder Avelumab bekommen haben oder die für Avelumab nicht mehr infrage gekommen wären, ist dementsprechend innerhalb dieser Studie korrekt mit der Vergleichstherapie abgebildet. Dieser Anteil beträgt um die 50 Prozent, wie ich gesagt habe. Wir haben allerdings auch beobachtet, dass in der Studie im Vergleichsarm, insbesondere nachdem die Daten zu Avelumab öffentlich wurden, ein großer Anteil an Patienten eine Erhaltungstherapie erhalten hat. Hier sind einige Immuncheckpoint-Inhibitoren gegeben worden. Das heißt, ein weiterer Anteil an Patienten hat eine Therapie erhalten, war im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht untertherapiert. Aus diesem Grunde sehen wir im Vergleichsarm der Studie einen relevanten Anteil der Patienten adäquat therapiert und nicht etwa unterbehandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, ich sehe Ihre Hand. Ist das eine alte Hand oder wollen Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eine neue Hand. Mein Punkt ist hier, dass nach meinem Eindruck der Hauptfaktor für den Einsatz der Erhaltungstherapie die Verfügbarkeit der Erhaltungstherapie gewesen ist, und nicht wirklich im Konzept vorgesehen. Das macht für mich die Analyse so schwierig. Es gibt viele Länder, die Avelumab nicht frühzeitig eingeführt haben. Das hat Jahre gedauert. Das ist schwierig in so einem Konzept zu bewerten, weil es ein Faktor ist, den wir nicht von der Krankheit her bewerten können. Ich sehe den Ansatz, das zu versuchen, aber ich glaube, hier kommt ein Faktor hinein, den wir vielleicht herauslassen sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Danke, Herr Professor Wörmann, für die Klarstellung. Ich glaube, wir haben etwas aneinander vorbeigeredet, aber vielleicht wollen wir das jetzt nicht vertiefen. Ich habe gesagt, Sie haben argumentiert, für einen Teil wäre Avelumab ohnehin nicht infrage gekommen, aber was kritisch ist, ist der Teil, für den Avelumab infrage gekommen ist und die es nicht erhalten haben, weil sie dann potenziell, was man erwarten würde, ein besseres Ergebnis im Vergleichsarm hätten. – Darf ich weiterfragen, oder wollen Sie dazu direkt etwas sagen?

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

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht ergänzend dazu: Für die Patienten, von denen Sie gesagt haben, dass sie möglicherweise ein schlechteres Ergebnis hatten, ist es so, dass wir auf alle Fälle wissen, dass ein Teil dieser Patienten, die möglicherweise durch Avelumab hätten profitieren können, dieses aber nicht erhalten haben, andere Therapien erhalten haben, die

ebenfalls als Erhaltungstherapie genutzt wurden, das heißt, die die Patienten noch vor Progression erhalten haben.

Herr Dr. Grötzing (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte kurz ergänzen, dass wir als Indiz sehen, warum Nivolumab und Chemotherapie diesen potenziell synergistischen Wirkmechanismus zeigt, ist, dass unter dieser Therapie, unter diesem Arm, mehr Patienten die Chemotherapie abschließen können. Hier sind, wie Herr Professor Grimm gesagt hat, auch die Patienten eingeschlossen, die unter der Avelumab-Erhaltungstherapie nicht in die Erhaltungsphase kommen wären. Die sehen wir in dem Studienrahmen ebenfalls.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, fahren Sie fort.

Frau Dr. Müller: Ich lasse das jetzt ruhen. Wir haben keine Daten zum Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde ich auch vorschlagen. Wir kommen jetzt in hochspekulative Bereiche. Das führt nicht weiter.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei Fragen an die Fachgesellschaften, die vom IQWiG kritisiert oder thematisiert wurden. Zum einen wurde in der Studie ein 21-Tage-Zyklus Gemcitabin/Cisplatin statt dem zugelassenen 28-Tage-Zyklus verwendet. Entspricht das der klinischen Praxis in Deutschland oder nicht? Wie beurteilen Sie das?

Die zweite Frage: In der Studie ist ein Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin für einen Teil der Patienten, nehmen wir an, wegen verstärkter Nebenwirkungen, erfolgt. Wie sehen Sie das? Ist das ebenfalls Praxis in Deutschland? Passiert das? Wie würden Sie das einschätzen?

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es gibt beide Zyklen, die unterschiedlich eingesetzt werden. Das ist regional sehr unterschiedlich. Es gibt den Drei- und Vier-Wochen-Zyklus. Das wird in Deutschland unterschiedlich gehandelt. Zu Ihrer Frage, ob das auf Gem/Carbo geswitcht wird: Es gibt Patienten, die sich mit ihrer Nierenfunktion verschlechtern. Wenn Sie in die deutsche Leitlinie oder erst in die Fachinfo schauen, ist Cisplatin ab einer GFR von unter 60 kontraindiziert. In der Leitlinie steht, Sie können es bei 40 bis 60 in Split-Dose einsetzen. Das heißt, das wird nicht in 70 Milligramm an einem Tag verabreicht, sondern auf zwei Tage verteilt, um die Nephrotoxizität zu reduzieren. Aber am Ende des Tages haben Sie bei grenzwertigen Patienten von der Nierenfunktion her die Situation, dass Sie es manchmal einfach nicht durchhalten können. Dann wird auf Gem/Carbo geswitcht. Das wäre auch im klinischen Alltag so.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Dieser Switch entspricht der Praxis. Wir wissen alle, dass es unter Cisplatin, für die Niere potenziell belastend ist. Gut. – Das Zweite habe ich nicht so ganz verstanden, diese 21 und 28 Tage wären regional unterschiedlich. Gibt es das?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das gibt es beides. Das haben wir schon, seit wir Studienprotokolle mit Gem/Cis durchführen. In einem Protokoll steht das 21-, im anderen das 28-Tage-Protokoll. Entsprechend ist das in verschiedenen Kliniken unterschiedlich etabliert.

Frau Dr. Müller: Würden Sie durch die 21 statt der 28 Tage eine Verzerrung erwarten? Das wäre die interessante Frage.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das ist von der Dosierung her etwas angepasst, also aus meiner Sicht nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ist die Frage beantwortet Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ganz herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke vom IQWiG.

Frau Janke: Wenn Sie mir erlauben, würde ich gerne noch einmal auf das Thema Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Umfang, in dem Avelumab im Rahmen der Studie eingesetzt wurde, zurückkommen. Anschließend habe ich eine Frage an die Kliniker. Es war so, dass uns für die Dossierbewertung keine Angaben dazu vorlagen, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie im Vergleichsarm eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage gekommen wäre. Mit der Stellungnahme hat der Hersteller Angaben dazu nachgereicht, und aus denen geht hervor, dass circa 60 Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Kriterien für eine Erhaltungstherapie erfüllt haben, sprich: dass sie mindestens vier Zyklen Chemotherapie erhalten haben und anschließend progressionsfrei waren.

Aus den vorliegenden Angaben zur Studie ging hervor, dass aber nur 9 Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Avelumab erhielten, wenn man es unabhängig davon betrachtet, zu welchem Zeitpunkt, nachdem die Progression festgestellt wurde, die Therapie begonnen wurde. Das heißt unterm Strich, dass etwa 50 Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm keine Erhaltung mit Avelumab bekommen haben, obwohl die angezeigt gewesen wäre. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nicht umgesetzt. Vor dem Hintergrund dieses hohen Anteils braucht man nicht länger zu diskutieren, aus welchen Gründen Avelumab nicht verabreicht wurde.

Unabhängig davon habe ich eine Frage an die Kliniker, und zwar dazu, wie die Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Praxis eigentlich gehandhabt wird. Zu welchem Zeitpunkt nach der Chemotherapie würde man im Versorgungsalltag regelhaft mit der Erhaltung beginnen? Das heißt: Gibt es einen Zeitrahmen, in dem die Therapie regelhaft angesetzt wird, nachdem man festgestellt hat, dass nach der Chemotherapie kein Progress vorliegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beginnen wir mit der Frage an die Kliniker. Frau Hofmann-Xu hat sich zu dem ersten Teil, also zu Ihrem deskriptiven Teil, gemeldet, der eine gewisse Brisanz hat. Jetzt hat sich Herr Grimm gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die Frage war, wann wir Avelumab einsetzen. Das Prinzip aus meiner Sicht, warum diese Avelumab-Erhaltungstherapie funktioniert, ist die Aggressivität des Tumors. Wenn jemand nach einer Chemotherapie erst in den Progress kommt, dann sind Sie mit der Immuntherapie, die auch eine gewisse Zeit braucht, um gesund zu sein, häufig zu spät. Deshalb ist unser Ansatz immer gewesen, dass das so früh wie möglich nach der Chemotherapie sein soll, weil wir die Krankheitskontrolle bei diesem Tumor nicht verlieren dürfen. Die Firma Merck hat verschiedene Analysen gemacht und in der Studie geschaut, wie lange nach Chemotherapie mit Avelumab begonnen wurde und ist zum Schluss gekommen, dass das in dem Zeitfenster egal ist, in dem es in der Studie erlaubt war. Trotzdem bin ich der Auffassung und andere Experten auch, dass man so früh wie möglich beginnen sollte, um die Krankheitskontrolle zu behalten oder möglichst zu behalten. Trotzdem haben viele Patienten nach einer Chemotherapie über vier bis sechs Zyklen das Bedürfnis nach einer Therapiepause. Das heißt praktisch, Therapiepause so kurz wie möglich und so lange wie nötig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie kann man das zeitlich quantifizieren?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): In Wochen, vier, acht Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Hofmann-Xu zum ersten Teil, also zu 50 Prozent, die theoretisch für Avelumab geeignet gewesen wären, aber nicht therapiert worden sind.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte auf den ersten Teil Ihrer Frage bezüglich des Anteils an Patienten mit der zVT oder mit der Umsetzung der zVT eingehen. Frau Böhm hat in dem Eingangsstatement sehr offen gesagt, dass wir in unserer Studie die Einschränkungen sehen, dass die zVT bei einem Teil der Patienten umgesetzt wurde. Wir

sehen die Studie nach wie vor als relevant für die Nutzenbewertung an. Warum? Weil wir zumindest durch die Literaturrecherche auch die Unsicherheit bzw. gewisse Limitationen mit dem Einsatz von Avelumab in der Versorgungsrealität sehen.

So wird zum Beispiel in vieler Literatur von verschiedenen Autoren diskutiert, dass der Einsatz von Avelumab in dem Erhaltungskontext, also als Erhaltungstherapie, von verschiedenen Faktoren abhängen könne. Das bedeutet, auch wenn ein Patient oder eine Patientin die Mindestkriterien, sprich: mindestens vier Zyklen Chemotherapie und progressionsfrei, erfüllt, heißt das nicht unbedingt, dass der Patient oder die Patientin weiter mit Avelumab als Erhaltungstherapie behandelt wird. Es könnten viele Faktoren an dieser Stelle eine Rolle spielen, weshalb wir der Meinung sind, dass unsere Studie auch mit dieser Einschränkung auf die Versorgungsrealität übertragbar ist. Deshalb sind wir zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir denken, dass unsere Studie zumindest einen Anhaltspunkt für die Nutzenbewertung von Nivolumab bietet. Ich würde jetzt aber, wenn Sie es mir erlauben, Herr Professor Hecken, das Wort an meinen Kollegen, Dr. Grötzinger, zu der Einschränkung weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. Bitte.

Herr Dr. Grötzinger (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte auf den Punkt eingehen, dass wir hier explizit „Mindestkriterien“ geschrieben haben. Die Fachinformation lässt zu bzw. auf den Studiendaten basierend ergibt sich, dass nach vier Zyklen erfolgreicher Chemotherapie, also keine Progression, die Avelumab-Erhaltung starten kann. Die Frage ist, für wie viele. Wie Frau Hofmann-Xu bereits erwähnt hat, gibt es viele Kriterien. Die müssen nicht nur klinisch sein. Es geht nicht nur um den Faktor, ob die Patienten immuntherapiefähig sind, sondern es gibt auch andere Faktoren, wie zum Beispiel den Patientenwunsch. Möchte man überhaupt so eine Therapie? Dazu gibt es verschiedene Real-World-Daten, leider nicht direkt für den deutschen Versorgungsalltag, die nicht von so einem hohen Einsatz der Therapie ausgehen. Deshalb denken wir, dass in Summe die, die nicht therapiert werden können, die, die gesichert innerhalb dieser vier Zyklen die Avelumab-Erhaltung bekommen haben, doch recht nah an den Versorgungsalltag kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bin ich ein wenig irritiert. Frau Janke, Sie müssen mir vielleicht helfen. Sie haben gesagt – wir sprechen vom Vergleichsarm –, wir haben 100 Prozent Patienten, davon waren nach den nachgereichten Unterlagen, wie Sie es dargestellt haben, 40 Prozent nach diesen formalen Kriterien für eine Avelumab-Erhaltungstherapie nicht geeignet. Dann haben Sie gesagt, etwas über 10 Prozent haben sie tatsächlich in praxi bekommen, und dann verbleiben 50 Prozent, die in diesem Vergleichsarm keine bekommen haben.

Herr Grimm hat gesagt, es ist eine hochaggressive Erkrankung, und wir müssen nach erfolgreicher Chemotherapie versuchen, die Kontrolle über die Krankheit zu behalten. Die Patienten brauchen eine Therapiepause, der eine oder andere wird auch sagen, ich habe jetzt die Schnauze voll, ich möchte nicht mehr. Aber für mich ist eigentlich unvorstellbar, wenn die Zahlen so richtig sind, wie ich sie mir aufgeschrieben habe, dass 50 Prozent der Gesamtkohorte aus welchen Gründen auch immer auf dieses Avelumab, von dem wir sagen können, dass es essenziell ist, um die Kontrolle über die Krankheit zu behalten, bis irgendetwas passiert, verzichten. Habe ich das so richtig wiedergegeben, Frau Janke, was Sie gerade an Zahlen gesagt haben? Dann würde ich Frau Hofmann-Xu noch einmal das Wort geben.

Frau Janke: Genau, das haben Sie völlig korrekt wiedergegeben. Das sind genau die Zahlen, die mit der Stellungnahme vorgelegt wurden. Ich kann mich Ihrer Einschätzung nur anschließen, dass man sich kaum vorstellen kann, dass das auf 50 Prozent der Patienten zutrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hofmann-Xu und dann Frau Müller.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte an dieser Stelle vielleicht noch einige zusätzliche Informationen zu diesen 50 Prozent adressieren, die Avelumab nicht bekommen

haben, obwohl sie es hätten bekommen sollen. Das hat Frau Böhm vorher angesprochen. Obwohl diese Patienten Avelumab nicht als Erhaltungstherapie erhalten, erhielten trotzdem circa 50 Prozent der Patienten andere Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das heißt, diese Patienten sind nicht untertherapiert. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage. Wir können die Zahlen auch gerne nachreichen, wenn es für Ihre Entscheidung eine wichtige Information darstellt.

Herr Dr. Grötzing (Bristol-Myers Squibb): Wenn ich noch ergänzen darf: Ohne Progression. Deshalb sage ich, im Sinne einer Erhaltungstherapie wurden hier Immuncheckpoint-Inhibitoren in Summe für die Hälfte ungefähr gegeben.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das wurde ausführlich diskutiert. Wir haben bei Avelumab den Vorteil belegt, benannt als Erhaltungstherapie. Wir benennen keine Wirkstoffgruppen. Wenn das so ist, müssen wir erst schauen, ob andere Checkpoint-Inhibitoren genauso wirksam sind, um darüber diskutieren zu können. Es wäre mir neu, dass Sie dazu etwas vorgelegt hätten oder Daten haben. Ich weiß es aber nicht. Bitte korrigieren Sie mich. Es kommt auch darauf an, dass man sofort mit Checkpoint-Inhibitoren anfängt. Das wurde von den klinischen Stellungnehmern hervorgehoben. Diese ganzen Faktoren führen dazu, dass wir nicht einfach sagen können, irgendetwas aus der Wirkstoffgruppe wurde irgendwann einmal gegeben, und das ist dann die Umsetzung der zVT. Wir benennen Wirkstoffe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich warte auch nicht auf den Progress, das ist ganz klar. Danke schön. – Herr Grimm und Herr Wörmann, Sie haben sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Herr Wörmann war zuerst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nur die Gedankenspiele etwas reduzieren. Wenn Sie schauen, welche Länder beteiligt waren: das sind Rumänien, Peru gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, die haben das nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): 2018 hat die Studie angefangen. 2020 wurde Avelumab von der EMA in Europa zugelassen. Europa war früher als andere. Das heißt, es dauert ein bis drei Jahre, bis es verfügbar ist. Der erste Datenschnitt war 2022. Man kann lange reden, was machbar gewesen wäre. Das ist nicht nachkorrigierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist logisch. Danke schön. – Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, es ist nicht nachkorrigierbar. Nichtsdestotrotz ist es so, das sehen wir in der Pembro-Studie, dass die Patienten offensichtlich in Ländern, in denen Avelumab nicht verfügbar war, andere PD-1-Antikörper erhalten haben. Die haben das teilweise als Erhaltungstherapie ohne Progress bekommen. Ein gewisser Anteil ist schon da. Frau Müller, auch wenn das formal so sein mag, medizinisch gesehen ist es in dem einen oder anderen Fall am Ende schon in dem gleichen Ansatz gegeben worden. Es ist nicht mathematisch korrigierbar, aber trotzdem ist es sinngemäß nicht ganz falsch, was vorgetragen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war gut gemeint. Danke. – Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Mein Kollege Herr Grötzing hat sich gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grötzing, bitte.

Herr Dr. Grötzing (Bristol-Myers Squibb): Ich wollte kurz ergänzen, dass wir sehen, dass der Vergleichsarm, der als Chemotherapie deklariert ist, in dieser Studie im Vergleich zu anderen Studien sehr gut oder überdurchschnittlich gut abschneidet, was wiederum ein Indiz dafür ist, dass die Folgetherapie effektiv war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Nein. Frau Böhm, Sie haben das letzte Wort.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Das kam jetzt unvermittelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es hat sich niemand mehr gemeldet.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Ich glaube, ich kann mich kurzfassen. Lassen Sie mich noch einmal betonen, dass wir nach wie vor im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen medizinischen Bedarf haben. Wir haben heute viel über die Bedeutung der Erhaltungstherapie und der Krankheitskontrolle gesprochen. Ich möchte in dem Zusammenhang noch einmal darauf hinweisen, dass ein großer Teil der Patienten im Anwendungsgebiet im Rahmen der Erstlinienbehandlung nicht in die Lage kommt, von einer Erhaltungstherapie zu profitieren.

Von diesem Hintergrund sehen wir in dem möglichen synergistischen Effekt von Nivolumab und Chemotherapie, der allen Patienten von Beginn der Erstlinientherapie an zugutekommt, eine große therapeutische Chance und eine Chance, frühzeitig eine Krankheitskontrolle zu erreichen.

Obwohl es im Verlauf der Studie Änderungen in der Therapielandschaft und in den Therapieempfehlungen gab, haben wir gerade gehört, es ist nicht nachkorrigierbar, aber ich denke, wir sehen innerhalb der Checkmate-901-Studie, dass die Prüfarzte reagiert haben, dass sie frühzeitig auf diesen neuen Therapiestandard reagiert haben. Wir sehen aus diesem Grund die Studie Checkmate 901 unverändert für relevant für die Nutzenbewertung, da ein bedeutender Anteil der Patienten in Übereinstimmung mit der zVT behandelt wurde.

Vor dem Hintergrund, dass wir Nivolumab schon einige Jahre kennen, und vor dem Hintergrund eines erwartbaren und bekannten Nebenwirkungsprofils sehen wir aufgrund der positiven Ergebnisse über die Nutzendimensionen hinweg, also über Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, einen Zusatznutzen für Nivolumab im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhm an Sie und Ihr Team dafür, dass Sie uns Fragen beantwortet haben. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann und Herrn Grimm als klinische Sachverständige. Wir werden das zu diskutieren haben und in unserer Abwägung bewerten, was hier in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert worden ist. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag und beende damit diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:30 Uhr