



Mündliche Anhörung

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

hier: Nivolumab (D-1189)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2025
von 10:30 Uhr bis 11:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Ellis

Frau Seitz

Frau Land

Herr Löffler

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Modest

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

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr PD Dr. Pox

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der weiteren Anhörung zu Nivolumab als Teil einer Bündelung, jetzt konkret Nivolumab in Kombination Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms mit dMMR oder MSI-H.

Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 8. September dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten als gemeinsame Stellungnahme erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Herr Ellis, Frau Seitz, Frau Land und Herr Löffler, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Professor Dr. Modest – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Arnold

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Er ist auf dem Weg. Er ist am selben Ort wie ich und kommt sofort.)

– alles klar, danke, dann warten wir – sowie für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr PD Dr. Pox. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Land (BMS): Das mache ich wieder.

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

Frau Land (BMS): Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium und sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Möglichkeit, nun zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet des metastasierten kolorektalen Karzinoms Stellung zu nehmen. Zu Beginn möchte ich gern wieder das Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Nils Löffler geleitet, seitens Biostatistik unterstützt von Aneurin Ellis und seitens der medizinischen Abteilung unterstützt von Julia Seitz. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist indiziert für Patientinnen und Patienten in der ersten Therapielinie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität. Besonders im fortgeschrittenen Stadium haben Patientinnen und Patienten mit diesen spezifischen Biomarkern eine sehr schlechte Prognose. Sie leiden an einem veränderten Stuhlgang, Blut im Stuhl, starken abdominellen Schmerzen und Fatigue sowie an weiteren unterschiedlichsten Symptomen, die häufig bereits Ausdruck der Metastasierung sind.

In der randomisierten kontrollierten Studie CheckMate 8HW konnte die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffkombination belegt werden. Bei Studienbeginn im Jahr 2019 war

die Standardtherapie für diese Patientenpopulation eine Kombinationschemotherapie in Kombination mit zielgerichteten Therapien, was in der zulassungsrelevanten Studie als Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl der empfohlenen Behandlungsstandards umgesetzt wurde. Aufgrund der rasanten Entwicklungen in der Immunonkologie hat sich die Therapie für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet enorm verbessert. Die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie ist jetzt Pembrolizumab.

Mit unserer Stellungnahme konnten wir einen adjustierten indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher nachreichen, da wir mit einem neuen Datenschnitt nun Daten zum Gesamtüberleben vorliegen haben. Grundlage dieses Vergleichs waren unsere pivotale Studie und die Studie KEYNOTE-177 zu Pembrolizumab. In beiden Studien wurden die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit identischen Chemotherapieregimen behandelt, sodass über diesen Brückenkomparator Nivolumab plus Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab verglichen werden konnte.

Das Risiko zu versterben wird unter Nivolumab plus Ipilimumab im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab um 41 Prozent reduziert. In den Subgruppenanalysen sehen wir konsistente Ergebnisse, die diesen Vorteil stützen. Auch beim progressionsfreien Überleben und beim Ansprechen sehen wir einen signifikanten Vorteil. Die unerwünschten Ereignisse sind zwischen der Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zur Monotherapie Pembrolizumab vergleichbar. Damit bietet Nivolumab plus Ipilimumab erstmals einen signifikanten und konsistenten Überlebensvorteil gegenüber Pembrolizumab, ohne zusätzliche Risiken für die Patientinnen und Patienten. Basierend auf diesen Vorteilen lässt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass mit Nivolumab plus Ipilimumab eine wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung steht, die den Patientinnen und Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zum aktuellen Versorgungsstandard bietet. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land. – Wir haben wieder die Situation, dass die klinischen Experten den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten indirekten Vergleich, den wir noch nicht ausgewertet haben, nicht kennen. Aber gleichwohl die Frage an die Kliniker: Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass der Vergleich zwischen Nivo plus Ipi versus Nivo aus der dreiarmligen Studie CheckMate 8HW einen klaren Anhalt für eine bessere Wirksamkeit durch die zusätzliche CTLA4-Blockade aufzeige.

Im EPAR sehen wir diesbezüglich Formulierungen, die auf eine Unsicherheit hinsichtlich des genauen Beitrags von Ipi in der Kombinationsbehandlung hinweisen, da zum Zulassungszeitpunkt laut EPAR noch keine Ergebnisse zur Nivo-Monotherapie verfügbar waren. Vor diesem Hintergrund ist es für uns aus klinischer Sicht interessant, wenn Sie näher erläutern könnten, ob sich aus Ihrer Sicht ein Patientenkollektiv abzeichnet, das von der zusätzlichen CTLA4-Blockade mit Ipi bei diesem insgesamt zu betrachtenden Patientenkollektiv besonders profitiert. Können Sie uns dazu etwas sagen? Ich schaue einmal, Herr Arnold schaut, Herr Wörmann schaut, alle schauen, keiner meldet sich.

Herr PD Dr. Pox (DGVS): Wenn keiner etwas sagen möchte, dann sage ich etwas. Das Problem ist, es gibt keinen direkten Vergleich. Das erschwert das Ganze. Wenn man versucht, sich den Vergleich herzuleiten – wir haben die Daten nicht vorliegen, aber man kann das selbst, weil die Patientenpopulationen doch relativ ähnlich erscheinen –, dann ist es so, dass das progressionsfreie Überleben in der Kombination besser zu sein scheint. Wenn Sie fragen, welche Patientenpopulation besonders profitiert, dann kann man das nicht sagen, weil das für die gesamte Population zuzutreffen scheint.

Es gab eine Subgruppenanalyse, die uns vorliegt, die für alle Subgruppen einen klaren Nutzen durch die Kombinationstherapie zeigt, aber jeweils ohne direkten Vergleich mit Pembrolizumab. Man kann nur die Kombination mit Nivolumab-Mono vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Plus Ipi.

Herr PD Dr. Pox (DGVS): Genau. Man muss sagen, da ergibt sich schon ein Vorteil, wobei es wichtig ist, das muss man auch betonen, dass dieser Vorteil in den vorliegenden Daten, die wir hatten, signifikant für die war, bei denen man zentral nachgewiesen hat, dass wirklich eine Mikrosatelliteninstabilität vorlag. Das war bei 16 Prozent interessanterweise nicht der Fall.

Es gibt indirekte Daten. Wenn man bei uns in der Community fragt, was ist für euch der neue Standard in der Therapie, muss man sagen, dass man generell hört, dass diese Kombination vermutlich Pembrolizumab als Standard ablösen wird. In der Leitlinie konnten wir uns dazu noch nicht äußern. Es wird ein Amendment geben, das derzeit erstellt wird, in dem wir dazu Stellung nehmen werden. Aber zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie lagen die Daten der neuen Studie noch nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Pox. – Herr Wörmann, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind insgesamt von den sensationellen Ergebnissen von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und MSI, dieser Mikrosatelliteninstabilität, sehr angetan. Sie haben es bisher nicht vorgelegt bekommen, aber die spektakulärsten Ergebnisse gibt es für uns in der frühen Therapie von Patienten und Patientinnen, die dieses Krankheitsbild in jungen Jahren mit dem Rektumkarzinom haben. Wir sehen inzwischen, dass alleine durch den Immuncheckpoint-Inhibitor, hier Dostarlimab, der Tumor so verschwindet, dass die Patienten nicht mehr operiert und nicht mehr bestrahlt werden. Das betrifft möglicherweise 80 Prozent oder mehr. Die sind frei, und auch langfristig frei von dem Tumor. Deshalb sind wir erst einmal völlig überzeugt davon, dass PD-1-, PD-L1-Inhibitoren eine hochwirksame Substanz sind. Die Frage ist eigentlich: Was können wir jetzt noch verbessern? Das, was Herr Pox gesagt hat, ist glaube ich, ganz entscheidend. Bei dieser Studie kommt vielleicht noch hinzu, dass es ein ziemlich ausgedehntes Crossover gegeben hat. Ich glaube, zwei Drittel der Patienten im Kontrollarm haben später auch den Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen. Das macht die Analyse etwas schwieriger, was das OS angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich sehe Frau Müller von der KBV und Frau Nink vom IQWiG. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Sie haben die kritischen Punkte schon angesprochen, Herr Hecken. Meine Frage wäre auch gewesen, welchen Stellenwert die duale Blockade aus der klinischen Sicht hat. Wir haben den noch nicht geprüft, muss ich sagen, zum Beispiel wie hoch die Raten beim Crossover in den Einzelstudien waren, ob es da vielleicht Unterschiede gibt. Darf ich aus diesem indirekten Vergleich zu den Ergebnissen etwas sagen oder noch nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Von uns aus dürfen Sie.

Frau Dr. Müller: Darf ich? Okay. Wie gesagt, das ist unter allem Vorbehalt ein Vorteil im Gesamtüberleben für Nivo und Ipi versus Pembro mit einer Hazard Ratio von 0,5, aber einer oberen KI-Grenze von 0,99. Das nur, weil Sie das Crossover im indirekten Vergleich ansprachen.

Bei den Gesamtraten der UE, das sage ich noch einmal, weil ich dazu eine Frage an Sie habe, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Schwere UE und SUE, wie gesagt, alles indirekt adjustiert über Bucher, sind die Hazard Ratio ungefähr bei 1. Aber bei Therapieabbruch wegen UE haben wir eine leichte Tendenz in die andere Richtung. Wir haben in den

Einzelstudien unter Nivo und Ipi 25 Prozent Abbrüche, unter Pembro 13,7 Prozent im jeweiligen Chemotherapiearm aber jeweils 11,X [sic!], also sehr vergleichbare.

Jetzt ist meine Frage, als ich mir das angeschaut habe, und die Frage hat sich auch schon früher in anderen Indikationen gestellt: Wird sich der mögliche Vorteil einer dualen Blockade, der sich hier im indirekten Vergleich zeigt, wenn das ausreichend belastbar wäre, aus ihrer klinischen Sicht – im indirekten Vergleich wird das nicht signifikant – mit einer höheren Toxizität erkaufte? Ich weiß noch, beim Melanom hatten wir Ipilimumab zuerst, und dann kamen die PD-1, PD-L1 und da war die Toxizität niedriger als bei Ipilimumab-Mono. Wie sehen Sie das? Das interessiert mich gerade vor dem Hintergrund, Herr Wörmann, Sie haben es ausgeführt, der sehr guten Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren an sich, auch in der Monotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Müller. – Herr Professor Arnold hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Frau Müller, das ist eine richtige Annahme. Die Toxizität ist gering höher, allerdings nicht so, dass wir uns aus klinischer Sicht bei der hier gewählten Dosierung – das ist eine andere Dosierung als beim malignen Melanom, was das Ipilimumab angeht –, nicht sehr beeindrucken lassen würden.

Zur Frage der Therapieabbrüche: Ipilimumab wird in diesem Regime nur viermal verabreicht, dann geht das Ganze mit einer Anti-PD-1-Monotherapie weiter. Das heißt, es ist ein relativ kurzes Therapieintervall der Intensivierung mit einem sehr moderaten – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hört man nichts mehr. Herr Professor Arnold ist herausgeflogen. Herr Professor Wörmann, können Sie einspringen? Oder muss das Herr Arnold beantworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann inhaltlich einspringen. Ich glaube, es geht um den ersten Punkt. Wir haben Ipilimumab beim Melanom mit 10 Milligramm als Dosierung angefangen und sind dann auf 3 Milligramm heruntergegangen und jetzt bei 1 Milligramm. Es ist, glaube ich, deshalb schwierig miteinander zu vergleichen, weil wir gesehen haben, bei 10 Milligramm am Anfang war das zwar das erste signifikante Ergebnis für den Checkpoint-Inhibitor überhaupt, aber mit hohen Nebenwirkungen belastet und selbst die 3 Milligramm waren noch hoch und jetzt sind wir herunter. Das macht, glaube ich, den Unterschied aus, dass wir wahrnehmen, dass es potenziell zu Therapieabbrüchen kommt - wenn ich das arrogant sagen darf, dann glaube ich, dass das vor allem bei denen passiert, die damit nicht so vertraut sind. Wir achten inzwischen hochsensibel auf diese Nebenwirkungen und haben eine riesige Gruppe von Ärzten aller Fachgruppen, die inzwischen mit den Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren sehr vertraut sind. Deshalb glaube ich, dass die Rate von Abbrüchen in Deutschland nicht mehr bei 25 Prozent liegt, sondern deutlich niedriger ist, weil viel früher interveniert wird, im Zweifelsfall längere Abstände gewählt werden, auch in späteren Therapien. Ich glaube, wir haben gelernt, das durch Modifikation der Gabe besser zu managen. 25 Prozent kann ich mir im heutigen Verhältnis nicht mehr vorstellen. Herr Arnold sitzt neben mir und nickt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Arnold, Sie waren herausgeflogen.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ja, ich bin wieder da. Herr Wörmann hat übernommen. Aber in der Tat ist die Dosierung sicher der Schlüssel zur Erklärung dessen. Wir sprechen hier über eine 1-Milligramm-Dosierung und das ist in der Tat deutlich geringer. Wie gesagt, ein moderates Mehr an Toxizität steht einem unserer klinischen Einschätzung nach erheblichen Mehr an Wirksamkeit gegenüber, sodass wir dies zugunsten der Kombinationstherapie, wie von Herrn Pox angesprochen, beantworten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ellis vom pU hat sich dazu gemeldet. Danach gehen wir in der Rednerliste weiter. Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Ich wollte kurz darauf eingehen, weil ich glaube, es ist wichtig, dass wir die Ergebnisse des indirekten Vergleichs vor Augen haben. Was wir im indirekten Vergleich sehen, ist, dass die Therapie mit Nivo/Ipi im Vergleich zu Pembrolizumab hier in diesem Patientenkollektiv insgesamt nicht zu mehr unerwünschten Ereignissen führt, im Gegenteil, das Bild ist im Vergleich zu Pembrolizumab völlig ausgeglichen. Das ist erst einmal ein positives Ergebnis, weil Pembrolizumab alleine gegeben wird und Nivolumab in Kombination mit Ipi. Aber es ist, glaube ich, wichtig, noch einmal darzustellen, dass das nicht heißt, dass Ipilimumab hier vernachlässigbar ist. Im Gegenteil, Ipilimumab ist hier eine hoch wirksame Therapie.

Ich denke, man muss sich vergegenwärtigen, dass wir in Studien unerwünschte Ereignisse erfassen. Wir differenzieren nicht subjektiv, ob das Nebenwirkungen sind, die direkt durch eine Therapie ausgelöst werden, oder Symptome, die indirekt durch die Therapie ausgelöst werden, weil sie die Erkrankung schlechter kontrolliert als eine andere Therapie. Im Sinne eines objektiven, evidenzbasierten Vorgehens ist es in einer Studie nicht möglich, dass wir im Detail nach Ätiologie unterscheiden und für das, was der Patient spürt, ist es auch irrelevant.

Relevant für Patienten sind die systematischen Unterschiede, die zwischen Therapien auftreten oder nicht auftreten. Man muss bedenken, wenn wir eine Therapie haben, wie in diesem Fall das Pembrolizumab, das mit mehr Progressen, signifikant mehr Todesfällen einhergeht, dass sich das auch in den unerwünschten Ereignissen niederschlägt. Wenn es den Patienten schlechter geht, wenn ihre Erkrankung fortschreitet und sie versterben, merken sie, dass es ihnen schlechter geht, auch an den unerwünschten Ereignissen.

Dass wir in diesem Fall im indirekten Vergleich zwischen Nivo/Ipi und Pembrolizumab ein vollständig ausgewogenes Bild bei unerwünschten Ereignissen sehen, heißt nicht, dass Ipilimumab keine Wirkung hat. Im Gegenteil, wir sehen, dass die Kombination Nivo/Ipi eine sehr wirksame Therapie ist, die die Erkrankung besser kontrolliert. Wir sehen, dass Nivo/Ipi zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität gegenüber Pembrolizumab führt. Wir sehen auch, dass es den Patienten mit dieser wirksameren Therapie insgesamt auch in Bezug auf unerwünschte Ereignisse kein Stückchen schlechter geht. Das ist das, was die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen. Dem Vorteil von Nivo/Ipi stehen hier schlicht keine Nachteile gegenüber.

Gestatten Sie mir, zu den Therapieabbrüchen kurz den Hinweis zu geben, weil in den Raum gestellt wurde, dass es da möglicherweise einen Unterschied gibt. Diesen Unterschied gibt es im indirekten Vergleich nicht. Wir sehen keinen signifikanten Unterschied zu Pembrolizumab. Das ist nicht annähernd der Fall. Da sind lediglich ein kleines Stückchen mehr Therapieabbrüche aufgetreten. Das springt hier ins Auge, weil überall das Ergebnis zu Pembrolizumab völlig gleich ist.

Man muss sich vor Augen führen, dass bei den Therapieabbrüchen die Abbrüche aus anderen Gründen ein konkurrierendes Ereignis sind. Im Pembrolizumab-Arm sehen wir in den PFS-Kurven gleich am Anfang, dass die weiter heruntergehen. Das geht gleich 20 Prozent, 25 Prozent auseinander. Wer sehr früh wegen Progresses die Therapie abbricht, kann im weiteren Verlauf nicht mehr wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrechen. Wir haben mit Nivo/Ipi weniger Progresse. Die Patienten haben im Vergleich zu Pembrolizumab ein signifikant verbessertes PFS. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass auch das Risiko, aus einem anderen Grund abzubrechen, etwas höher ist als bei Pembrolizumab. Das muss man bei diesen Ergebnissen berücksichtigen. Die kleine Tendenz, die wir bei den Therapieabbrüchen sehen, ist gewissermaßen ein Artefakt der höheren Wirksamkeit von Nivo/Ipi.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ellis für Ihre Sichtweise, mit der Sie den indirekten Vergleich bewerten. Ob wir diese Sichtweise teilen, bleibt offen. Das sage ich an dieser Stelle ausdrücklich, damit dieser Werbeblock nicht als Meinung des G-BA angesehen wird. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Nein, nicht ganz. Ich wollte klarstellen, ich habe gesagt, es gibt keinen signifikanten Unterschied bei den Therapieabbrüchen wegen UE im indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sollten wir jetzt auch nicht diskutieren. Ich möchte ungern, dass der pU seine Sichtweise des indirekten Vergleiches bringt, wir und Herr Schmidt gleich seine auch noch. Das werden wir gesondert zu bewerten haben. Bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zum Zeitpunkt der Vorlage des indirekten Vergleiches. Aber ich nehme an, Frau Nink wollte das auch fragen, genauer gesagt, wann OS-Daten zur Verfügung standen, wann die erste OS-Analyse geplant war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann lassen wir jetzt Frau Nink und Herrn Schmidt zu Wort kommen und falls noch etwas offen ist, Frau Müller, sind Sie wieder dran. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe eine ganze Reihe von Fragen und beginne mit dem Aspekt, den Frau Müller gerade genannt hat. Ich will noch nicht über Ergebnisse sprechen, sondern über einige andere Dinge. Der erste Punkt ist: Wir haben uns gefragt, warum Sie den adjustierten indirekten Vergleich erst jetzt mit der Stellungnahme vorgelegt haben und darüber hinaus auch, warum Sie, wenn Sie das jetzt mit der Stellungnahme vorlegen, keine Aufbereitung gemäß Modulvorlagen gemacht haben. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement beschrieben, dass Sie jetzt erst OS-Daten gehabt hätten. Wir haben uns recht intensiv mit den entsprechenden Planungen der Studie beschäftigt. Aus unserer Sicht war es so, dass Sie bereits im August vergangenen Jahres OS-Daten hätten auswerten können, weil alle Voraussetzungen dafür erfüllt waren. Deshalb interessiert mich, warum erst jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Für die erste Interimsanalyse haben wir keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben, weil das Gesamtüberleben da noch nicht ausgewertet wurde. Die Studie hat eine präspezifizierte Testhierarchie. Die Studienunterlagen haben wir mit eingereicht, um noch einmal hineinzuschauen. Wir sind nach dieser Testhierarchie vorgegangen und waren noch nicht bis zum OS vorgedrungen.

Das hat ein externes Daten-Monitoring-Komitee geprüft und BMS die Empfehlung gegeben, welche Endpunkte erreicht sind und ausgewertet werden können und welche Endpunkte noch nicht. Daran haben wir uns gehalten. Deshalb sind die Endpunkte verblindet geblieben, wie es vorgesehen war, dass keine Ergebnisse ausgewertet werden, bis alle Patienten die Therapie abgeschlossen haben.

Zu Ihrem zweiten Punkt: Sie haben gefragt, warum wir das in diesem Format eingereicht haben. Die Ergebnisse sind wie gesagt erst jetzt verfügbar geworden. Wir haben unser Bestes getan, die Ergebnisse im Rahmen der vorgegebenen Word-Vorlage für die Stellungnahme so übersichtlich und verständlich wie möglich darzustellen. Mehr kann ich, glaube ich, dazu nicht sagen.

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

Frau Nink: Dazu zwei Kommentare: Zum einen, wenn Sie das gemäß Modul 4 aufbereitet hätten, dann hätten Sie vielleicht auch einige Dinge bemerkt, beispielsweise dass Sie keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene gemacht haben oder dass es Subgruppenanalysen ausschließlich für das OS gibt. Ich will nicht alles aufzählen. Es ist richtig, Sie haben eine strukturierte Aufbereitung gemacht, aber das ist nicht anhand der Vorlagen passiert.

Das andere ist: Ja, wir haben Ihre Studienunterlagen angeschaut. Sie haben im Verlauf der Studie mehrfach umgeplant. Nichtsdestotrotz haben wir alle Amendments angeschaut und sind zu der Einschätzung gekommen, dass im August vergangenen Jahres alle Voraussetzungen erfüllt gewesen wären, um die OS-Testung zu machen. Für die hier interessierende Population hätte man das eigentlich schon viel früher machen können, weil die PFS-Testung schon 2023 erfolgt ist. Aber Sie haben es nicht gemacht. Das nehme ich so mit.

Ich habe eine weitere Frage, die wir schon etwas gestreift haben. In der geht es um die Testung auf Mikrosatelliteninstabilität und dMMR in der Studie. Die Studie hat im Prinzip, um die Patienten einzuschließen, erst eine dezentrale Testung gemacht. Dann wurde im späteren Verlauf noch einmal diese Testung zentral bestätigt. Dabei haben sich relativ große Unterschiede aufgetan. In der hier interessierenden Fragestellung sind es ungefähr 16 Prozent der Patientinnen und Patienten, die da nicht mehr bestätigt wurden. Sie hatten eigentlich geplant, die Analyse auf Basis der zentral bestätigten Population durchzuführen. Sie haben uns aber jetzt Analysen vorgelegt, die auf der Basis der dezentral getesteten Population stattgefunden haben. Uns interessiert, warum Sie das gemacht haben.

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

Herr Ellis (BMS): Es war das Einschlusskriterium für die Studie, dass die Patienten lokal bestätigt diesen dMMR- oder MSI-H-Status haben mussten. Wir haben das zusätzlich durch ein Zentrallabor bestätigen lassen, um genauere Ergebnisse zu haben, welchen Einfluss das in der Studie hat. Die Ergebnisse sind veröffentlicht. Für den indirekten Vergleich hier halten wir es für relevant, dass man die lokale Bestätigung heranzieht, zum einen, da es zur Studie KEYNOTE vergleichbar ist, in der es nur die lokale Bestätigung gab, zum anderen denken wir, dass das die Ergebnisse sind, die auf die Praxis übertragbar sind, weil bei der Therapieentscheidung vermutlich nicht mit einem zentralen Labor gearbeitet wird.

Noch ein weiterer Punkt, Frau Nink: Es stimmt, dass wir keine Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse mit der Stellungnahme eingereicht haben. Die liegen uns mittlerweile vor. Wir haben es zu dem Zeitpunkt nicht geschafft, diese rechtzeitig aufzubereiten. Die können wir gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Sie haben eine Zwischenfrage zum Zeitpunkt OS-Verfügbarkeit. Die können wir einschieben, bevor Frau Nink wieder das Wort bekommt. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich bin immer noch am Schwimmen mit den Zeitpunkten. Die zweite Interimsanalyse, die Sie jetzt vorgelegt haben, war vom April 2025. Wann lagen für Sie die OS-Ergebnisse ausreichend gecleant aus dieser Analyse vor? Es muss, wenn der Datenschnitt ist, dann auch noch gecleant werden. Wann haben Sie das Dossier eingereicht? Einfach, dass man eine Vorstellung von den Zeitläufen hat. Frau Nink hat den August genannt. Ich nehme an, Frau Nink, Sie meinten den August dieses Jahres. Nein? Letzten Jahres? 2024? Ja, okay. Dann müssten Sie dazu noch einmal ausführen. Ich verstehe es nicht so ganz. Sie sagen, es war auch vom unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee so geplant, dass die sagen, wann die Analyse aufgrund der hierarchischen Teststruktur freigegeben wird. Das war erst zur zweiten IA. Ist das so?

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

Herr Ellis (BMS): Wir haben in der Studie unterschiedliche Hypothesen untersucht. Wir haben einmal die Erstlinienpatienten und therapielinienübergreifende Auswertungen. Zum anderen haben wir drei Arme gehabt, und wir haben unterschiedliche Endpunkte. Das PFS, das Ansprechen und das OSS [sic!] sind alle für die Testhierarchie relevant. Das heißt, es ist eine komplexe Testhierarchie. Wir haben das in Abstimmung mit den regulatorischen Behörden so aufgesetzt. Wichtig ist im regulatorischen Kontext, dass das alles sauber gemacht wird und das Fehlerniveau insgesamt bei 5 Prozent gewahrt wird. Deshalb war es

manchmal so, dass wir in einer Population schon eine Auswertung wie das PFS gemacht hatten. Wir mussten aber auf die andere Population, auf den anderen Vergleich warten, bis das Alpha weitergegeben werden kann. Das war in der Warteposition bei einem anderen Vergleich.

Zu Ihrer Frage, Frau Müller, wann die OS-Ergebnisse verfügbar waren: Wir haben das Dossier Anfang Juni dieses Jahres eingereicht. Da war die Analyse noch nicht durchgeführt worden. Der Datenschnitt war in der Tat davor, aber man muss bei einer globalen Studie ein bis zwei Monate einplanen, bis die Daten vollständig sauber sind und die Analyse durchgeführt werden kann. Bis zum Datenschnitt werden noch Visiten durchgeführt, danach müssen die Daten eingetragen, alles geprüft und plausibilisiert werden. Die Bildgebung muss an die verblindeten Reviewer geschickt werden. Proben müssen an ein zentrales Labor gehen, das möglicherweise in einem anderen Land sitzt, dann wieder ihren Weg zurück in die Datenbank finden. Wir haben Begleitmedikationen, unerwünschte Ereignisse, die noch dokumentiert und nach Dictionaries codiert werden müssen. Das ist ein hoher logistischer Aufwand und ein komplexer Prozess, an dem sehr viele externe Parteien beteiligt sind, und es sind sehr viele eng geplante Schritte. Der letzte Schritt ist die Sitzung der externen Experten in dem Daten-Monitoring-Komitee. Die müssen bei einer Interimsanalyse die Ergebnisse prüfen und BMS mitteilen, welche Endpunkte bereits ausgewertet werden können. Erst dann können wir die Analysen erstellen und dürfen uns die Ergebnisse anschauen. Zu dem Zeitpunkt waren wir noch in dem Prozess.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, bitte. – Man hört Sie nicht, Frau Nink.

Frau Nink: Ich überlege gerade, ob ich zu dieser Planung noch etwas sage, weil es tatsächlich relativ komplex ist. Ich weiß nicht, ob wir das hier abschließend diskutieren können. Aber kurz für Frau Müller: Es gab einen Datenschnitt im August 2024, der ist hier, glaube ich, noch nicht erwähnt worden. Tatsächlich war es so, dass es im Prinzip drei verschiedene Vergleiche sind, die hier eine Teststrategie haben. Das ist einmal Nivolumab plus Ipilimumab versus Chemotherapie. Das ist die Fragestellung, die uns in der Erstlinie interessiert. Da wurde das PFS, wie ursprünglich für alle Fragestellungen geplant, 2023 ausgewertet. Aber die PFS-Ergebnisse wurden für die anderen Fragestellungen neu geplant, weil noch nicht genug Ereignisse erreicht waren. Deshalb ist die Teststrategie, die ursprünglich für alle Fragestellungen parallel geplant worden ist, später verschachtelt worden.

Im August 2024 ist eine weitere Fragestellung analysiert worden. Das ist über alle Therapielinien Nivolumab plus Ipilimumab versus Nivolumab gewesen. Das war die Testung im August 2024. Das ist nicht unsere Fragestellung hier, aber eine Auswertung der Studie. Danach wären nach unserer Interpretation der Planung und aller Amendments alle Voraussetzungen erfüllt gewesen, um auch das OS auszuwerten. Das ist aber im August 2024 offensichtlich nicht erfolgt. Das haben wir nicht verstanden. Das war mein Punkt. Ich weiß nicht, ob Herr Ellis noch etwas dazu sagen möchte. Ansonsten hätte ich noch einen anderen Punkt.

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

Herr Ellis (BMS): Ich sage es ganz kurz, weil ich glaube, es ist nicht entscheidend, das hier auszudiskutieren. Wenn Sie in die aktuellste Protokollversion schauen: Wir hatten damals ein Problem, dass der Zeitpunkt für die eine Therapielinie schon erreicht war und für die andere noch nicht. Mit der letzten Protokollversion wurde in Abstimmung mit den Behörden entschieden, dass der Zeitpunkt für diese Analyse fix gemacht wurde, unabhängig von der Ereigniszahl auf den Zeitpunkt zwei Jahre nach Einschluss des letzten Patienten gelegt wurde. So ist das zustande gekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Das war wichtig. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Gut. Ich möchte gerne auf diese Testungsfrage zurückkommen. Sie haben erläutert, dass Sie, auch wenn das anders geplant war, hier die dezentrale Testung genommen haben. Das ist ein relativ wichtiger Aspekt für den adjustierten indirekten Vergleich, sowohl was die Übertragbarkeit der Ergebnisse als auch die Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen betrifft. Ich habe erläutert, dass für ungefähr 15 Prozent der in der CheckMate-Studie, also der Nivo/Ipi-Studie, die Testung zentral nicht bestätigt wurde.

Was wir in den Ergebnissen, die uns vorliegen, sehen, ist, dass sich diese Population auf irgendeine Art und Weise sehr deutlich unterscheidet. Wir haben in der zentral getesteten Population gesehen – ich mache das übergreifend für die Population, nicht getrennt nach Studienarmen –, zum Zeitpunkt des Datenschnitts sind ungefähr 27 Prozent der Patientinnen und Patienten verstorben. In der Delta-Population, also die Population, die zwar dezentral zunächst ein positives Testergebnis hatte, dann aber zentral nicht bestätigt wurde, sind hingegen 75 Prozent der Patientinnen und Patienten verstorben, also drei Viertel. Die sind irgendwie sehr anders.

Jetzt haben wir die Situation, dass wir für die Nivo-Ipi-Studie wissen, wie viele Patientinnen und Patienten zentral nicht bestätigt wurden und wie viele von denen verstorben sind. Für die Pembrolizumab-Studie wissen wir das nicht. Wir wissen nur, dass diese Studie 2015, also etwas früher gestartet wurde, gegenüber 2019 für die CheckMate-Studie. Wir haben nur eine dezentrale Testung. Wir wissen nicht, wie viele Patientinnen und Patienten da eingeschlossen sind, die eigentlich hinterher keine Bestätigung bekommen hätten und damit eigentlich auch nicht im Anwendungsgebiet sind.

Es macht uns ein gewisses Kopfzerbrechen, was die Ähnlichkeit betrifft. Uns interessiert in der Situation, und das wäre meine Frage an die Kliniker, wie heutzutage die Testung erfolgt. Welche Art der Testung entspricht eher dem heutigen Versorgungsalltag? Wir haben mitgenommen, dass man sowohl immunhistochemisch als auch mit PCR testen kann und dass es durchaus Unterschiede bei der Güte der Testung gibt. Ich weiß nicht, inwieweit Sie etwas dazu sagen können. Haben sich die Testverfahren seit 2015 in ihrer Güte verbessert? Wie würden Sie heute testen, eher dezentral, oder werden auch zentrale Prüfungen gemacht? Das ist zumindest etwas, was auch in der Publikation zur Studie angeregt wurde.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Pox hat es gesagt, der kritische Punkt in Deutschland ist, dass es Ringversuche gibt, egal für welche Methode. Es gibt Ringversuche, und damit sichern wir die dezentrale Qualität. Der Punkt ist absolut sicher, absolut entscheidend. Uns ist völlig bewusst, dass es in der Vergangenheit unterschiedliche Ergebnisse gab. Aber das ist der derzeitige Standard. Jetzt dürfen die Kollegen noch differenzieren. Aber dieses Argument für Deutschland ist uns sehr wichtig. Das ändert nichts an der Interpretation der Studie. Das kann ich nicht rückwirkend machen. Aber es ist nicht mehr der Versorgungskontext bei uns.

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

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich glaube, es war auch nicht der Versorgungskontext in dem Jahr, in dem die Testung andernorts durchgeführt worden ist. Wir testen hierarchisch in Deutschland. Das heißt, wir testen immunhistochemisch bei uneindeutigen immunhistochemischen Befunden. Das Ganze bleibt, wie gesagt, durch Ringversuche auch in dieser Sequenz abgesichert, wird eine molekularpathologische Testung überflüssig, umgekehrt in dubio pro Molekularpathologie dann, wenn die immunhistochemische Eingangstestung nicht uneindeutig ist. Wie gesagt, wir testen in Deutschland nicht nur das eine oder andere Verfahren, sondern wir testen tatsächlich auch die Sequenz dieser Testung.

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

Herr PD Dr. Pox (DGVS): Es ist in der Leitlinie klar festgelegt, wie die Testung vorzunehmen ist. Es gibt klare Anweisungen dafür, wie das zu machen ist, auch was die Hierarchie angeht. Insofern ist das in Deutschland klar geregelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ellis vom pU, bitte.

Herr Ellis (BMS): Ich möchte eine Sache geraderücken: Wir haben die ITT-Population aus unserer Studie bei den Erstlinienpatienten herangezogen. Alle randomisierten Patienten mussten nur lokal getestet sein, um eingeschlossen zu werden. Die zentrale Testung war, was wir zusätzlich gemacht haben. Die Ergebnisse waren auch unser primärer Endpunkt. Unsere Endpunkte basieren auf dieser Population. Aber wichtig ist: In der Population, wenn man das hernehmen würde, haben wir noch bessere Ergebnisse. Was wir bewusst für den indirekten Vergleich hergenommen haben, sind die schlechteren Ergebnisse, bei denen wir eine Hazard Ratio von 0,44 in unserer Studie sehen. Wenn wir die zentral Getesteten hernehmen, wäre die Hazard Ratio bei OS 0,36. Das heißt, wir haben uns an dieser Stelle bewusst schlechter gemacht. Ich denke, das ist wichtig. Man kann das als Sensitivitätsanalyse anschauen, aber dann sind die Vorteile für Nivo/Ipi noch größer, auch im indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu. Herr Schmidt, ich habe Sie auf dem Zettel. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe mitgenommen, dass in Ihrer Studie zu Nivo und Ipi die zentrale Testung vorlag und bei Pembrolizumab, gegen das der indirekte Vergleich durchgeführt wurde, war die Info nicht verfügbar, inwiefern das zentral bestätigt wurde. Da sieht Frau Nink eine Unsicherheit. Jetzt ist meine Frage: Wie sehen das die Kliniker? Das ist eine ziemlich verfahrenere Situation, wie eben ausgeführt wurde. Wenn man die, die in der zentralen Testung nicht bestätigt wurden, herausgenommen hätte, hätte man eher eine künstlich stärkere Wirksamkeit erzeugt. Jetzt haben wir einen indirekten Vergleich, in dem wir von beiden die nicht zentral Getesteten verwertet haben. Halten Sie das aus Sicht der Fachgesellschaften für halbwegs praktikabel? Ich habe verstanden, dass Sie hierarchische Teststrukturen haben, wo Sie einen anderen Test verwenden, wenn einer schwierig ist. Aber wie relevant wäre das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Frau Müller, vielen Dank. Es steht uns nicht zu, die Methodik, die angewandt worden ist, zu testen. Aber wir bemühen uns sehr um drei Ecken herum um einen indirekten Vergleich, wo uns die Studie erfreulicherweise einen direkten Vergleich des substanzklassengleichen Medikaments Nivolumab direkt liefert. Wenn Sie fragen, wie wir Kliniker uns orientieren, wir würden mitnichten den Weg gehen, dass wir einen indirekten Vergleich mit Pembrolizumab, wie Sie es getan haben, hinsichtlich der Toxizität, aber jetzt auch hinsichtlich der Patientenkollektive gehen, sondern unsere Orientierung ist der direkte Vergleich Nivolumab/Ipilimumab versus Nivolumab, der in der Studie direkt ablesbar vorliegt. Es würde in methodischer Sicht keinem Kliniker einfallen, Ihrer Methodik zu folgen. Damit handeln wir uns mehr Probleme ein.

Im direkten Vergleich, wenn ich den heranziehe, haben wir zum Glück die zentral bestätigte Kohorte vorwiegend vorliegen, an der wir uns orientieren. Das ist die, die für uns aufgrund der gerade ausgeführten Testsituation in Deutschland die relevante ist. Die Quantität des Mehrnutzens, um unmethodisch „Mehrnutzen“ zu sagen, um ein anderes Wort zu vermeiden, sehen wir in diesem direkten Vergleich am deutlichsten und können auch in Bezug auf Toxizität und Erhalt der Lebensqualität, glaube ich, aus klinischer Sicht eine sehr zuverlässige Abschätzung vornehmen.

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

Frau Dr. Müller: Es ist mir klar, dass das idealer wäre, aber Nivo-Mono hat noch keine Zulassung, und insofern kann es nicht der Vergleich sein, den wir heranziehen. Ich nehme an,

dass Sie Nivo-Mono und Pembrolizumab als Mono-Checkpoint-Inhibitoren – – Das hat mich schon immer interessiert. Aber es ist für uns nicht machbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir können jetzt nicht alles diskutieren, was uns schon immer interessiert hat. Jetzt gehen wir zurück zu Frau Nink und Herrn Schmidt, und dann würde ich einen Cut ziehen.

Frau Nink: Noch einmal kurz zu dem, was Herr Ellis gesagt hat, dass der Effekt in der zentral bestätigten Population größer wird: Ja, genau, das ist das Problem. Ich kenne die zentral bestätigte Population auf der anderen Seite nicht. Da wird der Effekt möglicherweise auch größer. Das ist genau mein Problem für die Ähnlichkeit der Studien. Ich weiß nicht, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Pembro-Studie ist, die vielleicht keine zentrale Bestätigung bekommen hätten. Das können auch 15 Prozent sein. Das können aber auch 0 Prozent oder 30 Prozent sein. Ich weiß das nicht.

Es ist beschrieben worden, dass der Effekt sehr knapp an der oberen KI-Grenze ist. Das sind Dinge, die in dieser Analyse die Ähnlichkeit betreffen. Ich wollte nur erläutern, warum uns das Argument von Herrn Ellis an der Stelle leider nicht weiterhilft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt vom GKV-SV, bitte.

Herr Schmidt: Danke, Herr Hecken, dass ich sprechen darf. – Im Grunde kann ich sagen, dass eigentlich alles durch ist. Ich wollte nur ergänzen. Danke Frau Nink, dass Sie konkret zu den Daten zum Gesamtüberleben gefragt haben. Das hat uns auch sehr interessiert. Ich wollte etwas zur zentralen Testung ergänzen. Das ist ein Punkt, der nicht neu ist.

Ich hatte das Glück, dass ein Kollege von mir auf der ESMO-Tagung war. Dort ist dieser Aspekt schon zum zweiten Mal besprochen worden. Ich verlinke kurz für die, die es interessiert, aus dem letzten Jahr den Beitrag zur CheckMate-Studie, die wir hier gerade vorliegen haben. Da ist genau dieser Zusammenhang, der diskutiert worden ist, dass die Patienten, bei denen die lokale Testung nicht zentral bestätigt werden konnte, auch einen deutlichen Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit zeigen, auch wenn das hier nur eine kleine Gruppe ist. Insofern ist das für uns ein wichtiger Aspekt, zumal bei dem Vorteil, den wir aus dem indirekten Vergleich herausziehen. Ich denke, wir müssen es diskutieren.

Ich habe keine weiteren Fragen. Danke ans IQWiG für die Aspekte, die abgefragt worden sind. Wir wissen jetzt zumindest – Herr Ellis, Sie haben das klargestellt –, dass Sie die beiden Gesamtpopulationen in der KEYNOTE 177 und der CheckMate verglichen und die Patienten, bei denen die zentrale Bestätigung des lokalen Tests nicht positiv war, auch einbezogen haben. Danke schön für die Fragen und die Antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Ellis hat sich noch einmal gemeldet.

Herr Ellis (BMS): Ich wollte noch hinzufügen, dass es nicht überraschend ist, was wir sehen. Dass bei den zentral bestätigten Patienten die Ergebnisse besser sind, ist völlig klar, weil bei diesem Tumormarker die Therapie genau wirkt. Ich möchte sagen, wir haben hier grundsätzlich zwei Studien, die wirklich sehr ähnliche Einschlusskriterien gehabt haben. Das stimmt in allen wesentlichen Aspekten überein. Wir sehen sonst an keiner Stelle Unterschiede in den Baseline-Charakteristika. Insofern haben wir keinen Grund anzunehmen, dass sich diese Studien in irgendeiner Weise unterscheiden. Die sind sehr gut für einen indirekten Vergleich geeignet. Die stimmen, wie gesagt, in den Patientencharakteristika überein. Die stimmen auch in den Chemotherapieregimen, die im Kontrollarm gegeben wurden, überein. Wir sehen auch, dass das OS, das ist das Entscheidende, im Chemotherapiearm genau gleichläuft. Da liegen die Kurven, die wir eingereicht haben, wirklich übereinander. Das zeigt, dass diese Patienten in den beiden Studien sehr ähnlich sind. Man sieht, wenn man ihnen Chemotherapie gibt, dass dieselben Patienten herauskommen.

Wichtig ist, was die Ergebnisse des indirekten Vergleichs angeht: Wir haben bei der Mortalität einen sehr großen Effekt. Das Risiko, unter Nivo/Ipi zu versterben, ist um 41 Prozent niedriger als unter Pembrolizumab. Das ist ein gravierender Unterschied, der dazu führt, dass Patienten mehrere Jahre länger leben können. Wir haben hier definitiv keine Unsicherheiten, die das in dieser Größenordnung infrage stellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine weiteren Wortmeldungen. Frau Land, möchten Sie kurz zusammenfassen?

Frau Land (BMS): Ja, sehr gern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Land (BMS): Wir bedanken uns für die gute Diskussion und die Besprechung relevanter Themen. Ich fasse sie gerne noch einmal kurz zusammen: Wir sprechen über eine Patientenpopulation mit hohem Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen. Wir haben intensiv über den indirekten Vergleich gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie gesprochen. Nivolumab plus Ipilimumab bietet im Vergleich zu Pembrolizumab einen signifikanten und konsistenten Überlebensvorteil. Das Sterberisiko wurde bei vergleichbaren Nebenwirkungsprofilen um 41 Prozent reduziert.

Des Weiteren liegt eine extreme statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens vor. Auch die Langzeitwirkung über drei Jahre ist hervorzuheben. Aus unserer Sicht sind diese positiven Effekte für die Herleitung eines beträchtlichen Zusatznutzens heranzuziehen.

Zusammenfassend liegt mit der Kombination Nivolumab und Ipilimumab, insbesondere basierend auf den eindeutigen positiven Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. – Wir bedanken uns herzlich für den guten Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Land. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei Herrn Professor Arnold und Herrn PD Dr. Pox. Herr Wörmann, Sie bleiben uns auch für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom erhalten. Deshalb bekommen Sie Ihren Dank zum Schluss. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:21 Uhr