

# Mündliche Anhörung

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

## **Enfortumab Vedotin (D-1107) und Pembrolizumab (D-1103)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Februar 2025  
von 11:32 Uhr bis 12:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Yah  
Frau Dogan  
Herr Dornstauder  
Herr Dr. Felder

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

Frau Dr. Sahakyan  
Frau Grüninger  
Frau Dr. Wieland-Schulz  
Frau Frénoy

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Frau Prof. Dr. von Amsberg  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Frau Dr. Reinart  
Frau Bauer

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

Frau Dr. Aga-Barfknecht  
Frau Dr. Trescher

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

Frau Dr. Osowski  
Frau Cremer

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

Herr Dr. Grötzingler  
Frau Hofmann-Xu

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Sindern  
Frau Schulat

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:32 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, Anhörungsmontag. Wir sind sogar noch einigermaßen in der Zeit, nur zwei Minuten zu spät. Wir kommen jetzt zur Anhörung zum Dossier-1107, Enfortumab Vedotin, und zusätzlich zum Dossier-1103, Pembrolizumab. Hier ist die Indikation in Kurzform das Urothelkarzinom in der ersten Linie.

Wir haben zu dem ersten Verfahren D-1107 Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Astellas Pharma GmbH, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen BeiGene Germany, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Merck Healthcare Germany, MSD Sharp & Dohme und Pfizer Pharma, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Im zweiten Verfahren, also nur zu Pembrolizumab, haben wir Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von BeiGene Germany, Bristol-Myers Squibb, Merck Healthcare Germany, Pfizer Pharma und als Fachgesellschaften wieder von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutschen Gesellschaft für Urologie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Danach treten wir in die Anhörung ein. Für den pharmazeutischen Unternehmer Astellas Pharma müssten anwesend sein Frau Yah, Frau Dogan, Herr Dornstauder und Herr Dr. Felder, für den zweiten pU MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Sahakyan, Frau Grüninger, Frau Dr. Wieland-Schulz und Frau Frénoy, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. von Amsberg und Herr Professor Dr. Wörmann, für BeiGene Germany Frau Dr. Reinart

(Frau Bauer, BeiGene: Ich darf Frau Dr. Reinart entschuldigen.)

und Frau Bauer, für Pfizer Pharma Frau Dr. Aga-Barfknecht und Frau Dr. Trescher, für Merck Healthcare Germany Frau Dr. Osowski und Frau Cremer, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Grötzinger und Frau Hofmann-Xu, für Janssen-Cilag Herr Dr. Sindern und Frau Schulat sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Mein Vorschlag ist, dass wir zunächst mit der Dosierbewertung zu Enfortumab Vedotin beginnen. Hier sind, glaube ich, die schwerpunktmäßigen Diskussionen zu führen. Wenn wir damit durch wären, könnten wir uns mit Pembrolizumab beschäftigen, damit das nicht so durcheinander geht. Hier haben wir wahrscheinlich nur über die Patientengruppe C etwas intensiver zu sprechen. Deshalb beginne ich mit dem pU von Enfortumab Vedotin und frage: Wer möchte von Astellas mit der Einführung beginnen? – Herr Felder, bitte.

**Herr Dr. Felder (Astellas):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte zur heutigen Anhörung. Bevor ich zum inhaltlichen Teil übergehe, möchte ich gerne kurz unser Anhörungsteam vorstellen. Frau Alina Yah ist federführend für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich. Frau Medine Dogan ist für die medizinische Fragestellung sowie mein Kollege, Herr Dornstauder, für methodische und statistische Themen hier. Mein Name ist Stephan Felder, und ich leite die Abteilung Value & HTA.

Im Fokus der heutigen Anhörung steht das neue Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin, das in Kombination mit Pembrolizumab nun auch zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit

Platineignung beim Urothelkarzinom zugelassen ist. Die erzielten Studienresultate haben buchstäblich einen Paradigmenwechsel im Anwendungsgebiet eingeleitet, sodass sich die Kombination bereits vor der Zulassung in allen relevanten Leitlinien als Therapiestandard etabliert hat. Im Editorial des „New England Journal of Medicine“ werden die historisch einmaligen Ergebnisse auf der Basis der Studie EV-302 als Sprunginnovation gewertet, was in dieser Form alles andere als alltäglich ist.

Bis ins Jahr 2024 war trotz zahlreicher Entwicklungsprogramme mit neuen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen die platinhaltige Chemotherapie als der bisherige Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des Urothelkarzinoms anzusehen. Die mediane Überlebensdauer war unter den Erstlinientherapien mit etwa 14 Monaten für Cisplatin bzw. 9 Monate für Carboplatin für die letzten Dekaden wie in Stein gemeißelt. Unter Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab sehen wir nun erstmalig noch nie dagewesene Effekte. Ich möchte Ihnen hierzu gerne die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt nennen, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren, wir aber nun mit der Stellungnahme eingereicht haben:

Diese Erkenntnisse bekräftigen eindrucksvoll den Stellenwert von Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab. Wir sprechen nunmehr von einem medianen Gesamtüberleben von 36,7 Monaten in der Cisplatin- und 25,6 Monaten in der Carboplatin-Population. In der Studie EV-302 entsprach dies jeweils einer Verdopplung der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lassen Sie mich dies bitte noch einmal einordnen: Wir sprechen von einer Verlängerung des medianen Überlebens von eineinhalb Jahren, 18,3 Monate, in der Cisplatin- bzw. mehr als 12 Monaten, 12,7 Monate, in der Carboplatin-Population. Somit ergab sich im Vergleich zum primären Datenschnitt noch einmal eine weitere Verbesserung der Überlebenszeit bei einer gleichzeitigen Halbierung des Sterberisikos.

Die Vorteile der Therapie sind aber nicht nur auf das Gesamtüberleben beschränkt, sondern zeigen sich auch in den anderen Endpunktkategorien, wie zum Beispiel der Morbidität. So erreichen unter Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab nicht nur deutlich mehr Patienten ein Ansprechen auf die Therapie, auch hier sprechen wir von einer Verdopplung der Ansprechraten, sondern das Ansprechen ist mit etwa knapp zwei Jahren im Median in beiden Populationen deutlich nachhaltiger, was sich gleichzeitig im eingangs erwähnten Gesamtüberleben widerspiegelt.

Vor dem Hintergrund der Aggressivität des Urothelkarzinoms ist dieser Zugewinn an Ansprechen und langfristiger Krankheitskontrolle essenziell, da die Patienten nach Verlust der Krankheitskontrolle bekanntermaßen schnell versterben. Anhand dieser Datenbasis empfiehlt auch das IQWiG in beiden Teilpopulationen einen Zusatznutzen. Während für die Cisplatin-Population keine Quantifizierung vorgenommen wurde, liegt das Zusatznutzenausmaß für die Carboplatin-Population in dieser Indikation erstmalig bei erheblich, wozu das IQWiG in der Pressemitteilung Stellung bezogen hat.

Abweichend zu dieser Einschätzung sehen wir jedoch gleichermaßen in der Cisplatin-Population einen erheblichen Zusatznutzen, den ich nachfolgend kurz erläutern möchte: Die Hauptanalysen zeigen zu beiden Datenschnitten einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben und das mit ausgeprägten Effektstärken. Die weiterhin durchgeführten Sensitivitätsanalysen und Kippunktanalysen dienen in erster Linie dem Nachweis der Robustheit in diesem dynamischen Therapieumfeld. Das haben sie auch unabhängig von der Teilpopulation und dem Datenschnitt, auch unter Maximalannahme eindrucksvoll verdeutlicht.

Die Maximalannahme, dass alle Patienten die Avelumab nicht erhalten haben, als überlebt gewertet wurden, möchte ich in diesem Zusammenhang in den Kontext setzen. Es ist insgesamt als sehr unwahrscheinlich einzustufen, dass alle Patienten bei Erhalt von Avelumab allesamt überlebt hätten, insbesondere vor dem Hintergrund der längeren

Beobachtungsdauer zum zweiten Datenschnitt. Wir sprechen hier von einer zusätzlichen Beobachtungsdauer von einem Jahr. Aber auch unter dieser Maximalannahme beträgt der Vorteil im Median-Gesamtüberleben weiterhin robuste 8,1 Monate gegenüber Cisplatin bzw. 9,7 Monate gegenüber Carboplatin zum zweiten Datenschnitt. Demnach weisen alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen darauf hin, dass der erhebliche Vorteil der Hauptanalyse unter Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab nicht infrage zu stellen ist.

Abschließend möchte ich noch einmal zusammenfassen: Die Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab wird als Meilenstein in der Behandlung des Urothelkarzinoms gewertet. Die bis dato noch nie dagewesenen Effekte einer Halbierung des Mortalitätsrisikos, der Verdoppelung der Überlebenszeit, einer medianen Überlebenszeit von 36,7 bzw. 25,6 Monaten sowie einer langfristigen Krankheitskontrolle haben diese Kombination umgehend als neuen Therapiestandard etabliert.

Die weiteren positiven Effekte in den Dimensionen der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zeigen sich konsistent über beide Datenschnitte. Weiterhin hat jede einzelne Analyse, seien es die Sensitivitätsanalysen oder Kippunktanalysen, die Robustheit des erheblichen Vorteils der Hauptanalyse selbst unter Maximalannahmen untermauert. Folglich ist vor dem Hintergrund der Einstufung als Sprunginnovation und unabhängig von der Betrachtungsweise des umfangreichen Evidenzpaketes für beide Teilpopulationen ein erheblicher Zusatznutzen mit einer hohen Aussagesicherheit abzuleiten. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die gemeinsame Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Felder. – Ich frage in Richtung MSD: Möchten Sie an der Stelle auch einführen? Das wäre vielleicht vernünftig. Danach machen wir zuerst den Fragenkomplex zu dem gerade eingeführten Wirkstoff, und anschließend stellen wir die zwei, drei Fragen zu Pembrolizumab. Ich glaube, es gehört zusammen, weil wir die Kombination Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab haben, auch wenn die Fragestellungen ein wenig auseinandergehen. Frau Frénoy, bitte.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir werden das so machen. Ich kann gerne von unserer Seite her einleiten. Wir werden in vielen Dingen das Gleiche wiederholen. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank von unserer Seite, dass wir uns hier vorstellen und einleiten dürfen. Wir möchten auch unser Team vorstellen, und ich übergebe an meine Kolleginnen.

**Frau Dr. Sahakyan (MSD):** Mein Name ist Narine Sahakyan von Market Access. Ich bin zuständig für das Anwendungsgebiet Urothelkarzinom.

**Frau Grüninger (MSD):** Mein Name ist Miriam Grüninger von der Abteilung HTA.

**Frau Dr. Wieland-Schulz (MSD):** Mein Name ist der Elfriede Wieland-Schulz. Ich bin Medical Advisor für das Urothelkarzinom in unserem Haus.

**Frau Frénoy (MSD):** Ich bin Edith Frénoy und koordiniere unser Team heute. Bevor ich einleite, ein kurzer Kommentar: Sie haben erläutert, Professor Hecken, es handelt sich um eine Kombinationstherapie, und wir haben zwei Anhörungen in einem Meeting. Wir wollen betonen, dass wir unsere Dossiers parallel vorbereitet haben. Wir zwei Unternehmen konnten uns aus rechtlichen Gründen nicht absprechen. Dementsprechend können wir nur zu unserem Dossier und unserer Stellungnahme Fragen beantworten, und wie gesagt wird sich das eine oder andere wiederholen, weil wir uns nicht abgesprochen haben.

Zum Verfahren an sich: Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin ist als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms zugelassen. Das hat der Kollege von Astellas schon eingeleitet. In meinem Eingangsstatement möchte ich auf drei Punkte eingehen. Zuerst möchte ich auf das Krankheitsbild des Urothelkarzinoms eingehen. Zweitens möchte ich erläutern, warum aus unserer Sicht die eingereichten Daten in ihrer Gänze für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dabei werde ich

auf einige Kritikpunkte des IQWiG eingehen. Drittens möchte ich die herausragenden Daten der Studie KEYNOTE-A39 bzw. EV-302 skizzieren.

Zum Thema Urothelkarzinom: Wir haben gerade vom Kollegen gehört, dass es ein aggressiver Tumor mit schlechter Prognose für die Betroffenen ist. Vor der Einführung wirksamer Chemotherapien lag die mediane Überlebenszeit bei nur drei bis sechs Monaten. Heute steht den Patienten eine Kombination aus Platin und Gemcitabin in der Erstlinientherapie zur Verfügung. Zudem ist Avelumab inzwischen als Erstlinienerhaltungstherapie zugelassen, aber nur bei einigen Patientinnen und Patienten, und zwar denjenigen, die nach Chemotherapie progressionsfrei sind. Das bedeutet, dass viele Patientinnen und Patienten von diesen Optionen ausgeschlossen bleiben, und es besteht somit weiterhin ein hoher Bedarf an Erstlinienbehandlungsoptionen, die ohne Einschränkungen für alle Patienten verfügbar sind.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin wird dieser therapeutische Bedarf gedeckt. Das sieht auch das IQWiG so; denn es stellt einen Zusatznutzen unabhängig davon fest, ob der Patient für eine cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie geeignet ist.

Somit komme ich zu meinem zweiten Themenblock, der IQWiG-Nutzenbewertung. Das IQWiG kritisiert, dass es in unserem Dossier unklar bleibt, inwiefern die zweckmäßige Vergleichstherapie, insbesondere die Erhaltungstherapie mit Avelumab, umgesetzt wurde. Hier möchten wir erläutern: Der Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie KEYNOTE-A39 bzw. EV-302 war möglich, obwohl Avelumab erst nach Studienbeginn zugelassen wurde. Tatsächlich erhielten mehr als 50 Prozent der Patientinnen und Patienten, die prinzipiell für eine Avelumab-Erhaltung infrage kamen, auch Avelumab. Das entspricht der deutschen Versorgungsrealität. Wir haben dazu umfangreiche Analysen mit der Stellungnahme eingereicht. Die Studie KEYNOTE-A39 ist somit aus unserer Sicht uneingeschränkt für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet heranzuziehen.

Ich möchte zum Schluss noch einmal auf die herausragenden Daten der Studie KEYNOTE-A39 eingehen. Selten gibt es so eindeutige Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten. Die Kombinationstherapie führte für die Gesamtstudienpopulation zu einer historisch herausstechenden Verdopplung der medianen Überlebensdauer von 16 Monaten auf 32 Monate. Das bedeutet konkret, Patientinnen und Patienten überlebten fast eineinhalb Jahre länger als die Patienten im Kontrollarm.

Außerdem vereinfacht sich das Therapieparadigma mit der Kombination von Pembrolizumab mit Enfortumab Vedotin; denn die Platineignung des Patienten steuert nicht mehr die Behandlungsentscheidung. Auch deshalb wurde die Kombination schon vor der Zulassung zur Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung. Diese nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Kombination sowohl für cisplatin- als auch für carboplatine geeignete Patientinnen und Patienten rechtfertigt aus unserer Sicht den von uns abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend möchte ich drei Punkte hervorheben: Erstens. Das nicht resezierbare oder metastasierende Urothelkarzinom ist ein aggressiver Tumor, und Patientinnen und Patienten brauchen verträgliche Erstlinienbehandlungsoptionen. Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin deckt diesen therapeutischen Bedarf, und zwar unabhängig von der Platineignung des Patienten. Zweitens. Die Studie KEYNOTE-A39 bildet die deutsche Versorgungsrealität angemessen ab. Somit sind die Daten uneingeschränkt für die Nutzenbewertung relevant. Drittens. Die Daten der Studie KEYNOTE-A39 zeigen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens der Kombination. Wir sprechen hier von einer Verdopplung der Überlebensdauer der Patienten. Der Überlebensvorteil ist tatsächlich erheblich.

Wir bedanken uns an dieser Stelle und freuen uns, auch die Daten der KEYNOTE-A39 bzw. EV-302 zu besprechen; denn es gibt selten so eindeutige Ergebnisse, die den erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten zeigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Frénoy und Herr Felder. – Frau Frénoy, Sie haben als ersten Punkt, die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, adressiert. Deshalb betrifft die erste Frage an die Kliniker im Prinzip beide Wirkstoffe gleichermaßen. Das IQWiG hat bezogen auf die Umsetzung der zVT relevante Unsicherheiten gesehen, die insbesondere die nach Auffassung des IQWiG von der Fachinformation abweichende Dosierung von Gemcitabin sowie den Anteil an Patientinnen und Patienten, die Avelumab in der Erhaltungstherapie erhalten haben, betreffen. Wie schätzen Sie, Herr Grimm, Frau von Amsberg und Herr Wörmann, den Einsatz dieser Therapieoption im Vergleichsarm der Studie im Hinblick auf den klinischen Alltag ein? War das weit neben dem, was man klassischerweise in der klinischen Praxis sieht, oder kann man das unter das klinisch real existierende Behandlungsgeschehen subsumieren? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann kurz beginnen, vielleicht, damit Sie die Geschichte mitbekommen: Die Daten sind uns im Oktober 2023 auf dem damaligen ESMO-Kongress vorgestellt worden. Wir haben danach mit dem Medizinischen Dienst, damals noch mit Herrn Heil, Kontakt aufgenommen, weil alle der Überzeugung waren, dass wir das jetzt machen müssen. Damals gab es schon eine Vereinbarung ab dem Winter, also schon über ein Jahr, dass diese Kombination Off-Label eingesetzt wurde. Ich sage das einmal ganz positiv, weil es nicht selbstverständlich ist, dass das so glatt läuft, aber alle waren davon überzeugt, dass das etwas war, was wir den Patienten nicht mehr vorenthalten durften. Das geht jetzt mit relativ standardisierten Anträgen jeweils über die Krankenkassen, die auch die Kosten übernehmen.

Ich wollte nur den Rahmen nennen. So etwas machen wir nicht oft. Das haben wir bei Herceptin einmal gemacht und jetzt auch. Wir waren damals der Überzeugung, dass die Vergleichstherapie dem entsprach, was wir sonst tun würden, und haben damit diese etwa Verdoppelung der Overall-Survival-Daten als Hauptansatzpunkt genommen zu sagen, das müsste den Patienten jetzt gegeben werden. Es dürfte ihnen nicht mehr vorenthalten werden. – Details überlasse ich jetzt Herrn Grimm und Frau von Amsberg, aber das war unsere Einordnung, die auch der Medizinische Dienst damals sehr schnell geteilt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Ich kann gerne weiter ausführen. Ich bestätige gerne, was Herr Wörmann gesagt hat. Das entspricht unserer Versorgungsrealität, und zwar aus zweierlei Gründen. Was wir in der JAVELIN Bladder-Studie gesehen haben und was auch im Alltag ehrlicherweise den Einsatz von Avelumab beeinflusst, ist, dass die Patienten stabil bleiben müssen oder mindestens stabil nach platinhaltiger Chemotherapie. Hier waren nach dem Abschluss der Chemotherapie mindestens vier bis zehn Wochen gefordert, und es gibt zwar Patienten, die im Staging eine stabile Erkrankung erreichen, aber danach im kurzfristigen Progress sind. Die würden sich nicht für die Avelumab-Erhaltungstherapie qualifizieren. Das ist aber meines Erachtens in der Studie nicht messbar, weil es diese kurzfristigen Abfolgen von Bildgebungen und Überwachungen so nicht gegeben hat. Das heißt, es wird eher sogar overestimated, überschätzt, welche Patienten Avelumab-geeignet gewesen wären.

Das heißt, in der JAVELIN Bladder-Studie war das damals eine wirklich positive Patientenselektion, die da erfolgt ist, was damals ehrlicherweise zum Game-Changer geworden ist. Deshalb ist es wichtig und richtig, das als Vergleichsarm heranzuziehen, aber es spiegelt unsere Behandlungsrealität absolut wider, was auch in den Umfragen herausgekommen ist, die wir gemacht haben.

Um in das gleiche Horn zu blasen, das Herr Wörmann gerade genannt hat: Alle Leitlinien, internationale – S3-Leitlinie, hier sind wir nicht so schnell – haben Enfortumab Vedotin sofort

als neuen Standard definiert und die ESMO-Guidelines, die EAU-Guidelines, die für uns in Europa ausschlaggebend sind, solange wir die S3-Leitlinie noch nicht upgedatet haben, haben das sehr stark zum Ausdruck gebracht und gesagt, nur wenn die Patienten quasi dafür nicht geeignet sind, in der ESMO-Leitlinie sogar als sozusagen zweiter Track gezeichnet neben den anderen Optionen, dann sollte über die anderen Optionen nachgedacht werden. Das ist die stärkste Empfehlung, die wir in den letzten 30 Jahren nach der JAVELIN Bladder-Studie hatten. Das ist in der Form so wirklich noch nicht da gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor von Amsberg. – Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, Ihre Frage war zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, und da geht es einmal um das Gem-Cis-Schema, das hier verwendet wurde. Wir hatten das schon bei einer anderen Anhörung. Das kann sicherlich als adäquat gesehen werden, wie es in diesem Dreiwochsenschema in der Studie gegeben worden ist. Es gibt auch ein Vierwochsenschema, aber letztlich ist das Dreiwochsenschema absolut gebräuchlich. Früher haben wir an den Tagen 1, 8, 15 gegeben, das ist dann zu toxisch. Das ist im klinischen Alltag etabliert.

Die andere Frage war nach dem Anteil der Avelumab-Erhaltungstherapie. Das ist schwierig, weil die Avelumab-Erhaltungstherapie erst angesetzt hat, wenn die Patienten – – In die Studie sind nur Patienten eingegangen, die zumindest stabil waren oder eine Remission hatten. Dann begann die Beobachtung mit der Avelumab-Erhaltungstherapie. Es ist schwer zu sagen, wie viele Patienten von allen, die einmal mit einer Chemotherapie starten, das am Ende bekommen können. Wenn es 50 Prozent bekommen haben, ist das, denke ich, wahrscheinlich eine ganz realistische Annahme im Versorgungsalltag. Sie haben zwar mehr Patienten, die stabil sind oder eine Remission haben, aber die Avelumab-Erhaltungstherapie ist immer etwas, bis das im Versorgungsalltag angekommen ist. Es sind auch nicht immer alle Patienten, die nach vier bis sechs Zyklen Chemotherapie eine Erhaltungstherapie noch wahrnehmen. Ich glaube, darüber können wir lange philosophieren. Wir werden dazu keine harten Zahlen bekommen. Aber es hat zumindest ein erklecklicher Anteil der Patienten eine Erhaltungstherapie in dieser Studie bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Frau Weckwerth von der KBV, bitte.

**Frau Weckwerth:** Ich habe auch eine Frage zu der Avelumab-Erhaltungstherapie, aber ich glaube, Herr Professor Grimm hat das gerade beantwortet. Wenn man davon ausgeht, dass die Avelumab-Erhaltungstherapie in der Studie umgesetzt worden ist, würden Sie sagen, dass es ungefähr dem deutschen Versorgungskontext entspricht an Patienten? Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden. – Herr Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke, es dauert immer eine gewisse Zeit, bis eine Therapie etabliert ist. Bis wir das in der Breite adaptiert haben, dauert es in der Regel, würde ich sagen, zwei Jahre. Von daher, glaube ich, würde es dem Versorgungskontext, den es jemals erreicht hat, wahrscheinlich entsprechen. Mittlerweile machen wir keine Erhaltungstherapie, weil alle vor etwa einem Jahr auf EV/Pembro gewechselt haben. Von daher glaube ich, es hat dem Versorgungsalltag durchaus in etwa entsprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grimm. – Frau Weckwerth, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Weckwerth:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sievers vom GKV-SV, bitte.

**Herr Sievers:** Wir haben auch eine Frage zur Erhaltungstherapie mit Avelumab. Kamen aus Ihrer klinischen Sicht Patienten, die weniger als vier Chemotherapiezyklen mit platinbasierter Chemotherapie erhalten haben, beispielsweise aufgrund von Toxizitäten, und dann trotzdem



eine stabile Erkrankung haben, bis vor EV/Pembro für die Erhaltungstherapie in der Klinik infrage, oder war das quasi automatisch ein Ausschlusskriterium in der klinischen Praxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Grimm?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Frau von Amsberg hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung. Frau von Amsberg habe ich nicht gesehen. Bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** In der Studie waren mindestens vier bis sechs Zyklen Voraussetzung. Deshalb haben wir das als Voraussetzung für die Zentren herausgegeben. In der Versorgungsrealität ist das aber auch so umgesetzt worden, dass Patienten mit weniger Zyklen teilweise in die Avelumab-Erhaltungstherapie gegangen sind, wenn es denn triftige Gründe gab. Aber wir haben nicht dazu ermutigt, das so zu machen, weil dazu die Evidenzlage gefehlt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau von Amsberg. – Herr Sievers, Nachfrage?

**Herr Sievers:** Genau, ich hätte noch eine Nachfrage zu der Therapiepause. Klar, nach Platin kann ich verstehen, dass sich viele Patienten wahrscheinlich erst einmal eine Therapiepause wünschen. In der Zulassungsstudie von Avelumab war eine Therapiepause von vier bis zehn Wochen vorgesehen. Wenn die Patienten aber eine stabile Erkrankung und sich nicht eine längere Therapiepause gewünscht haben, wurde teilweise auch unter den vier Wochen weiterbehandelt. Trifft es da ebenso zu, dass man in der Praxis teilweise von der Studie abgewichen ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Davon gehe ich aus. Aber das ist nicht das Ergebnis, das damit getriggert worden ist. Sie haben diese Voraussetzung von vier bis zehn Wochen mit stabiler Erkrankung als Positivselektionskriterium. Das heißt, wenn Sie früher anfangen, haben Sie möglicherweise Patienten in Ihre Behandlung inkludiert, die diese stabile Erkrankung nicht über den Zeitraum gehalten hätten. Möglicherweise wäre dann das Ergebnis nicht in dieser Form ausgefallen, wenn Sie wissen, was ich meine.

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke beides, dass man sehr früh therapiert oder auch unterhalb der drei Zyklen bewegen wir uns eigentlich außerhalb des Labels. Von daher werden Behandler da sehr vorsichtig sein. Das Avelumab ist auch keines der preisgünstigen Medikamente. Unabhängig davon ist es im klinischen Alltag so, dass die Patienten nach Abschluss der Chemotherapie erst einmal ihre Bildgebung brauchen. Die Bildgebung muss mit den Patienten besprochen werden, und dann stellt man die Indikationen und plant das. Also dass das innerhalb von vier Wochen passiert, wird wahrscheinlich eher von untergeordneter Bedeutung gewesen sein.

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

**Herr Sievers:** Ja, die Frage ist beantwortet. Nur zum Label: Das Label von Avelumab stellt nicht explizit auf eine Therapiepause bzw. auf die Chemotherapiezyklen, die gegeben worden sein müssen, ab. Das ist im Zulassungslabel nicht enthalten.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ja, aber es wird in der Regel auf die Zulassungsstudie verwiesen. Von daher ist man immer gehalten, sich in dem Rahmen zu bewegen. Wenn ich das jemandem nach drei Zyklen gegeben hätte, hätte ich den vorher zur Krankenkasse geschickt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Sie haben dazu eine Nachfrage? Danach ist Frau Nink vom IQWiG an der Reihe.

**Frau Dr. Müller:** Ja genau, zu den Kriterien für die Avelumab-Erhaltungstherapie: Ich habe das so verstanden, dass die sehr eng sind und dass Sie das auch aus der Zulassungsstudie herleiten.

Wenn ein gewisser Teil der Patienten in dieser Studie, was eben von der GKV angesprochen wurde, vielleicht eingeschlossen wurde und die Avelumab erhalten haben, obwohl sie diesen strengen Kriterien vielleicht nicht entsprochen haben – – Ich weiß nicht, Frau von Amsberg hat dazu, glaube ich, etwas im Nebensatz gesagt, wenn ich das verstanden habe. Wozu würde das führen? Die Alternative wäre gewesen, sie hätten es gar nicht bekommen, wenn sie die Kriterien nachher nicht erfüllt hätten, oder sie hätten es doch bekommen, weil sie es dann erfüllt hätten. Aber würden Sie daraus eine Verzerrung in irgendeiner Richtung erwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Das bleibt spekulativ. Wir können nicht sagen, ob sich das in die eine oder andere Richtung verschoben hätte. Wir können es auch nicht überprüfen. Sollte ein großer Teil von Patienten, wovon wir nicht ausgehen, weil das alles erfahrene Zentren waren, wo wir annehmen würden, dass die sich an die Studienkriterien halten, was wir im Allgemeinen tun, also sozusagen von den zur Zulassung führenden Kriterien abgewichen sein, könnte es sein, dass mehr Patienten vor dem Progress abgefangen wurden, das heißt eigentlich der Kontrollarm im Vergleich zu dem verbessert wurde, was wir erwartet hätten, weil sie sozusagen im Progress eigentlich noch eine Behandlung durchgeführt haben, die aber eigentlich zum Abbruch der Studie geführt hätte, wäre der Progress direkt gemessen worden. Eine Verbesserung der Ergebnisse im Kontrollarm hätte sein können, wenn zu früh eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Genau, das hatte ich auch so herausgehört, wollte es aber gerne explizit haben. Also die Wahrscheinlichkeit ist nicht groß und falls überhaupt, dann in dieser Richtung. So fasse ich das zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Guten Tag! Ich wollte eine Frage anschließen, die sich auch mit dem Thema Erhaltungstherapie mit Avelumab beschäftigt. Wir haben in der Studie insgesamt das Problem, dass die Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht im Rahmen der Studienmedikation vorgesehen war. Das war nicht Teil der Behandlung im Vergleichsarm, und das ist ein Problem der Studie. Der Hersteller von Enfortumab Vedotin hat bereits mit dem Dossier entsprechende Sensitivitätsanalysen vorgelegt, wo im Prinzip versucht wurde, ein Stück weit die Kriterien der Avelumab-Studie nachzubilden.

Vielleicht noch einmal zur Einordnung: Da sehen wir, dass zumindest in dieser Cisplatin-Gruppe beispielsweise ungefähr ein Drittel der Patientinnen und Patienten das Avelumab erhalten hat. Dann haben wir ungefähr ein Drittel, da wäre es nicht möglich gewesen, weil schon ein Progress stattgefunden hat oder die Chemotherapie nicht zu Ende geführt wurde, und etwas weniger als ein Drittel verbleibt dann, wo man gegebenenfalls Avelumab hätte geben können, die Patientinnen und Patienten das nicht erhalten haben. Das ist die Ausgangssituation. Der pharmazeutische Unternehmer hat Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Darauf wurde auch im Eingangsstatement Bezug genommen, beispielsweise diese Sensitivitätsanalyse 2, die dann mit einer extremen Annahme daran gegangen ist, weil sie davon ausgegangen ist, dass alle Patientinnen und Patienten, die keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben, obwohl das möglich gewesen wäre, und die verstorben sind, sozusagen so betrachtet wurden, als wenn sie bis zum Beobachtungsende weitergelebt hätten.

Jetzt haben Sie mit der Stellungnahme, und das wäre konkret meine Frage, eine sogenannte Kippunktanalyse nachgereicht, in der diese Patientinnen und Patienten wieder sukzessive in die Analyse eingeführt werden. Dazu haben sie beschrieben, dass der Patient mit der kürzesten Überlebenszeit als erstes wieder in die Analyse eingefügt wurde. Wir haben nicht verstanden, was Sie mit der „kürzesten Überlebenszeit“ gemeint haben. Das wäre meine Nachfrage. Haben Sie damit gemeint, die kürzeste tatsächlich beobachtete Überlebenszeit bis

zum Versterben des Patienten oder die kürzeste imputierte Überlebenszeit oder gegebenenfalls auch die Summe aus beobachtet und imputiert? Das wäre meine Nachfrage dazu. Ich hoffe, ich habe das hinreichend gut erklärt.

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

**Herr Dornstauder (Astellas):** Danke für die Zusammenfassung unserer Sensitivitätsanalysen. Zur Kippunktanalyse: Wir gehen von dem Randomisierungsdatum bis zum tatsächlichen Todesdatum aus und haben dieses tatsächliche Datum ausgehend von der Beobachtungszeit, die sich daraus ergibt, wieder einfließen lassen; das heißt, die mit der kürzesten Überlebenszeit, die tatsächlich beobachtet worden ist. Wir kommen mit der Logik daher, dass zum einen ein Kaplan-Meier-Schätzer fortlaufend passiert. Es wäre ungewöhnlich, wenn dann zwischendrin wieder welche als unsterblich gewertet werden.

Die zweite Richtung, von der wir herkommen, ist die medizinische Rationale, die wir angelegt haben. Checkpoint-Inhibitoren haben eine Latenzzeit. Zum Beispiel bei der JAVELIN Bladder, auf die wir uns hier häufig berufen, sehen wir nach etwa drei bis vier Monaten eine Trennung der Kaplan-Meier-Kurven. Deshalb gehen wir davon aus, dass dieses Vorgehen von dieser Richtung her sachgerecht ist.

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

**Frau Nink:** Vielen Dank für die Info. Dann habe ich verstanden, wie Sie vorgegangen sind. Das heißt, die Patientinnen und Patienten mit der kürzesten faktischen Überlebenszeit sind als erstes in die Analyse eingefügt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage – Frau Nink hat es schon angesprochen und zusammengefasst – zu den Sensitivitätsanalysen. Ich muss sagen, es ist relativ komplex, womit wir hier konfrontiert werden. Sowohl Astellas als auch Frau Nink haben ausgeführt, dass die Sensitivitätsanalyse 2, nämlich dass die Patienten, die für Avelumab infrage kamen, es nicht erhalten haben und verstorben sind, so behandelt wurden, als hätten sie bis zum Datenschnitt überlebt, als hätten sie überlebt, dass die extrem konservativ ist. Das heißt, alle Patienten hätten von Avelumab bis zum Datenschnitt profitiert, indem sie weiterleben. Da war Einigkeit, das hat Frau Nink gesagt.

Wozu ich noch eine Frage zu hätte, ist die dritte Sensitivitätsanalyse, von der ich den Eindruck hatte, dass das die ist, die, soweit man das modellieren kann, der zu erwartenden Realität am nächsten kommt. Das sind nämlich wieder Patienten, die für Avelumab infrage gekommen wären und es nicht erhalten haben und die verstorben sind, wie die vorher auch. In dem Fall wurde praktisch mit einem Todeszeitpunkt ersetzt, wie er sich aus der JAVELIN Bladder 100-Studie ergeben hat. Man hat das, was man dort als Benefit von Avelumab gesehen hat, zu ihrem wirklichen Todeszeitpunkt dazu addiert. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch sage.

Jetzt meine Frage: Die 2 war eine ganz konservative, da zeigt sich auch noch ein signifikanter Vorteil. 3: Für wie realistisch halten Sie die? Ich weiß nicht, ob das von den Fachgesellschaften jetzt nachvollzogen werden konnte. Ist das eine, die relativ nah an dem ist – erst einmal kommt es mir so vor –, wovon man ausgehen kann? Sprich: Man tut so, als hätten die genau den Vorteil gehabt, den die Patienten in der JAVELIN Bladder Studie unter Avelumab gehabt haben. Das ist wichtig für die Frage der Quantifizierung und das Ausmaß des Zusatznutzens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich möchte mich eigentlich nicht dazu äußern, weil wir medizinische Fachexperten und keine Statistikexperten sind. Mein Verständnis des Ganzen ist, dass wir uns irgendwo zwischen in der Spanne bewegen zwischen der sehr konservativen Annahme, dass die Patienten alle bis zum Ende quasi gelebt haben und über die

Beobachtungszeit unsterblich waren, und der Annahme, wo man das modelliert hat. Aber ich glaube, das ist eine Spanne, die hier in der Statistik aufgemacht wird. Das ist für uns sehr schwer zu beurteilen. Ich weiß nicht, ob einer der Kollegen etwas dazu sagen möchte, aber ich finde das zu schwierig für uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Herr Dornstauder vom pU und Frau von Amsberg haben sich gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich muss wahrscheinlich zugeben, dass wir viel einfacher gedacht haben. Wir haben uns erst einmal den Vergleichsarm angeschaut und gesehen, dass der Vergleichsarm in der JAVELIN-Bladder-Studie ungefähr dieselbe mittlere Überlebenszeit hatte, wie hier im Kontrollarm, auch mit den beiden Platin-Armen. Wir haben gesehen, dass der Median der Überlebenszeit, wenn ich es richtig erinnere, bei 21 Monaten und jetzt bei 31 Monaten lag. Das war für uns die relativ simple Schlussfolgerung, weshalb wir, was ich schon gesagt habe, auf die Kassen zugegangen sind und gesagt haben, das ist deutlicher als das, was wir bisher in der Vergangenheit hatten. Ich gebe zu, dass das vielleicht zu einfach gedacht war. Auf der anderen Seite sehe ich auch, wenn wir jetzt in sehr kleinen Subgruppen mit sehr breiten Konfidenzintervallen denken, dass das Eis für uns als Kliniker für eine Entscheidung immer dünner wird.

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

**Herr Dornstauder (Astellas):** Vielleicht übergeben wir erst an Frau von Amsberg und dann wir als pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Ja, gerne. Im Wesentlichen ist das schon gesagt worden. Ich glaube, die Wahrheit liegt zwischen der extrem konservativen Rechnung und dem quasi Nichtgeben, und deshalb denke ich, die Idee, dass quasi mit der Lebenserwartung aus der JAVELIN Bladder zu rechnen ist, ist das, was für mein Gefühl, auch wenn ich es statistisch nur eingeschränkt nachvollziehen kann oder kein Statistiker bin, der Wahrheit wahrscheinlich schon relativ nahekommt, was aber immer bedeuten würde, dass tatsächlich alle Patienten, die es theoretisch hätten bekommen können, es wirklich bekommen haben, und da bleibt eine Restunsicherheit, weil, wie gesagt, diese strengen Vorgaben der JAVELIN Bladder, über die wir schon zweimal gesprochen haben, vier bis zehn Wochen, nicht erfasst wurden, sodass meines Erachtens die Zahl der Patienten eher über- als unterschätzt wird, die hier als qualifiziert betrachtet wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dornstauder, bitte.

**Herr Dornstauder (Astellas):** Sie haben zwei Möglichkeiten kurz angeschnitten, wie potenziell eine Annahme der tatsächlichen Todesfälle getroffen werden kann. Wir hatten einmal das IQWiG, das die Kippunktanalyse erwähnt hat. Hier gehen Patienten wieder sequenziell als Verstorbene ein, also zwischen dieser Maximalannahme und der Hauptanalyse. Hier haben wir innerhalb der Studie, also intern, valide einen Erwartungswert gebildet. Wenn man diesen den Anteil der Sterbefälle wieder erreicht, ist man bei einer Sterbereduktion von 36 Prozent in der Teilpopulation A und 16 Monaten MOS und in Teilpopulation B bei 43 Prozent Sterbereduktion und 12,7 Monaten.

Ich möchte nur kurz die zweite Möglichkeit erwähnen, um das in Relation zu setzen: Die zweite Möglichkeit war, diesen Patienten den Avelumab-Median wieder hinzuzuführen, die als unsterblich gewertet worden sind. Da sind wir in einem sehr ähnlichen Bereich, also quasi extern validiert über die JAVELIN Bladder. Da haben wir eine 39-prozentige Reduktion in Teilpopulation A und etwa 15 Monaten MOS, und in Teilpopulation B sind wir bei 46 Prozent und etwa 11 Monaten. Diese beiden Möglichkeiten gehen sehr in eine ähnliche Richtung und bestätigen diesen deutlichen Effekt, den wir in der Hauptanalyse gesehen haben, und für uns noch einmal die Robustheit des Ergebnisses.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grüninger, bitte.

**Frau Grüninger (MSD):** Wir möchten aus unserer Sicht bekräftigen, dass die Hauptanalysen die wichtigen Analysen für die Entscheidung sind, ob es einen Zusatznutzen gibt, und der ist erheblich. Die Sensitivitätsanalysen sind dafür da, die Robustheit zu zeigen, und das haben sie getan. Wir haben mit der Stellungnahme ebenfalls Sensitivitätsanalysen nachgereicht, die gezeigt haben und bestärkt haben, dass die Hauptanalysen korrekt und robust sind und dementsprechend auch in der Gruppe ein erheblicher Zusatznutzen da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Grüninger. – Herr Grimm, ist die Hand alt oder neu?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Die ist neu. – Frau Müller hat nachgefragt, in welcher Spanne wir uns bewegen und welche Annahme realistischer ist, was den Vergleichsarm betrifft. Vielleicht noch einmal aus klinischer Perspektive: Das Urothelkarzinom ist ein sehr aggressiver Tumor. Als wir noch Avelumab-Erhaltungstherapie eingesetzt haben, mussten die Patienten damit erst einmal dahin kommen. Das heißt, wir mussten Tumorkontrolle gewinnen, dass wir zumindest eine stabile Erkrankung erreicht haben. Die Ansprechraten und die Krankheitskontrolle sind so viel höher im EV-Pembro-Arm. 67 oder 68 Prozent hatten ein objektives Ansprechen gegenüber 44 Prozent im Vergleichsarm. Möglicherweise ist selbst die positive Schätzung noch nicht gut genug, weil wir – – Wir haben den Tumor durch diese Kombination von Anfang an viel besser unter Kontrolle als früher. Wir sehen es auch. Sie haben zwischendurch auch Gem-Cis/Nivo in dieser Runde diskutiert. Auch da haben wir mehr Krankheitskontrolle von Anfang an; nicht in dem gleichen Ausmaß. Aber ich glaube, das spielt schon eine wesentliche Rolle, warum uns die Ergebnisse so sehr überzeugt haben und wir das auch so schnell im klinischen Alltag übersetzt haben, wie Herr Wörmann betont hat.

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

**Frau Nink:** Ich würde gerne – wir sind jetzt schon mitten in der Pembro-Diskussion – noch etwas zum pharmazeutischen Unternehmer MSD und dem Dossier sagen, das wir zu Pembrolizumab von MSD bekommen haben. Wir hatten im Dossier überhaupt keine adäquate Auseinandersetzung mit diesem Problem, das wir die ganze Zeit diskutiert haben, also mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und konkret mit dem Punkt, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation war. Wir haben auch mit der Stellungnahme keine vollständigen Infos bekommen. Sie haben sowohl bezogen auf die vorgelegten Sensitivitätsanalysen, die nicht für beide Datenschnitte gleichermaßen gemacht wurden – – Sie haben noch weitere Sensitivitätsanalysen vorgelegt, zu denen Sie keinerlei methodische Erläuterung beigefügt haben. Man muss auch sagen, wenn es um die Daten des zweiten Datenschnitts geht, die von beiden Herstellern vorgelegt wurden, dass wir von Ihnen ungefähr 500 Seiten unstrukturierte Tabellen erhalten haben, wo auch Analysen fehlen. Beispielsweise fehlen die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten wie auch Subgruppenanalysen. – Das nur noch einmal, um das klarzustellen. Beispielsweise haben Sie die Sensitivitätsanalyse 2, über die wir schon verschiedentlich gesprochen haben, nur zu einem Datenschnitt vorgelegt und zu dem anderen nicht. Warum haben Sie das so selektiv gemacht, und warum haben Sie keine Beschreibungen dazu gefügt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von MSD darauf reagieren? Keiner? – Das nehmen Sie zur Kenntnis. – Frau Sahakyan.

**Frau Dr. Sahakyan (MSD):** Wir sehen, wie gesagt, die zVT umgesetzt, der Ersatz der Avelumab-Erhaltungstherapie in der KEYNOTE-Studie 39 bzw. EV-302 als umgesetzt, obwohl am Anfang der Studie Avelumab-Erhaltungstherapie noch nicht zugelassen war. Es wurde jedoch ein Protokoll-Amendment durchgeführt. Mit dem Protokoll-Amendment 4 wurde der Einsatz in der Studie konkretisiert. So hatten die Patienten die Möglichkeit, Avelumab-Erhaltungstherapie auch in der Studie zu bekommen. Was die Sensitivitätsanalysen und die Hauptanalysen angeht, haben wir jetzt, klar, sehr viel diskutiert. Aus unserer Sicht sind die

Hauptanalysen für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen. Die Sensitivitätsanalysen sind als Robustheit zu zeigen, und die bestätigen die deutlichen Vorteile dieser Kombinationstherapie. Klar, wir haben mit der Stellungnahme umfangreiche Analysen nachgereicht. Deshalb Entschuldigung, dass es mit den Tabellen und 500 Seiten durcheinander war. Wir wollten, dass auch seitens MSD alle nötigen Daten vorhanden sind, und das haben wir mit der Stellungnahme gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink.

**Frau Nink:** Ja, ich glaube, ich habe keine Antwort auf meine Frage bekommen. Ich würde gerne noch etwas zu dieser Protokolländerung sagen. Es ist richtig, es gab zwei Protokolländerungen, in denen, nachdem das Avelumab zugelassen war, auch darauf hingewiesen wurde, dass man das machen kann. Aber man hätte auch etwas anderes machen können. Man hätte Avelumab als Teil der Studienmedikation in die Studie aufnehmen können. Das ist in der Studie nicht passiert. Wir haben das durchaus in der Gesamtsituation bewertet, aber man hätte auch in der Studie selber noch weitergehen können. – Das vielleicht noch zur Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe keine Reaktion darauf. Dann habe ich noch eine Frage an die Kliniker, die sicher schnell zu beantworten ist. Wir haben festgestellt, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf derselben Datengrundlage unterschiedliche Zulassungen für Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab in Bezug auf die Platineignung erteilt worden sind, sodass sich im vorliegenden Verfahren zu Pembro eine kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten ergibt, die weder für eine cisplatin- noch für eine carboplatinbasierte Behandlung geeignet sind. Jetzt stellt sich uns die Frage: Hat diese Gruppe überhaupt eine Relevanz? Wie ist aus Ihrer Sicht ein Therapiestandard für diese Patientenpopulation darzustellen, oder kann man die einfach vergessen, um es einmal ganz platt zu sagen? Uns ist nicht erklärlich, wie auf der Basis minimal, aber doch unterschiedliche Dinge herauskommen können. – Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Cisplatineignung macht sich bei diesen Patienten häufig an der Nierenfunktion fest. Carboplatineignung: Wenn ein Patient nicht carboplatineignungsfähig ist, ist er meistens schlichtweg nicht therapiefähig. Es mag zwar sein, dass die dann noch einen Checkpoint-Inhibitor als Monotherapie bekommen, aber im Grunde genommen ist das in den meisten Fällen wahrscheinlich nicht sinnvoll. Von daher würde ich diese Gruppe in diesem Kontext als eher zu vernachlässigen ansehen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Für uns ist das eigentlich eine Bestätigung der Diskussion der letzten 15 Jahre. Frau von Amsberg hat gesagt, es gab wenig Fortschritt. Wir müssen kritisch sein. Wir haben fast jahrzehntelang darüber diskutiert, wo die Grenze für Cisplatineignung ist. Ist es nach der Creatinin-Clearance 64, 50 oder 40? Alle haben in die Richtung gedrückt, es etwas großzügiger zu machen, weil alle das Gefühl hatten, Cisplatin ist etwas besser als Carboplatin. Genauso kommt es hier auch heraus. Der Carboplatin-Anlauf ist schlechter als der von Cisplatin, weil das eine kränkere Gruppe von Patienten ist, die insgesamt nicht mehr so therapiefähig ist. Entsprechend ist der Unterschied für Enfortumab umso größer, weil die auf einem schlechten Niveau starten. Dann ist es genauso, wie Herr Grimm sagt. Was dann noch bleibt, ist eine Gruppe mit sehr individuellen Entscheidungen. Das sind Patienten, die zystektomiert sind, die sowieso schon große Probleme im Umgang mit der Erkrankung und Komorbidität haben. Ich muss kritischerweise sagen, Rauchen ist ein Kofaktor, also gibt es viele kardiovaskuläre Komorbidität. Ich glaube, es ist richtig abgebildet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau von Amsberg, auch so?

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Absolut. Das ist eine vernachlässigbar kleine Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es Fragen, Anregungen, Diskussionen? Keine mehr? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Nur eine kleine Anmerkung: Herr Wörmann, Sie liegen nicht so schlecht mit Ihrer, sagen wir einmal, klinischen Schätzung, dass Sie sich den Vergleichsarm angeschaut und gesagt haben, okay, das entspricht ungefähr dem, was wir erwarten würden, dem Benefit von Avelumab. Das ist nicht weit entfernt von dieser Sensitivitätsanalyse 3 – das nur zur Info –, die es wesentlich komplizierter macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Wörmann, dann ist Ihre Mittagspause gerettet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der ganze Tag ist gerettet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Dann können jetzt die beiden pharmazeutischen Unternehmer noch kurz zusammenfassen, damit unsere Mittagspause gerettet ist. Wer möchte beginnen? – Fangen wir mit Astellas an, dann machen wir MSD. Bitte schön. Herr Felder, vermute ich.

**Herr Dr. Felder (Astellas):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten uns für die gute Diskussion bedanken, die wir gerade geführt haben. Ich denke, es waren wichtige Fragen zum Stellenwert und zur Einordnung der Ergebnisse im Versorgungskontext dabei. Abschließend möchte ich nur kurz betonen, dass diese Daten für sich selbst sprechen, die nunmehr mediane Überlebenszeit von 36,7 bzw. – –

(Tonausfall)

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

Ich höre nichts mehr, Herr Felder. Wer kann für ihn einspringen?

**Herr Dr. Felder (Astellas):** Entschuldigung. Wir hatten gerade Probleme mit der Verbindung. Ich sage noch schnell einen letzten Satz: Abschließend möchte ich betonen, dass diese noch nie da gewesenen Effekte für sich selbst sprechen. Die nunmehr mediane Überlebenszeit von 36,7 bzw. 25,6 Monaten eröffnet in der Behandlung der Patienten ganz neue Möglichkeiten. Die Halbierung des Mortalitätsrisikos, die Verdopplung der Überlebenszeit, die langfristige Krankheitskontrolle sowie die Robustheit der Effekte über alle Analysen hinweg gesehen, lässt unsererseits eine Quantifizierung des Zusatznutzens eindeutig zu. Wir sehen für beide Populationen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Felder. – Frau Frénoy von MSD, bitte.

**Frau Frénoy (MSD):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Zum Abschluss möchten wir gerne drei Punkte hervorheben: das Thema zVT, die Zielgruppen und den Zusatznutzen der Kombinationstherapie. Zum ersten Punkt: Wir haben uns zur zVT umfänglich ausgetauscht, und die Frage wurde gestellt, ob die Studie KEYNOTE-A39 auch die deutsche Versorgungsrealität widerspiegelt. Wir haben von den Klinikern Aussagen gehört, wo auch geklärt werden konnte, dass die Chemotherapien im Kontrollarm richtig umgesetzt wurden und dass der Anzahl der Patienten die eine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben, dem tatsächlichen deutschen Versorgungskontext entspricht. Von unserer Seite her sehen wir somit, dass die Studie KEYNOTE-A39 eine solide Basis für die Nutzenbewertung bietet und dass die Daten uneingeschränkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Wir haben etwas zu verschiedenen Sensitivitätsanalysen gehört, und alle bestätigen die Hauptanalysen und die Richtungen, die die Hauptanalysen vorweisen. Wir haben mit unserer Stellungnahme vollumfängliche Daten eingereicht, um das zu bekräftigen.

Zum zweiten Punkt, den Zielgruppen: Wir sind kurz darauf eingegangen, dass es eine Gruppe gibt, die bei unserer Zulassung vorhanden ist, und zwar Patientinnen und Patienten, die weder für eine cisplatinhaltige noch für eine carboplatinhaltige Therapie geeignet sind. Wir haben von den Klinikern gehört, dass diese Gruppe sehr klein ist. Es wurde gesagt, dass es von der Größe her eine eher zu vernachlässigende Gruppe ist. Wir als pU sind sehr stolz darauf, dass

wir auch für diese kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten die Therapie durch unsere Zulassung zur Verfügung stellen.

Drittens möchte ich das von den Kollegen von Astellas Gesagte bekräftigen. Natürlich sind wir von den Daten voll und ganz überzeugt, die zeigen, dass diese Kombinationstherapie den Patienten einen erheblichen Zusatznutzen bringt. Wir haben herausragende Daten im Gesamtüberleben mit einer Verdopplung der medianen Lebensdauer. Wir haben von den Klinikern gehört, es ist jetzt in alle relevanten Leitlinien aufgenommen, es wird für die Patienten angewandt. Wir sehen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten Vorteile. In der Gesamtschau kann aus unserer Sicht somit der erhebliche Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin bei allen platingeeigneten Patientinnen und Patienten gezeigt werden. Wir bedanken uns noch einmal bei Ihnen und wünschen dem Unterausschuss eine gute Mittagspause.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, darüber freuen wir uns. – Wir wünschen uns selbstverständlich in erster Linie, dass die Patienten von den Therapieoptionen profitieren, die wir hier beraten. Die Mittagspause haben Sie gleichermaßen. Wir sehen uns gleich wieder, Frau Frénoy. Herr Wörmann ist auch gleich wieder dabei, wenn wir uns mit Pembro beim Triple-negativen Mammakarzinom beschäftigen. Ich glaube, Herr Grimm ist dann nicht mehr dabei, auch nicht die klinische Expertin. Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir können diese Anhörung an der Stelle beenden. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was hier besprochen worden ist. Ich unterbreche jetzt bis 13:15 Uhr. Allen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:36 Uhr