

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Avelumab (D-646)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Juli 2021
von 10:00 Uhr bis 11:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Mundel
Herr Schlichting
Frau Trescher
Frau Dr. Osowski

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

Frau Dr. Ellinghausen
Herr Dr. Buhck

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

Herr Kusick
Frau Popfinger

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

Frau Dr. Bölke
Frau Schmitter

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Dr. Spehn

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

Frau Utzinger
Herr Reusch

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

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir können pünktlich beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder Anhörungstag, aber überschaubar; nur vier Anhörungen. Wir beginnen mit Avelumab zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, Erstlinienerhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie. Basis der heutigen Anhörung im Rahmen des §-35-a-Verfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie, Roche Pharma, Bristol-Myers Squibb, Astellas Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst habe ich wieder die lästige Pflicht, die Anwesenheit festzustellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Merck Serono müssten anwesend sein Herr Dr. Mundel, Herr Schlichting, Frau Trescher und Frau Dr. Osowski, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für den vfa Herr Dr. Rasch, für Roche Frau Dr. Ellinghausen und Herr Dr. Buhck, für Bristol Herr Kusick und Frau Popfinger, für Pfizer Frau Dr. Bölke und Frau Schmitter, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Spehn, für Astellas Frau Utzinger und Herr Reusch. Sie fehlen beide. – Seien Sie uns alle herzlich willkommen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt Stellung zu nehmen. Danach machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? – Frau Dr. Osowski, Sie haben das Wort, bitte.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte zu dem von Merck und Pfizer gemeinsam entwickelten PD-L1-Inhibitor Avelumab zu sagen, der in der neu zugelassenen Indikation der Erstlinienerhaltungstherapie beim Urothelkarzinom bereits Eingang in die Leitlinien gefunden hat. Mein Name ist Ulrike Osowski, ich leite als Ärztin den Bereich Market Access, HTA und Versorgungsforschung bei der Merck Serono GmbH. Herr Professor Hecken, erlauben Sie zunächst meinem aus Pfizer- und Merck-Kollegen zusammengesetzten Team, sich vorzustellen.

Frau Trescher (Merck Serono): Guten Morgen! Mein Name ist Saskia Trescher, ich arbeite bei Pfizer in dem Team, das für die Projekte rund um die Nutzenbewertung zuständig ist, und ich war gemeinsam mit meinen Kolleginnen und Kollegen von Merck für die Dossiererstellung verantwortlich. – Danke.

Herr Schlichting (Merck Serono): Mein Name ist Michael Schlichting, ich bin Statistiker und arbeite bei Merck in Darmstadt als globaler Biostatistical HTA-Lead.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Danke. – Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie kann jetzt erstmals das Fortschreiten der Erkrankung herausgezögert werden. Avelumab wird hierzu im Anschluss an die unmittelbar vorangegangene Chemotherapie gegeben, wenn das Tumorwachstum ausgebremst werden konnte. Durch Avelumab wird hier eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um sieben Monate oder 50 Prozent erreicht; also ein erheblicher Zusatznutzen für die Patienten.

Was bedeutet das Urothelkarzinom für den Patienten? Das Urothelkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit einer sehr schlechten Prognose. Bei den eher älteren Patienten ist es meist eine Zufallsdiagnose. Der Patient hat häufig keine oder nur unspezifische Symptome, bis ihn sichtbares Blut im Urin aufschreckt. Viele der Patienten weisen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen in den Lymphknoten oder anderen Organen auf. Nach einer radikalen Operation mit Entfernung der Harnblase

treten bei fast jedem Patienten innerhalb von nur drei Jahren Fernmetastasen auf. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt daher unter 20 Prozent. Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms werden in der Erstlinie überwiegend platinbasierte Chemotherapien eingesetzt. Avelumab bedeutet hier einen Paradigmenwechsel für den Patienten: der erste Therapiefortschritt mit erheblicher Verlängerung des Gesamtüberlebens seit mehr als 30 Jahren für diese Patienten.

Was bedeutet die Therapie mit Avelumab für den Patienten? Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um sieben Monate. Das sind 50 Prozent gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassung von Avelumab als Erstlinienerhaltungstherapie basiert dabei auf der JAVELIN-Bladder-100-Studie, einer randomisierten kontrollierten Studie im Vergleich zu Best Supportive Care. Die JAVELIN-Studie zeigt einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet. Das Fortschreiten der Tumorerkrankung, der Tumorprogress, wird nach der platinbasierten Chemotherapie herausgezögert. Das Gesamtüberleben wird um 50 Prozent durch die Monotherapie mit Avelumab verlängert. Damit haben die Patienten eine Chance auf eine Überlebenszeit von mehr als zwei Jahren ab Beginn der Erstlinientherapie.

Wie verträglich ist die Therapie mit Avelumab für den Patienten, und wie beeinflusst sie seine Lebensqualität? Die bekannte gute Verträglichkeit von Avelumab wurde in dieser Studie bestätigt. Bei den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelt es sich um bekannte, in der Regel gut handhabbare Ereignisse, die im Vergleich zu dem bisher üblichen beobachtenden Abwarten umgesetzt als Best Supportive Care zu werten sind. Insgesamt zeigt sich hier ein sehr ausgewogenes Bild. Natürlich ist die Lebensqualität für die Patienten dabei von besonderer Bedeutung. Avelumab führt nicht nur zu einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate im Vergleich zu Best Supportive Care, also um 50 Prozent, die Patienten in der randomisierten kontrollierten Studie bewerteten ihren Gesundheitszustand in der Avelumab-Gruppe sehr ähnlich zu den Patienten, die eine bestmögliche symptomlindernde Best Supportive Care erhielten. Die Patienten haben ihre Lebensqualität in dem validierten Fragebogen FACT Bladder Symptom-18 dokumentiert, der sowohl die symptombezogene als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Die Unterlagen zur Validierung des Fragebogens aus dem Dossier haben wir unserer schriftlichen Stellungnahme beigelegt. Die Patienten bewerteten Morbidität und Lebensqualität unter Avelumab oder symptomlindernder Best Supportive Care vergleichbar. Dies ist als ein erheblicher Nutzen für die Patienten zu werten.

In der Gesamtschau stellt sich somit der Zusatznutzen von Avelumab in der Erstlinienerhaltungstherapie des Urothelkarzinoms im Vergleich zu Best Supportive Care als erheblich dar, basierend auf der 50-prozentigen Verlängerung des Gesamtüberlebens um sieben Monate, dem ausgewogenen, gut handhabbaren und bereits aus den zugelassenen Indikationen bekannten Verträglichkeitsprofil und der aus Sicht der Patienten im Vergleich zu Best Supportive Care nicht veränderten Krankheitssymptomatik und Lebensqualität. Wir sind stolz darauf, dass die Erstlinienerhaltungstherapie mit Avelumab inzwischen Eingang in verschiedene Leitlinien gefunden hat und damit den neuen Therapiestandard in der Erstlinie setzt.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns nun auf den gemeinsamen Austausch mit Ihnen zu unserer neuen Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Osowski, für diese Einführung. Ich habe eingangs zwei Fragen. Die erste geht an die AkdÄ, die zweite an Herrn Grimm und Herrn Wörmann. AkdÄ: Sie führen in Ihrer Stellungnahme aus, dass es sich bei der Behandlung im Interventionsarm im Wesentlichen um das Vorziehen einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie als Erhaltungstherapie handele, und im Kontrollarm keine Zweitlinientherapie definiert worden sei. Das hat mich vor die Frage

gestellt: Was könnte das denn sein? Können Sie vor diesem Hintergrund erläutern, wie Sie die Versorgungspraxis in Deutschland für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemo progressionsfrei sind, definieren?

Daran schließt sich die Frage an die DGHO und die Deutsche Gesellschaft für Urologie an: Sie sagen ganz klar, dass Avelumab bereits zum Therapiestandard für Patienten nach einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Progress geworden ist, dass sie von der ESMO als Grad-4-Empfehlung vorgesehen ist. Sie sagen, dass es Probleme geben könnte, wenn das IQWiG die Neubildungen einschließlich Zysten und Polypen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuordnet, weil das mit Blick auf die IQWiG-Methodik problematisch sein könnte. Sie sagen des Weiteren, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse Amylase- und Lipaseerhöhung typische und zumeist asymptomatische Nebenwirkungen der CI seien. Das passt, glaube ich, ein wenig zusammen. Erster Komplex, wie gesagt: Ist das, was hier im Studiendesign abgebildet worden ist – jetzt als erste Frage an die AkdÄ – so korrekt oder nicht korrekt? Die AkdÄ hält es jedenfalls für hinterfragenswert. Dazu hätte ich gerne von beiden eine Aussage, und dann müssten wir uns mit den Nebenwirkungen und mit der daraus resultierenden Herabstufung beschäftigen, wie wir es aus dem Dossier kennen.

Vielleicht beginnt die AkdÄ. Wer möchte etwas sagen? – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben eben gehört, dass die Behandlung mit Avelumab den ersten Therapiefortschritt mit einem Überlebensvorteil seit 30 Jahren darstellen soll. Das stimmt nicht ganz, weil Belmont 2017 seine Arbeiten zur Folgetherapie nach Chemotherapie, aber Folgetherapie erst im Progress veröffentlichte. Die zeigte ebenfalls einen Überlebensvorteil. Insgesamt waren die Überlebenszeiten in beiden Armen kürzer als in der Avelumab-Studie. Aber die Hazard Ratio war praktisch gleich um 0,7 herum. Also, es ist die zweite Therapiemodalität, die einen relevanten Überlebensvorteil beim metastasierten Blasenkarzinom zeigt, nicht die erste. Dann wurde gesagt, es sei jetzt der neue Standard in der Erstlinie, Avelumab zu geben. Das ist auch nicht klar. Der bisherige Standard nach Erscheinen der Belmont-Studie 2017 ist eine Folgetherapie mit Pembrolizumab in dem Moment, in dem nach einer vorangegangenen Chemotherapie mit Platin eine Progression eintritt. Standard heißt, dass es sowohl in der deutschen Leitlinie als starke Empfehlung und in der NCCN-Leitlinie der USA als einzige Grad-1-Empfehlung ausgedrückt wird.

Die Avelumab-Studie begann, bevor diese Daten veröffentlicht wurden und 16 Monate vor der Zulassung von Pembrolizumab in Europa. Die Rekrutierung dauerte insgesamt 36 Monate. Das heißt, als 40 Prozent der Rekrutierungszeit um waren, änderte sich der Standard der Therapie. Die Behandlung wurde trotzdem durchgezogen. Was wir in den Studienprotokollen zu Avelumab vermisst haben, ist ein Amendement, in dem die Untersucher darauf hingewiesen wurden, dass zumindest im Kontrollarm, im Best-Supportive-Care-Arm, jetzt eine hochwirksame Immuntherapie etabliert ist. Da hätten die Untersucher aufgefordert werden können, die den Patienten auch anzubieten; das ist offensichtlich nicht erfolgt. Trotzdem gibt es ausweislich des Moduls 4, und das steht auch im IQWiG-Bericht, bei 44 Prozent der Patienten in Best Supportive Care insgesamt eine Folgetherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor, sei es Pembrolizumab oder Atezolizumab oder Nivolumab. Also, bei 44 Prozent ist es erfolgt. Aber dadurch entsteht unseres Erachtens ein Bias zuungunsten der Kontrollgruppe; denn 44 Prozent müssen bei der klaren Empfehlung, die mittlerweile für die Folgetherapie besteht, als zu wenig gelten.

Wir wissen damit nicht, was besser ist: eine Zweitlinientherapie im Moment des Progresses oder eine vorgezogene Zweitlinientherapie früh nach Beendigung einer erfolgreichen Chemotherapie. „Früh“ heißt laut Studie vier bis zehn Wochen, also nicht unmittelbar. Aber welcher dieser beiden Wege besser ist, wissen wir nicht, und die Studie gibt es nicht her. Vielleicht hätten Untersuchungen zum Verlauf

nach einer dann im Amendement spezifizierten Folgetherapie geholfen, um das zu klären. Letztlich bleibt die Frage aber unbeantwortet, und diese beiden Möglichkeiten stehen nebeneinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Jetzt hat sich Herr Professor Mühlbauer noch gemeldet. Danach würde ich Herrn Grimm und Herrn Wörmann das Wort geben. Frau Teupen hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke, Herr Hecken. – Ich hoffe, Sie können mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Sehr schön. Das weiß man immer erst durch die Antwort. – Im Prinzip hat es Herr Spehn wunderbar zusammengefasst; das ist eigentlich unser Hauptpunkt. Dementsprechend sehen wir das nicht so sehr als einen Paradigmenwechsel. Aber das ist ein Phänomen, das wir in der Onkologie zurzeit häufiger haben, dass sich der therapeutische Standard ziemlich rasch ändert. Wir würden in dem Moment auch sagen: Jawohl, wir sehen den therapeutischen Nutzen für diese Patienten, beim Zusatznutzen im Vergleich zum Versorgungskontext sind wir uns nicht so ganz sicher. Wir halten den im Moment, insbesondere im Vergleich zu den anderen Vertretern dieser Wirkstoffgruppe, für nicht quantifizierbar. Vielleicht würden entsprechende Subgruppenanalysen – – Wir wissen, dass es Länder gibt, in denen die PD-L1-Antikörper etwas besser verfügbar sind, und Länder, in denen sie weniger verfügbar sind. Die Studie war sehr weit international, da wäre eine Auswertung von Interesse, zum Beispiel Länder, in denen PD-L1 eher etwas später eingesetzt wird, und Länder, in denen es früher eingesetzt wird, wie Herr Dr. Spehn ausgeführt hat. Dementsprechend sagen wir: Jawohl, wir sehen einen Zusatznutzen, wir halten ihn allerdings in einem sich tatsächlich schnell wandelnden therapeutischen Feld derzeit nicht für quantifizierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Wörmann hat die Hand gehoben und dann Herr Grimm. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fange ich an und weise darauf hin, dass es nach unserer Meinung eher eine konzeptionelle Frage des Herangehens an die Behandlung dieser Patienten ist als eine methodische Frage. Der erste Punkt, der gemacht wurde, ist, dass man sich eine Selektion von Patienten genommen hat, die gut auf Chemotherapie ansprechen. Das macht für uns großen Sinn. Wir haben ein paarmal diskutiert, dass, wenn man am Anfang schon mit Immuncheckpoint-Chemo anfängt, bei einer kleinen Gruppe von Patienten Immuncheckpoint schlechter läuft, weil die, die sehr rasch fortschreiten, nicht profitieren können. Das ist sozusagen verschenktes Engagement, verschenkte Immuntherapie. Hier hat man sich schon auf die Patienten selektioniert, die grundsätzlich eine stabile Erkrankung mit Platin erreicht haben. Das sind nicht die, die man zu diesem Zeitpunkt sonst behandeln will, weil sie nicht progredient sind; soweit die Zulassung. Pembrolizumab dürfte man hier nicht einsetzen. Das heißt, man selektioniert hier für die Patienten, die eine Überlebenschance haben, auch für eine gewisse Zeit, und gibt denen die Immuntherapie.

Jetzt kann man denken – und das war, glaube ich, das Argument von Herrn Spehn –: Jetzt warten wir lieber bei diesen Patienten ab, ob sie ein Rezidiv bekommen. Das kann man so machen. Ich finde es persönlich schwierig, weil diese Patienten – Herr Grimm kann das noch deutlicher sagen – sehr belastete Patienten sind. Wenn es lokal rezidiviert, ist das eine schwierige lokale Situation. Wenn sie Metastasen bekommen, zum Beispiel Knochenmetastasen, ist das auch belastend. Das für eine Zeit zu verhindern, würden wir an sich als Wert sehen. Deshalb haben wir gesagt, das ist ein neuer Standard. Das Wort „Paradigmenwechsel“ haben wir in unserer Stellungnahme hoffentlich nicht gebraucht, weil

Immuncheckpoint-Inhibitoren kein Paradigmenwechsel sind. Es ist nur in dieser Indikation jetzt neu eingesetzt worden. Das hätten wir von uns aus nicht so gesagt, haben es, glaube ich, auch nicht getan. Das heißt, konzeptionell macht es Sinn, bei dieser sehr aggressiven und morbiditätsträchtigen Krankheit frühzeitig eine Immuntherapie einzusetzen.

Herr Hecken, Sie hatten nach den Nebenwirkungen bezüglich der IQWiG-Diskussion gefragt. Wir haben ehrlicherweise, glaube ich, direkt aufgeschrieben, was im IQWiG-Bericht selbst schon thematisiert wurde. Man hat selbst schon Sorge gehabt, ob diese Aufführung der Polypen und sekundären Neoplasien wirklich richtig ist. Wir glauben, dass das nicht so ist. Das heißt, bei dieser Art von Nebenwirkungen sollte man das, glaube ich, wie wir das schon bei anderen Urogenitaltumoren gehabt haben, hier herausnehmen.

Der letzte Punkt, der relevant wäre, ist: Wie stark sind die klinisch relevanten Nebenwirkungen im Vergleich zu Labornebenwirkungen? Aus der klinischen Erfahrung ist eine Erhöhung der Lipase und Amylase als relevant zu sehen, was beobachtet werden muss. Aber in der Regel ist es keine klinische Pankreatitis. Insofern ist es eher ein Laborphänomen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm, dann Frau Teupen, Herr Blindzellner vom GKV-SV, und dann hatte sich Herr Spehn noch einmal gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Dem, was Herr Wörmann gesagt hat, ist voll zuzustimmen. Ich denke, das Konzept funktioniert grundsätzlich deshalb, weil das Urothelkarzinom eine sehr aggressive Erkrankung ist. Auch wenn die Patienten durch eine Chemotherapie in eine Remission oder eine stabile Erkrankung überführt werden, kommen sie in der Regel sehr rasch in den Progress. Wenn wir auf die Progression warten, wie wir es bisher gemacht haben, dann gibt es Patienten, die in einen so massiven Progress kommen, dass sie nicht mehr therapiefähig sind. Von daher macht es Sinn, gegenüber früher die Therapie als Sequenz durchzuführen, Chemotherapie und aus meiner Sicht möglichst zeitnah gefolgt von der Therapie mit Avelumab, wie das jetzt neu zugelassen ist. Früher hätten wir im Grunde genommen auf den Progress gewartet. Das Konzept ist so einfach besser.

Noch eine Ergänzung zu den Laborwerten: Ich führe selber mehrere Checkpoint-Inhibitor-Studien durch und sehe praktisch von den insgesamt 50, 60 Studienzentren, die wir betreuen, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, unter anderem Amylase-/Lipaseerhöhung. Das ist fast immer asymptomatisch und eine reine Laborwertveränderung. Das führt zwar zu Stress beim Behandler, weil er die Laborwerte dann engmaschig kontrollieren muss, aber meistens hat es keine negativen Folgen für den Patienten. Das führt gelegentlich dazu, dass die Therapie einmal unterbrochen wird und man schaut, wie sich die Laborwerte verändern, aber in der überwiegenden Mehrzahl, auch bei Grad 3, sogar Grad 4, kann man die Therapie vorsichtig, also kontrolliert, fortsetzen, und es hat darüber hinaus auf den Patienten selber keine unmittelbaren Auswirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Herrn Blindzellner vom GKV-SV und dann noch einmal Herr Dr. Spehn von der AkdÄ. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe Fragen zu anderen Themenkomplexen, ich weiß nicht, ob Herr Blindzellner noch etwas dazu sagen möchte. Sonst würde ich die Frage zurückstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich Sie nach hinten schieben; okay. – Herr Blindzellner, bitte.

Herr Blindzellner: Ich habe auch einen eigenen Punkt. Also, machen Sie gerne, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an den Hersteller zur Erfassung der Lebensqualität. Sie haben es gerade ausgeführt. In der IQWiG-Bewertung wurde gesagt, dass der NFBISI-18 zum Messen der Lebensqualität nicht geeignet ist, sondern eher der Morbidität zuzuschreiben wäre, was auch die Entwickler selber darstellen. Können Sie die Rationale darlegen, warum Sie dieses Instrument gewählt haben, weil das doch eher Morbidität sein könnte?

Die zweite Frage hätten wir zur Erfassung der Abbrüche wegen UE. Das IQWiG schreibt, dass es nur im Interventionsarm gemessen wurde, obwohl laut Analyseplan auch im BSC-Arm. Jetzt kann das IQWiG das nicht vergleichend darstellen. Vielleicht können Sie die Rationale erklären, weil das immer ein wichtiger Punkt für die Bewertung ist? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Herr Schlichting, bitte.

Herr Schlichting (Merck Serono): Die Frage bezog sich auf den Lebensqualitätsfragebogen, den FACT Bladder Symptom-18. Das ist ein etwas reduzierter Fragebogen gegenüber dem, was man bisher verwendet. Das hat auch damit zu tun, dass man die Patienten nicht unnötig belasten will. Dieser Lebensqualitätsfragebogen ist auf die Symptomatik fokussiert, enthält aber auch körperliche, emotionale und funktionale Dimensionen, sodass man die Lebensqualität entsprechend abbilden kann. Wir sehen in unseren Analysen die Aufrechterhaltung der Lebensqualität im Zusammenhang mit der lebensverlängernden Avelumab-Therapie. Die Punkte Lebensqualität, um das zu verdeutlichen, sind abgedeckt durch das emotionale Wohlbefinden mit Fragen wie: Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird. Oder andere Fragen: Ich kann mein Leben genießen, ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden. Das waren in dem Fragebogen die drei Punkte, die von den Patienten und von den Klinikern als die fünf wichtigsten Aspekte genannt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend vermutlich Frau Trescher.

Frau Trescher (Merck Serono): Bezüglich der Frage zu dem Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Wir wollen noch einmal festhalten, dass wir die Zahlen im Dossier dargestellt haben, aber nach wie vor der Meinung sind, dass man für den Vergleich im BSC-Arm die Therapie per se nicht abrechnen kann. Deshalb haben wir darin null Patienten angegeben und entsprechend für die Avelumab-Patienten die entsprechende Zahl. Von daher sind unserer Meinung nach die Daten im Dossier enthalten und können nachgelesen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, zufrieden?

Frau Teupen: Ja, einigermaßen. Ich denke, Herr Vervölgyi hat sich auch gemeldet. Wir sehen schon, es ist etwas schwierig, zu sagen, eine einzelne Frage ist nicht unbedingt die Multidimensionalität der Lebensqualität, aber erst mal vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt muss ich noch einmal zu Herrn Spehn kommen, der sich gemeldet hatte, als es um die Methodik ging, damit wir das noch abarbeiten können. Herr Mühlbauer, haben Sie zu diesem Komplex eine Frage oder zu einem anderen?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Dann würde ich Sie nach Herrn Spehn drannehmen, dann Herr Blindzellner und dann Herr Vervölgyi. – Bitte, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich wollte auf die Meinung antworten, dass es klar sei, dass jetzt das neue Konzept, die Zweitlinie vorzuziehen, besser sei. Das ist sicherlich als Expertenmeinung akzeptabel, und auch wir halten es für möglich, dass das dabei herauskommt. Aber: Es gibt dazu keine Daten. Wir haben zumindest keine Daten gefunden, dass eine unmittelbar an die Chemotherapie anschließende Immuntherapie besser ist als eine, die erst im Moment der Progression durchgeführt wird. In dieser Zwischenzeit gibt es – das kann man dazu sagen – für die Patienten, die im Kontrollarm sind oder die auf die Zweitlinientherapie warten, eine Zeit ohne Behandlungssymptome, hoffentlich auch ohne Erkrankungssymptome, ohne Therapie. Das kann einen eigenen Wert darstellen. Wie hoch der ist, wird man nur herausbekommen, wenn man die Konzepte vergleicht.

Vielleicht wäre es hilfreich, wenn der pharmazeutische Unternehmer, der Sponsor, einmal schauen würde, wie die Überlebenszeit in den Bereichen ist, in denen regelhaft eine Zweitlinientherapie erfolgt – ich würde zum Beispiel in Mitteleuropa sagen – und wie die Ergebnisse in Ländern aussehen, in denen nicht so konsequent behandelt wird. Darunter sind Länder wie Russland, Serbien, Argentinien, Brasilien, Indien, wo man sehr unsicher sein muss, ob eine teure Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Progress wirklich angeschlossen wird, wenn die Patienten außerhalb der Studie sind. Man könnte daran vielleicht auch erkennen, wie weit die Zweitlinientherapie, wenn sie denn gut gemacht wird, für eine Gleichwertigkeit sorgt. Es müssten wirklich die verglichen werden, bei denen eine Zweitlinientherapie regelhaft gemacht worden ist. Dann könnte man sagen: Das eine ist besser als das andere. Noch besser wäre eine direkte Studie Head-to-Head dieser beiden Konzepte. Man kann aber nicht sagen, es wird schon so sein, dass das das Bessere ist. Ich glaube, dafür reichen die Daten nicht aus. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Ich nehme an, Herr Professor Grimm, Sie dazu, oder?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mundel, auch dazu? Dann würden wir mit der Frage der Lebensqualität weitermachen, zu der sich Herr Mühlbauer noch gemeldet hat. Dann, damit wir wieder ins System kommen, Herr Blindzellner und Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Herr Spehn, wie ich gerade gesagt habe, ist aus meiner Sicht in der Studie, ohne dass ich den genauen Prozentsatz in Erinnerung habe, in einem relevanten Anteil Folge-therapie bei Progress gegeben worden. Ich kann das nicht nach den einzelnen Ländern aufschlüsseln; das weiß ich nicht. Das muss die Pharmafirma beantworten. Aber es gibt sowohl die späte Checkpoint-Inhibitor-Therapie, die, wie Sie gesagt haben, im Verlauf der Studie zugelassen worden ist, als auch die Therapie, die die Möglichkeit einer Chemotherapie – – Wir hatten zwei randomisierte Studien zu Checkpoint-Inhibitoren gegen Chemotherapie, eine mit Atezolizumab, die hat keinen Überlebensvorteil gezeigt, und eine mit Pembrolizumab, die hat einen moderaten Überlebensvorteil gezeigt. Wenn Sie die Dimension dieser frühen Therapie sehen, glaube ich, dass man in der Summe sagen kann, dass das das richtige Konzept ist. Das ist nicht die Expertenmeinung von Herrn Wörmann und mir, sondern auch die Meinung der Fachgesellschaften, die das in ihre Leitlinien aufgenommen haben und aufnehmen werden. Die Dimension ist hier einfach eine andere.

Das liegt daran, dass das Urothelkarzinom so aggressiv ist. Die Leute, die in den Progress kommen, sterben und sterben ganz schnell und bekommen unter Umständen keine Therapie mehr. Auch in Osteuropa gibt es durchaus die Möglichkeit, ein Taxan oder Vinflunin zu geben. Die Pharmafirma wird

sicherlich besser sagen können, wie hoch der Anteil der verschiedenen Therapien war. Aber insgesamt denke ich schon, dass hier ein relevanter Anteil an Therapien gegeben worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Dr. Mundel vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Das kann ich nur bestätigen. Zum einen liegt mit der JAVELIN-Bladder-100-Studie eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie vor, die genau diesen Überlebensvorteil gezeigt hat, die zu diesem erheblichen Überlebensvorteil durch Avelumab um mehr als sieben Monate geführt hat. Was Herr Professor Grimm gerade angesprochen hat: Die Patienten sind sehr krank. Es ist eine hochaggressive Erkrankung nach Ende der platinbasierten Chemotherapie. In der Situation vor der Zulassung von Avelumab war es so, dass weniger als 50 Prozent überhaupt in die Zweitlinienbehandlung gekommen sind. Das heißt, über 50 Prozent der Patienten haben überhaupt keine Chance erhalten, eine aktive Immuntherapie zu bekommen, weil sie schon so krank waren, dass sie das nicht mehr erhalten konnten oder gar gestorben sind.

Der nächste Punkt: Es ist auch keine vorgezogene Secondline-Therapie, es ist die Avelumab-Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms, und die baut den Erfolg der Erstlinienplatintherapie entsprechend aus, sie baut auf dieser Chemotherapie in der Firstline auf. Die Patienten müssen nicht mehr auf den Tumorprogress warten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mundel. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Mühlbauer anschließend an die Diskussion, die wir wegen der unerwünschten Ereignisse hatten, danach wären Herr Blindzellner und Herr Vervölgyi dran. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich habe eine kurze Gegenfrage: Gibt es eine Analyse, wie zum Beispiel Herr Dr. Spehn vorgeschlagen hat, dass man gesagt hat: Wie war das Outcome im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Ländern, in denen ein hoher PD-L1-Anteil in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde, gegenüber Ländern, in denen das – –.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie nicht mehr, Herr Mühlbauer, es ist eingefroren, aber wir haben die Grundfrage verstanden. Frau Osowski, wollten Sie darauf replizieren? – Bitte, Frau Osowski und dann Frau Trescher. – Frau Osowski.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Ich würde hierzu sehr gerne an Frau Trescher weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, Frau Trescher.

Frau Trescher (Merck Serono): Bezüglich der Subgruppen: Wir haben uns die Subgruppen angesehen, wie sie im SAP definiert waren. Da war die geographische Region ein Faktor, und da sehen wir keine Effektmodifikation.

Bezüglich des PD-L1-Status sehen wir auch keine Effektmodifikation im Gesamtüberleben. Daher gehen wir davon aus, dass alle Patienten von Avelumab profitieren können, unabhängig von der Region oder vom PD-L1-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Irgendwie hatte ich gerade eine instabile Verbindung. Darf ich den letzten Satz von Frau Trescher noch mal hören?

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

Frau Trescher (Merck Serono): Wir haben festgestellt, dass es weder in der geographischen Region noch im PD-L1-Status eine Effektmodifikation gibt, und gehen daher davon aus, dass für alle Patienten im Anwendungsgebiet der Vorteil besteht.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Blindzellner, Herrn Vervölgyi und dann Herrn Spehn. – Bitte schön, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich hätte auch eine Frage zur Morbidität. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement dargestellt, dass in den Patient Reported Outcomes zur Morbidität in der Studie keine Unterschiede gezeigt wurden und das quasi als Vorteil dargestellt. Wir haben aber von den Klinikern gehört, dass das Urothelkarzinom eine sehr symptomatische Erkrankung im Rezidiv ist, und in der Studie wurden laut Studienprotokoll und IQWiG-Bericht die Patient Reported Outcomes zur Morbidität bis zu 90 Tagen nach Progression weiter beobachtet. Das heißt, in Bezug auf die Progression hätte man in der Studie eigentlich einen Vorteil sehen oder sogar erwarten müssen. Deshalb geht meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie betrachten Sie in diesem Lichte die Ergebnisse bei den Patient Reported Outcomes zur Morbidität, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich hier um eine offene Studie handelt, bei der man grundsätzlich aufgrund des Placeboeffektes von einem Vorteil des Interventionsarmes ausgehen müsste? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schlichting für den pU.

Herr Schlichting (Merck Serono): Die Frage war, warum keine verbesserte Lebensqualität zu erwarten war. Man muss sich überlegen, dass die Patienten bei Behandlungsbeginn eigentlich auf einem relativ hohen Niveau starteten. Der mittlere Wert vor Behandlungsbeginn lag meistens im oberen Viertel der Skalenbandbreite, das heißt wenig Symptomatik, gute Lebensqualität, guter Gesundheitszustand. Eine erhebliche Verbesserung, wie das IQWiG das vorschlug, um 15 Prozentpunkte auf einer Skala von 0 bis 100 war eigentlich nicht zu erwarten oder möglich. Als Beispiel möchte ich die EQ-5D Visual Analog Scale angeben. Da starteten die Patienten im Mittel bei 75 von 100 möglichen Punkten. Oder beim totalen Index vom NFBISI waren es 53 von 72. So eine großartige Verbesserung konnte man eigentlich nicht erwarten. Schön ist, dass die Patienten den Gesundheitszustand bei verlängertem Überleben beibehalten konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, Nachfrage?

Herr Blindzellner: Nachfrage, ja. Sie haben in Ihrer Auswertung sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen erhoben. Gerade, wenn der Patient sehr hoch in der Skalenspannweite startet, würde man, wenn Symptome im Rezidiv auftreten, eine deutliche Verschlechterung erwarten. Insofern hätte Ihre Studie das durchaus messen können, so, wie das erhoben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer repliziert? – Noch einmal Herr Schlichting.

Herr Schlichting (Merck Serono): Wir haben das auch gemacht, Zeit bis zur Verschlechterung. Es gab eigentlich keine großen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen zu sehen. Verlängertes Überleben bei gleichbleibender Lebensqualität ist das Ergebnis unserer Analysen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Ich sehe, Sie nicken, Herr Blindzellner. – Dann hätte ich jetzt Herrn Vervölgyi, danach Herrn Spehn. – Bitte schön, Herr Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich wollte auf drei Punkte eingehen, die schon diskutiert worden sind. Ich beginne mit dem ersten, Abbruch wegen UE. Frau Teupen hat gefragt, ob das tatsächlich nur in einem Arm erhoben wurde. Ich habe dazu noch eine Frage: Im Patientenfluss ist angegeben, dass zwei Patienten wegen UE im BSC-Arm abgebrochen haben, also dass diese offensichtlich bei den Patientinnen und Patienten irgendwie erfasst worden sind. Aus dem SAP geht es so hervor, dass die Raten der Abbrüche wegen UE im BSC-Arm dargestellt werden sollen. Das würde ich nur dann erwarten, wenn tatsächlich die Erhebung geplant ist. Deshalb erscheint mir dieser Punkt ein wenig offen. Vielleicht könnten Sie das noch ein wenig erläutern.

Der zweite Punkt, auf den ich eingehen möchte, sind die UE, die schon einige Male genannt wurden, also die Nebenwirkungen, auch die Amylase und Lipase. Richtig, die sind allerdings erst mal aufgetreten. Das sind Laborwerte, das ist auch richtig, aber immerhin als schwere UE erhoben worden. Was man aber in dieser Situation nicht vergessen darf: Wir haben hier einen Checkpoint-Inhibitor gegenüber BSC. Wozu wir bisher keine verwertbaren Daten haben, sind die immunvermittelten UE. Die darf man in der Gesamtabwägung sicherlich nicht unter den Tisch fallen lassen. Deshalb meine Frage an den Hersteller: Sie hatten im Dossier – und das haben Sie beim letzten Dossier auch schon so gemacht – eine prädefinierte Liste der eingehenden PTs, die grundsätzlich erst mal eingehen sollten, dann aber nur die Ereignisse berücksichtigt, die nachher auch zu einer Behandlung zum Beispiel mit Kortikosteroiden geführt haben. Haben Sie Auswertungen, die diese Behandlung mit Kortikosteroiden nicht berücksichtigen, also eine vollständige Auswertung dieser PTs als immunvermittelte UE? Falls nein, wäre es, glaube ich, sicherlich sinnvoll und wichtig in dieser Situation, wenn wir die vorliegen hätten.

Der dritte Punkt, auf den ich eingehen möchte – das hat Frau Teupen auch angesprochen –, ist der NFBISI-18, ob das die Lebensqualität abbildet oder nicht. Wir haben uns das genau angeschaut, haben uns die Fragen angeschaut. Die Fragen, die Sie als Hersteller genannt haben, sind genau vier der 18 Items. Die restlichen Items sind reine Symptomabfragen. Uns ist aufgefallen, dass zum Beispiel die soziale Komponente nicht abgebildet ist. Insgesamt sind aus unserer Sicht die vielen Aspekte und Dimensionen der Lebensqualität in diesem Fragebogen nicht hinreichend abgebildet. Sie hatten noch die Validierungsarbeit in den Stellungnahmen nachgereicht. Daraus geht es auch nicht hervor. Im Endeffekt muss man sich den Fragebogen erst einmal anschauen: Was misst er? Was kann er abbilden? Was Sie in Ihrer Validierungsstudie auch nicht gemacht haben, ist zum Beispiel, ein geeignetes Lebensqualitätsinstrument auszuwählen. Was hier gemacht worden ist, ist, den EQ-5D, und zwar die Nutzwerte des EQ-5D, zu nehmen, bei dem man sich fragen kann, ob das ein geeignetes Außenkriterium ist. – Das wären meine Punkte gewesen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Vervölgyi. – Ich habe jetzt drei Meldungen vom pU dazu. Das sind Frau Trescher, Frau Osowski und Herr Schlichting. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Osowski.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Vielen Dank für die Fragen. – Die Fragen zum Thema Lebensqualität werde ich gleich an Herrn Schlichting weitergeben. Ich möchte kurz ausführen, dass sich inzwischen der CTCAE -Erhebungsbogen oder die Bewertung geändert hat. Wir sind mit der Version 4 gestartet und inzwischen bei der Version 5. In der Version 5 werden als CTCAE-Ereignisse bei der Amylase und der Lipase nur noch Laborparameter mit symptomatischen Beschwerden als Grad 3 klassifiziert. Symptomlose Laborwertveränderungen sind CTCAE Grad 2-Nebenwirkungen. Das können wir

allerdings in unseren Analysen nicht mehr anpassen. – Dann würde ich gerne an Herrn Schlichting zum Thema Validierung weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schlichting.

Herr Schlichting (Merck Serono): Wir denken, dass der Fragebogen NFBISI-18 die Lebensqualität adäquat abdeckt. Es gibt eine Publikation von Duckworth et al. von 2019, der eine hohe Korrelation zeigt, beispielsweise zwischen dem subjektiven Wohlbefinden und dem NFBISI-18-Gesamtscore oder noch sehr viel schöner eigentlich: Die hohe Korrelation zwischen dem Gesamtscore und dem EORTC-QLQ-C30-Gesundheitszustand von mehr als 0,76 und der globale Gesundheitszustand. Das sind eigentlich nur zwei Fragen aus dem EORTC-Fragebogen, der regelhaft vom IQWiG als Lebensqualität berücksichtigt wird. Insofern liegen für uns Daten zur Lebensqualität vor, und die Analysen bestätigen die Aufrechterhaltung der Lebensqualität durch die lebensverlängernde Avelumab-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schlichting. – Frau Trescher, haben Sie noch eine Ergänzung? Sonst würde ich Herrn Wörmann das Wort geben; der sich auch dazu gemeldet hat. – Frau Trescher.

Frau Trescher (Merck Serono): Ich würde gern zu dem Abbruch wegen UE ergänzen. Wir haben selbstverständlich das Safety Analysis Set analysiert. Darin haben wir keinen Patienten, der im BSC-Arm aufgrund von UE abgebrochen hat. Diese zwei Patienten, die in dem Patientenflussdiagramm sind, sind in dem Full Analysis Set noch drin gewesen, dann aber für das andere schon herausgefallen. Deshalb sind die im Patientenfluss drin, aber nicht in unserer Analyse. Wir sehen im Safety Analysis Set keinen Patienten, der aufgrund von UE im BSC-Arm abgebrochen hat.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte klarstellen, die Hyperamylasämie und die Hyperlipasämie sind ein immune-related-event. Wir haben es am Anfang bei Ipilimumab, bei den CTLA-4-Inhibitoren, deutlich häufiger gesehen, jetzt sehen wir es auch bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Insofern ist es nicht leichtzunehmen. Aber es gehört nicht zu denen, die wir regelhaft mit Steroiden zum Beispiel behandeln müssen. Herr Grimm hat schon darauf hingewiesen, manchmal muss man die Therapie um zwei oder vier Wochen verzögern, damit sich das normalisiert. Aber es ist keine klinisch relevante Pancreatitis. Es ist ernstzunehmen, wie wir alle Immuncheckpoint-Inhibitor-Nebenwirkungen ernstnehmen. Aber es ist keine unabhängige, sondern es gehört zu den immune-related-events.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi, sind Ihre Anmerkungen, Fragen hinlänglich erörtert, beantwortet?

Herr Dr. Vervölgyi: Die Frage zum Abbruch wegen UE ist beantwortet, vielen Dank dafür. Die Frage nach den immunvermittelnden UE ist leider nicht beantwortet worden. Dazu habe ich noch keine Antwort gehört. Es wäre, glaube ich, wichtig, wenn Sie diese Auswertung haben und nachreichen könnten.

Noch einmal zu dem Fragebogen: Ja, auch wenn es zum QLQ-C30 korreliert. Das sind verschiedene Dimensionen, die in den QLQ-C30-Funktionsskalen einzeln abgefragt werden. Hier ist es aber so, dass wir einen Gesamtscore haben und trotzdem schauen müssen, ob die einzelnen Dimensionen der Lebensqualität hier eingehen. Das ist aus unserer Sicht nicht der Fall. Nehmen wir einmal – ich habe es schon gesagt – die soziale Komponente, die ist nicht abgebildet. Deshalb bildet das Instrument aus unserer Sicht die Multidimensionalität der Lebensqualität nicht ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu gibt es eine Wortmeldung von Herrn Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zu den immunvermittelten Ereignissen: Das Problem ist, dass es schwierig ist, diese tatsächlich als immunvermittelt zu erfassen. Wenn Sie zum Beispiel in die Publikation hineinschauen, die von dieser Studie im *New England Journal of Medicine* erschienen ist – – In der Regel sind das Patienten, bei denen wir nicht wissen, was sie haben. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Regel eine Ausschlussdiagnose. Wir schließen aus, dass sie eine echte Hepatitis oder einen Erreger für eine Diarrhö haben. Wenn dann nichts übrigbleibt, geben wir denen Kortison, dann ist es für uns immunvermittelt. Wenn Sie in die Studie hineinschauen, hatten 29,4 Prozent gegen 7,0 Prozent der Patienten immunvermittelte Ereignisse. So ist das in der Tabelle ausgewiesen. Das heißt, auch im Kontrollarm, in dem die Patienten keine Checkpoint-Inhibitoren bekommen haben, hat man das bei 7 Prozent der Patienten, weil man es schlichtweg nicht wusste, nicht ausschließen konnte und hat das einem immunvermittelten Ereignis zugeordnet, oder es ist über die Kortisongabe definiert worden. Das ist schwierig. Jede Firma hat häufig andere Gruppen definiert, bei manchen ist es relativ klar, dass das immunvermittelt ist. Aber es bleiben immer einzelne Fälle übrig, bei denen wir das nicht wissen. Das ist wirklich schwierig.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Da gebe ich Ihnen vollkommen recht, dass das nicht einfach ist. Deshalb ist unser Ansatz, das möglichst sensitiv zu machen. Man hat verschiedene PTs oder verschiedene Ereignisse, die man da hineinnehmen möchte. Dass das zu viele sind, dass man zu viel nimmt, ist klar. Aber die Frage ist: Möchte man möglichst sensitiv sein, oder möchte man versuchen, einen Schritt darüber hinauszugehen und dann versuchen, die Spezifität zu erhöhen, was aber gegebenenfalls nicht klappt und dass man dadurch tatsächliche Ereignisse übersieht? Deshalb ist der Ansatz, den wir in der Regel machen, möglichst sensitiv und tatsächlich auf der Basis dieser prädefinierten Liste von Ereignissen, die eingehen sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es dazu noch Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Dann hätte ich noch einmal Herrn Blindzellner zu einem anderen Themenkomplex. – Herr Spehn, Sie stehen auch noch auf dem Zettel, oder?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, ich wollte noch etwas zu dem Beitrag von Frau Trescher sagen, als es um die Übertragbarkeit der Resultate auf deutsche Versorgungsverhältnisse ging. Ich habe Frau Trescher so verstanden, dass sie meint, dass die Aufschlüsselung nach Regionen diese Übertragbarkeit sichere, weil da kein signifikanter Unterschied gefunden wurde. Nun umfassen die Regionen Europa, Amerika, ich glaube komplett, Asien, ich weiß nicht, was das Vierte ist. Das sind jedenfalls sehr große Regionen. Innerhalb Europas sind darin Länder – Zentraleuropa, Deutschland, Benelux –, in denen man sicher sein kann, dass die Zweitlinientherapie im BSC-Arm konsequent eingesetzt wurde. Bei Russland, Serbien, Griechenland, Indien, Brasilien – es sind noch mehr Staaten – kann man sich dessen nicht sicher sein. Deshalb ist die Frage: Schaut man nach, ob es in den sozioökonomisch schwächeren Ländern vielleicht einen größeren Unterschied gibt und einen kleinen oder vielleicht sogar keinen in den besser ausgerüsteten Ländern, Beispiel Zentraleuropa. Das hatten wir gemeint. Die Regionen, die Sie aufgeführt hatten, können diese Frage nicht beantworten, weil da in einer Region ganz unterschiedliche Staaten sind. Es ist ein Unterschied zwischen Indien oder Korea. Das ist nicht homogen. Da wäre eine genaue Aufschlüsselung vielleicht aussagekräftiger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Dazu Herr Mundel, bitte schön.

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Wir hatten es schon erwähnt. Über 60 Prozent der Patienten in der JAVELIN-Bladder-100-Studie sind in Europa rekrutiert worden, davon der Hauptanteil in Spanien, Frankreich, Italien, Belgien, Griechenland usw., sodass wir davon ausgehen, dass das für unseren deutschen Versorgungsalltag repräsentativ ist. – Das ist der erste Punkt, den ich dazu erwähnen möchte.

Der zweite Punkt – Sie haben es angesprochen – sind die Folgetherapien. Wir haben im BSC-Arm in der Studie einen sehr hohen Anteil von über 60 Prozent an Nachfolgetherapien, die mit einer aktiven Therapie behandelt worden sind. Davon ist der größte Anteil eine Checkpoint-Inhibition, die in den entsprechenden Ländern vorhanden ist. Trotz dieser hohen Rate an Nachfolgetherapien mit Checkpoint-Inhibitoren sehen wir diesen herausragenden, diesen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten, die eine Avelumab-Erstlinienerhaltungstherapie erhalten haben. Das heißt anders herum: Wenn diese Nachfolgetherapien im BSC-Arm nicht wären, dann wäre dieser Unterschied noch viel erheblicher. Aber es ist schön, es entspricht auch dem Versorgungsanteil. Wir sind sehr froh darüber, dass wir diese hohe Rate an Nachfolgetherapien mit Checkpoint-Inhibitoren im BSC-Arm haben und haben trotzdem diesen signifikanten erheblichen Überlebensvorteil in der Avelumab-Gruppe darstellen können. Für die Patienten ist das aus unserer Sicht sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Mundel. – Herr Professor Grimm dazu.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Da ich mich dazu schon geäußert habe, möchte ich noch eine Erläuterung geben. Natürlich gibt es regionale Unterschiede, davon muss man sicherlich ausgehen. Das Urothelkarzinom ist wesentlich weniger aggressiv als das Nierenzellkarzinom. Beim Nierenzellkarzinom haben wir aus verschiedenen Sequenzstudien Daten aus Deutschland. Da ist es so, dass wir von Linie zu Linie etwa 50 Prozent der Patienten verlieren. Wenn jemand eine Erstlinientherapie beim Nierenzellkarzinom bekommen hat, bekommt nur jeder Zweite auch in Deutschland eine Folgetherapie. Das hängt damit zusammen, dass wir es hier mit progredienten Tumoren zu tun haben. Zum Urothelkarzinom habe ich keine deutschen Zahlen, aber ich denke, das wird nicht so grundlegend anders sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Jetzt Herr Professor Mühlbauer dazu.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ganz kurz noch einmal die Gegenfrage: Durch die dritte oder siebte Wiederholung desselben Arguments wird es nicht besser. Gibt es die Auswertung – ist unsere Frage – entsprechend der Vergleichstherapie in der Kontrollgruppe? Das ist doch das, was uns zum therapeutischen Stellenwert im deutschen Versorgungskontext interessiert. Man kann zwar mit Prozenten over all argumentieren, aber besser wäre eine Auswertung. Ein Datensatz einer solchen Studie gibt diese Information doch her.

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

Frau Trescher (Merck Serono): Eine Analyse nach Ländern getrennt haben wir nicht gemacht. Das geben die Fallzahlen leider nicht her. Die wären sehr klein, und dann wäre die Aussage nicht valide. Daher haben wir uns auf die Regionen konzentriert, um ausreichend große Fallzahlen für eine sinnvolle statistische Analyse zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, jetzt machen wir weiter, dann Herr Vervölgyi.

Herr Blindzellner: Ich hätte einen eigenen Punkt, und zwar eine Frage an die AkdÄ und die Teilnehmer der Fachgesellschaften: Meine Frage war, wie Sie den Stellenwert des PD-L1-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet als prädiktiven Biomarker für die Therapie mit Avelumab einschätzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Spehn hat die Hand gehoben. – Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): PD-L1 hat einen prädiktiven Wert für die Vorhersage des Ansprechens. Das Problem ist, dass wir nicht wissen, wo der Cut-Off ist. In der Gesamtgruppe war der Überlebensvorteil signifikant, in der PD-L1-positiven war die Hazard Ratio deutlich niedriger; ich glaube 0,55 statt 0,69. Also ist eine Abhängigkeit vom Grad der PD-L1-Ausprägung gegeben. Was wir nicht genau wissen, ist, wie die PD-L1-negative Gruppe zu bewerten ist. Offenbar besteht kein Schaden. Die Hazard Ratio für die PD-L1-negativen ist unter 1,0, ich meine, sie lag bei 0,85 oder 0,86. Das ist nicht signifikant. Aus welchem Grund auch immer hat der Sponsor diese PD-L1-negative Gruppe nicht präspezifiziert, sondern das nur als darstellende Auswertung mitgegeben. Es wäre wert gewesen, mit als präspezifizierter Endpunkt aufgenommen zu werden. Das ist nicht erfolgt. So kann man sagen, ein Schaden ist für die PD-L1-negative Gruppe nicht nachgewiesen, ein Nutzen auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Wer möchte für die DGHO oder DGU etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, diese Darstellung kann ich nachvollziehen. Wir haben hier schon diskutiert, ob 5 Prozent die richtige Grenze ist, wir haben über 10 Prozent beim Blasenkarzinom diskutiert, jetzt sind wir bei 1 Prozent. Die Botschaft, glaube ich, ist für uns zweierlei. Das erste ist: Ja, es gibt eine Bedeutung, aber es scheint nicht die einzige Bedeutung zu sein. Es muss weitere Parameter geben, die über die PD-L1-Exposition hinausgehen, sonst würden wir diese Unterschiede in der Gruppe nicht so heterogen sehen. Wir haben angemerkt, dass es da eine Diskussion gibt. Die Studie ist nicht dafür gepowert, die Subgruppen zu zeigen, genauso, wie wir in anderen Subgruppen, die gerade ausführlich diskutiert wurden, keine Power haben. Das kann man als hypothesengenerierend sehen, aber deshalb sehen wir im Moment, so wie die Zulassung ist, für die gesamte Gruppe den Vorteil, finden weitere Analysen spannend, aber es wird, glaube ich, nicht auf die Dauer beim PD-L1-Status alleine bleiben. – Jetzt muss ich mich daran gewöhnen, dass Herr Kuhn nicht mehr Herr Kuhn, sondern Herr Blindzellner heißt. Aber ich glaube, das bekommen wir hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Das schaffen wir; in zwei Wochen haben wir das alle drauf. – Herr Professor Grimm, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): PD-L1 ist ein Marker, der in gewisser Hinsicht mit dem Ansprechen der Checkpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom einhergeht. Aber es gibt verschiedene Testverfahren; das macht das Ganze problematisch. Es zieht sich ein wenig durch, dass die, die PD-L1-positiv sind, besser ansprechen, aber es ist in der Regel kein hochsignifikanter Unterschied, wenn man das über die Gesamtheit der Checkpoint-Inhibitorstudien und den PD-L1-Status beim Urothelkarzinom sieht. Insofern stimme ich Herrn Spehn zu.

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

Frau Trescher (Merck Serono): Das war noch eine alte Meldung. Ich glaube, Herr Mundel wollte noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Herr Mundel.

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Zunächst möchten wir ergänzen, dass der erhebliche Überlebensvorteil für die Gesamtpopulation besteht. Für die PD-L1-positive Population, was als koprimärer Endpunkt präspezifiziert war, ist dieser Überlebensvorteil noch ausgeprägter. Was wir aber auch sehen – das ist schon angesprochen worden, dafür war es nicht gepowert –: Die PD-L1-negative Population profitiert im gleichen Ausmaß. Die Hazard Ratio ist bei 0,83, wenn ich mich nicht irre, aber der numerische Überlebensvorteil ist da im gleichen Bereich von sechs Monaten. Im EPAR ist klar dargestellt, dass der Gesamtüberlebensvorteil in der Gesamtpopulation nicht von der PD-L1-positiven Subgruppe allein getrieben wird, sondern, wie ich schon sagte, ein sechsmonatiger Überlebensvorteil auch für die Patienten ist, die PD-L1-negativ sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mundel. – Dann habe ich jetzt Herrn Vervölgyi, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Danke, das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Wortmeldungen? – Herr Bartmann, KBV.

Herr Dr. Bartmann: Guten Tag! Ich habe noch eine Frage zur Expressivität des PD-L1, und zwar zu der Häufigkeit. In dieser Studie hier gab es eine häufigere Anwesenheit von PD-L1-positiv. Ich wollte mich erkundigen, ob es typisch ist, dass der Anteil insgesamt, ob das prognostisch so übereinstimmt mit der Verteilung in der Bevölkerung, inwieweit dieser Anteil zu hoch oder zu niedrig ist; einfach zur Information. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bartmann. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Osowski, bitte schön.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Nach unserem Kenntnisstand entspricht das dem der Patientenpopulation in dieser Indikation, und es ist zwischen den beiden Behandlungsarmen auch sehr ausgeglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe keinen erregten Widerspruch bei denjenigen, die ich sehen kann. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann kurz ergänzen. – Noch einmal ganz deutlich: Es ist eine Selektion von Patienten, das ist nicht die Gesamtbevölkerung. Das sind die Patienten, die auf Platin gut angesprochen haben. Insofern ist das nur zum Teil repräsentativ, Herr Bartmann. Ich verstehe Ihre Frage gut, aber ich glaube, wir haben kein gutes Kollektiv und können es mit den anderen nicht gut vergleichen, auch nicht mit denen, die rezidiert sind. Es ist eine eigene Gruppe, die hier ausgesucht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe noch einmal Herrn Professor Grimm und Herrn Mundel, und dann würde ich die Anhörung beenden. – Bitte schön, Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das mit PD-L1-positiv in der Bevölkerung oder in einer bestimmten Population ist schon deshalb schwierig, weil jede Firma ihren eigenen Test hat. Es gibt unterschiedliche Antikörper. Es gibt unterschiedliche Cut-Offs. Das ist ein immunhistochemischer Test. Das heißt, die einen beurteilen die Tumorzellen, die anderen die Immunzellen oder gegebenenfalls auch noch eine

Kombination von beiden. Schon deshalb kann man schwer sagen, wie viel Prozent der Bevölkerung PD-L1-positiv sind. Das könnte man nur auf den Test herunterbrechen. Aber Ihre Beobachtung hier ist richtig: Mit diesem Test in dieser Population ist der Anteil im Vergleich zu anderen Tests und Studien relativ hoch.

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

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Zum Thema Ausgeglichenheit, Ausgewogenheit: In der Studie sehen wir, dass die entsprechenden Expressionen in beiden Studienarmen ausgeglichen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich, ich nehme an, Sie machen das, Frau Osowski, Ihnen die Gelegenheit geben, die zurückliegende eine Stunde und sieben Minuten kurz Revue passieren zu lassen. Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich danke erst einmal für die konstruktive sachliche Diskussion. Wir müssen hier klar sehen: Avelumab wird in der Erstlinien-erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms eingesetzt. Das ist eine neue Therapie, ein neuer Therapieansatz in der Therapie des Urothelkarzinoms. Hier haben wir die erste und einzige zugelassene Therapie. In diesem Bereich hat sich Avelumab als Therapiestandard entwickelt, die Patienten profitieren durch die Verlängerung des Gesamtüberlebens um 50 Prozent bei einer gleichzeitig erhalten gebliebenen Lebensqualität und guter Verträglichkeit. Somit liegt ausreichend Evidenz für einen erheblichen Zusatznutzen vor. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden und durch Diskussionsbeiträge für die Entscheidungsfindung möglicherweise relevante Punkte beigesteuert haben. Wir werden das in unsere weitere Diskussion im Unterausschuss Arzneimittel einbeziehen. Ich bedanke mich, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und beende damit diese Anhörung. – Für die Mitglieder des Unterausschusses: sofort wieder neu einwählen, in einer Minute geht es weiter mit der therapieresistenten Depression. Wenn ich hinaus schaue und mir das Wetter anschaue, ist das sicherlich ein wichtiger Wirkstoff, über den wir sprechen müssen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:09 Uhr