



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Nivolumab (D-1280)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. April 2026  
von 10:00 Uhr bis 10:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Land

Frau Treffler

Herr Dr. Bluhmki

Herr Dr. Grötzinger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Frau Wieland-Schulz

Frau Kadow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Hülsmann

Frau Dr. Thilo

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

Frau Zimmermann

Frau Yah

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Menghini

Frau Hartung

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Einen schönen guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie hatten ein schönes sonniges Wochenende, konnten sich ausruhen und entspannen und gehen heute relaxed und voller Vorfreude in unsere Anhörung. Es ist Montagmorgen, Anhörungstag. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie herzlich zu unserer Sitzung.

Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Heute vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Nivolumab. Er wird angewendet als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  bei Erwachsenen. Grundlage für unsere heutige Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie die IQWiG-Nutzenbewertung vom 11. März 2026. Es sind schriftliche Stellungnahmen eingereicht worden vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KG, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, und der Gesellschaft für Urologie, DGU, hier als gemeinsame Stellungnahme. Außerdem liegen Stellungnahmen weiterer pharmazeutischer Stellungnehmer vor. Es handelt sich dabei um Astellas Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pierre Fabre Pharma GmbH und den Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt, und grundsätzlich stellen wir dazu die Anwesenheit fest. Ich rufe das jetzt einzeln auf und bitte Sie, die Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Land, Frau Treffler, Herr Dr. Bluhmki und Herr Dr. Grötzinger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für MSD Sharp & Dohme Frau Wieland-Schulz und Frau Kadow, für AstraZeneca Frau Hülsmann und Frau Dr. Thilo, für Astellas Pharma Frau Zimmermann und Frau Yah, für Pierre Fabre Pharma Frau Menghini und Frau Hartung sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit sind wir mit den Formalia durch und beginnen mit den Inhalten. Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, einzuführen und aus seiner Sicht die wesentlichen Aspekte herauszustellen. Danach treten wir in die bekannte Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen?

**Frau Land (BMS):** Das mache ich.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Bitte, Sie haben das Wort.

**Frau Land (BMS):** Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Möglichkeit, auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte zur Nutzenbewertung von Nivolumab einzugehen. Bevor wir beginnen, möchte ich kurz das Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Mara Treffler geleitet, unterstützt von Tobias Bluhmki aus der Biostatistik und Stefan Grötzinger aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Im Folgenden geht es um Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  Prozent bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, für die eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet ist oder die bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben. Es handelt sich bei dem Verfahren um die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf. Im Rahmen des Erstverfahrens 2022 wurde aufgrund relevanter Vorteile bei den Rezidiven und dem Gesundheitszustand ein Zusatznutzen ausgesprochen. Die Befristung des Erstbeschlusses beruhte auf den noch ausstehenden Daten zum Gesamtüberleben aus der Zulassungsstudie CheckMate 274. Diese haben wir basierend auf dem Fünfjahresdatenschnitt im Dossier dargestellt, ergänzt um aktualisierte Ergebnisse zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Die Langzeitdaten sind konsistent zur Erstbewertung, und entscheidend für das aktuelle Verfahren ist, dass darüber hinaus eine klinisch bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens vorliegt, statistisch signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,63.

Aus unserer Sicht möchten wir nun auf zwei spezifische Aspekte der Nutzenbewertung des IQWiG eingehen. Als ersten Punkt möchten wir hervorheben, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus unserer Sicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Konkret wird in der Nutzenbewertung bemängelt, dass die nach Rezidiv eingesetzten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nicht adäquat abbilden würden. Es ist unstrittig, dass sich der Therapiestandard im metastasierten Setting in den letzten Jahren weiterentwickelt hat; dennoch sind wir mit dem vorliegenden Verfahren mit einer besonderen Konstellation konfrontiert. Es handelt sich nicht um eine De novo-Bewertung, sondern gemäß Befristung um die gezielte Vervollständigung der Evidenzbasis einer nun seit mehr als zehn Jahren laufenden Studie. Aus unserer Sicht ist daher für die Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens entscheidend, ob die eingesetzten Folgetherapien die zum jeweiligen Zeitpunkt des Rezidivs gültige Versorgungspraxis adäquat abgebildet haben und ob die Daten zum Gesamtüberleben die bereits festgestellten deutlichen Vorteile gegenüber der zVT bestätigen. Beides ist hier der Fall. Aus diesem Grund sollten aus unserer Sicht die klinisch bedeutsamen Ergebnisse des Gesamtüberlebens berücksichtigt werden. Hier zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab.

Als zweiten Aspekt sehen wir keine belastbare Grundlage, den Zusatznutzen getrennt für Männer und Frauen abzuleiten. Die Differenzierung stützt sich ausschließlich auf einen einzelnen statistisch signifikanten Interaktionstest, und es ist kein konsistentes endpunktübergreifendes Muster in der Richtung oder Größe der Effekte erkennbar. Somit ist der Zusatznutzen aus unserer Sicht für Männer und Frauen gleichermaßen abzuleiten.

Abschließend möchten wir gern festhalten: Die vorliegenden Langzeitdaten zeigen konsistent zur Erstbewertung eine substanzielle und statistisch signifikante Reduktion von Rezidiven durch Nivolumab. Entscheidend ist dabei, dass sich diese Vorteile bei gleichbleibender Symptomatik und stabiler gesundheitsbezogener Lebensqualität auch in eine klinisch bedeutsame, ebenfalls statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens übersetzen – ein entscheidender Aspekt in der adjuvanten Therapiesituation. Unter Berücksichtigung aller patientenrelevanten Endpunkte lässt sich in der Gesamtschau für die hier zu bewertende Patientenpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab ableiten. – Wir freuen uns darauf, diese und weitere Aspekte jetzt mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Land. Dann beginne ich mit einer Frage an die Kliniker. Es wurde eben erörtert, für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung liegen nun die Daten zum Gesamtüberleben für den finalen Datenschnitt vor, die ebenso wie beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben einen statistisch signifikanten Vorteil für die adjuvante Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten aufzeigen. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird das Ergebnis zum Gesamtüberleben aufgrund inadäquater Folgetherapien als nicht interpretierbar eingestuft.

Wie bewerten Sie den Effekt der Folgetherapien auf das OS und das DFS? Das ist eine Frage an die Kliniker. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich kurz anfangen: Die Vorbemerkung ist zunächst, dass wir uns freuen, dass es für diese Studie eine so gute Langzeitbeobachtung gibt. Das ist ein hochrelevantes Krankheitsbild. Zu dem, was Sie gefragt haben, müssen wir ergänzen, dass sich die Situation insgesamt beim Blasenkarzinom in der Zeit geändert hat, unter anderem mit dem bei Ihnen auch diskutierten perioperativen Vorgehen. Das war das Durvalumab, wo vor der Therapie, vor der Zystektomie ein Immuncheckpoint-Inhibitor eingesetzt wird. Das ändert schon das Spektrum insgesamt. Das ändert nichts daran, dass auch die adjuvante Therapie eine wichtige Rolle spielt. Aber insgesamt ist das Gebiet sehr in Bewegung.

Ich beginne mit dem Punkt, den Sie nicht direkt gefragt haben, der für uns aber wichtig war, ob wir mit zwei Gruppen arbeiten, also formal Frauen und Männer unterschiedlich nehmen sollten. Sie hatten ursprünglich keine Subpopulation gebildet, und das würden wir unterstützen. Das Problem ist erfreulicherweise, dass Frauen nur etwa ein Viertel des Kollektivs ausmachen – so ist es auch in der Studie – und wir bisher keinen Anhaltspunkt dafür haben, dass das ein Stratifikationsmerkmal sein müsste. Wenn wir das als Risikofaktor akzeptiert hätten, müssten wir es in den Studien primär berücksichtigen und die Randomisierung danach machen, nach Stratifikationsfaktor Geschlecht. Das haben wir bisher nicht gehabt. Kurze Erinnerung: In der perioperativen Therapie hatten die Frauen eine etwas bessere Prognose mit Durvalumab. Damals war die Hazard Ratio nur 0,56, bei Männern 0,71, also tendenziell genau die umgekehrte Richtung, sodass wir für uns im Moment nicht gut sehen können, dass wir Frauen anders als Männer bewerten sollten. Wir behandeln sie auch nicht unterschiedlich, haben dafür keine Rationale.

Der zweite Punkt ist ein sehr wichtiger: Was ist der richtige Endpunkt? Für uns ist in der klinischen Bewertung das krankheitsfreie Überleben der entscheidende Endpunkt. Das heißt, funktioniert das Konzept oder gibt es Rezidive? Ich war etwas unglücklich, dass ich in einigen Kommentaren zwischendurch die Formulierung „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ gesehen hatte. Das ist zwar relevant, aber problematisch, finden wir in dieser Situation. Bei soliden Tumoren ist es grundsätzlich bisher so gewesen, dass wir, wenn sie metastasiert rezidivieren, davon ausgehen, dass es nicht mehr kurativ ist. Das stimmt nicht mehr. Wir haben eine Reihe von Tumoren, zum Beispiel Darmkrebs, inzwischen auch Lungenkrebs und andere, wo auch bei Fernmetastasen noch ein kurativer Anspruch später gegeben ist. Das macht es außerordentlich problematisch, wenn wir das jetzt alles zusammenmischen, um den Einfluss eines einzelnen Faktors, wie hier der adjuvanten Therapie, zu berücksichtigen. Der für uns der entscheidende Punkt ist hier das krankheitsfreie Überleben, und das ist ziemlich beeindruckend positiv.

Alles, was Sie gerade gefragt haben, Herr Niemann, was wir mit den zweiten Therapien machen, ist schwer zu bewerten, weil wir unter anderem mit diesem Antikörper-Konjugat, das wir zusätzlich haben, eine hoch wirksame Therapie bei der Metastasierung haben. Ob wir das dann einsetzen können, hängt nicht allein davon ab, dass die Studie da ist, sondern ob die Zulassung rechtzeitig da ist, ob – wenn es noch nicht zugelassen ist – ein Off-Label-Use beantragt und bewilligt wird. Das ist bundesweit zum Beispiel unterschiedlich gewesen. Im Norden wurde es weniger bewilligt als im Süden. Es wäre außerordentlich problematisch, wenn wir das jetzt in eine Nutzenbewertung hineinpacken würden.

Für uns würden wir sagen, krankheitsfreies Überleben ist der hilfreiche Endpunkt, weil es sich wirklich nur auf dieses Präparat bezieht und nicht berücksichtigt, was später noch alles möglich oder auch nicht möglich ist. Da sehen wir, auch basierend auf der ESMO-Scale, einfach ein A, und das wäre ein deutlicher Unterschied, ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten der adjuvanten Therapie bei den Patienten, die dafür infrage kommen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann, auch für diese grundsätzliche Einschätzung noch einmal. Wer möchte weiter Fragen stellen bzw. ergibt sich vonseiten der Kliniker noch eine Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Grimm meldet sich schon.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich würde vielleicht noch zwei Aspekte ergänzen wollen. Der eine Aspekt ist, Herr Wörmann hat initial gesagt, dass das Feld sehr in Bewegung ist und die Therapie sicherlich in Richtung perioperatives Setting geht und dass wir in Zukunft praktisch neoadjuvant und adjuvant behandeln werden. Das sind Erkenntnisse der letzten ein, anderthalb Jahre, würde ich sagen. Da ist es aber so, dass es häufig sehr lange braucht, bis das tatsächlich in den klinischen Alltag umgesetzt wird. Früher lag die Rate, dass Patienten neoadjuvant bei uns behandelt worden sind, irgendwo bei 20 Prozent plus. Das ist sicherlich auch durch die vielen Studien, die wir gemacht haben, zunehmend. Trotzdem wird es noch eine Zeit dauern, bis das in die klinische Routine umgesetzt wird.

Zu der Frage der Folgetherapien insgesamt: Ein Aspekt, der noch nicht erwähnt worden ist: Das Urothelkarzinom ist ein ziemlich aggressiver Tumor. Wenn Patienten in den Progress kommen, auch nach einer adjuvanten Therapie oder nach einer Zystektomie, ist es mitunter so, dass sie gar nicht therapiefähig sind, sodass nicht jeder Patient eine Folgetherapie überhaupt bekommen kann, und der Tumor ist dann sehr rasch progredient. Das sind auch überwiegend ältere Patienten. Einer der Hauptrisikofaktoren ist das Rauchen. Die sind auch häufig nicht so compliant. Wenn die dann mit einem symptomatischen Rezidiv kommen, sind die häufig, weil der Tumor so aggressiv ist, einer Therapie – wir reden in erster Linie von einer Chemotherapie oder heute von EV/Pembro – nicht zugänglich.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Grimm. Wir kommen jetzt zu den Fragen. Frau Müller von der KBV, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Danke schön, Herr Niemann. Vielen Dank erst einmal an die Kliniker für die Ausführungen. Ich fand das sehr interessant, auch das, was Sie zu der Subgruppe der Frauen gesagt haben. Es sind auch nur 39 Patientinnen, glaube ich, in der Studie. Das ist schon ein wenig problematisch. Sie haben gesagt, das ist seltener bei Frauen und schwierig, da eine klare, getrennte Bewertung abzuleiten, wenn es darüber hinaus nicht stratifiziert ist. Für uns ist das Disease-Free Survival ebenfalls ein sehr relevanter Endpunkt. Sie hatten das ausgeführt, das ist die Zeit bis zum „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ – in Anführungszeichen.

Ich habe noch eine Frage: Zur Folgetherapie hatten Sie schon bei Durvalumab sehr klar ausgeführt. Ich nehme an, dass sich das bis darauf, dass es jetzt auch Durvalumab gibt, also die neoadjuvante Option, seit dem letzten halben Jahr wahrscheinlich nicht so sehr geändert hat. Dazu hatten Sie ausführlich ausgeführt, wie Sie das einschätzen. Ich würde gerne wissen – ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG –, natürlich haben wir hier eine Neubewertung und das eigentlich schon entschieden, aber trotzdem noch einmal, ob das Anwendungsgebiet vollständig abgedeckt wird, und zwar haben wir die Neubewertung der Subgruppe, die nicht Cisplatin-geeignet ist. Hier hat sich ungefähr ein Drittel der Patienten aktiv gegen Cisplatin entschieden, bei denen potenziell – potenziell sage ich mit Ausrufungszeichen – eine Eignung da war. Wie ist Ihre klinische Erfahrung? Es scheint – das habe ich eben bei Ihnen, Professor Grimm herausgehört, eine spezielle Klientel zu sein, diese klinische Erfahrung zu Patientinnen und Patienten, die sich gegen eine adjuvante Cisplatintherapie entscheiden. Wie hoch schätzen Sie etwa den Anteil? Das IQWiG hatte Bedenken, ob die über den Benefit von Cisplatin richtig aufgeklärt worden wären.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Müller. Wer möchte für die Kliniker antworten? – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Es ist schwer, den Anteil zu schätzen, aber wie Sie richtig subsumiert haben, bin ich der Meinung, dass das tatsächlich eine spezielle Klientel ist. Man darf nicht vergessen, vom Ablauf her ist es so, die Patienten haben eine Zystektomie, und dann gehen die in der Regel erst einmal in eine Anschlussheilbehandlung. Das ist für alte und mitunter komorbide Patienten schon eine erhebliche Belastung. Da gibt es dann schon den einen oder anderen, der eine weitere Therapie ablehnt. Wie hoch der Anteil ist, ob das 30 Prozent sind, weiß ich nicht. Aber ich würde auch nicht meinen, dass es sehr weit davon entfernt ist. Vielleicht ist es jeder Fünfte. Das würde ich schon für realistisch halten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Grimm. Haben Sie dazu eine Nachfrage, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Nein, das hat mir in der Größenordnung sehr geholfen. Ich weiß, dass es eine sehr grobe Schätzung sein muss. Danke schön.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Prima. Herr Wörmann hat sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz als Ergänzung: Der Hauptrisikofaktor für Blasenkrebs ist Rauchen, und das macht die Komorbidität aus. Das ist dasselbe, was wir auch bei der Lunge und bei Kopf-Hals-Tumoren hier diskutiert haben. Die haben andere Krankheiten, die nicht mit der Malignität zu tun haben, sondern mit dem Rauchen assoziiert sind. Das sind hoher Blutdruck, Niereninsuffizienz, alles was Faktoren des Rauchens gewesen sind. Deshalb macht das, wie Herr Grimm so höflich sagt, die spezielle Klientel aus. Das ist eine komorbide Gruppe von Patienten. Deshalb sind relativ viele aufgrund dieser Faktoren auch auf Beratung der Ärztinnen und Ärzte nicht Cisplatin-geeignet, weil das Risiko zu hoch eingeschätzt wird. Das ist die gesamte Diskussion, die seit Jahrzehnten geführt wird, ob Carbo- oder Cisplatin das Richtige ist. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die die Nebenwirkungen von Cisplatin nicht tolerieren oder bei denen das Risiko als zu hoch eingeschätzt wird. Das muss man, glaube ich, hier besonders berücksichtigen. Ich hoffe, dass es nicht zu direkt war. Ich diskriminiere keine Gruppe, aber das ist das Kollektiv von Patienten, das wie bei Kopf-Hals-Tumoren für Cisplatintherapien wenig geeignet ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Nein, es hilft, wenn deutlich gesagt wird, worum es geht. Da brauchen wir keine allzu sensiblen Umschreibungen. Dafür sind wir hier ein Kreis der Fachleute. Danke, Herr Professor Wörmann. – Frau Groß vom GKV-Spitzenverband, bitte.

**Frau Groß:** Meine Frage schließt an das an, was Frau Müller bereits gefragt hat. Die Frage ist: Würden Sie Patientinnen und Patienten, die Cisplatin-geeignet sind und das nicht bereits in der neoadjuvanten Therapie bekommen haben, nach wie vor adjuvant auch Cisplatin empfehlen? Das ist das, was immer noch in der Leitlinie steht, dass es keinen Grund gibt, wenn denn eine Eignung besteht, dann nicht die Therapie mit Cisplatin durchzuführen. Das wäre meine Frage.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Noch einmal, Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Bisher ist Carboplatin die Alternative gewesen, und wir halten die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin für nicht effektiv genug, um sie im neoadjuvanten Setting einzusetzen. Das kommt nicht in Betracht, wird aber in der Leitlinie nicht empfohlen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Groß, ist die Frage damit beantwortet?

**Frau Groß:** Nicht ganz. Es ging eigentlich darum, ob Cisplatin eingesetzt wird, wenn es geeignet ist, ob das in der Neoadjuvanz nach wie vor bevorzugt wird, wenn eine Eignung besteht. Dass man es nicht einsetzt, wenn es nicht geeignet ist, ist klar, aber gegenüber der

Immuntherapie, ob da immer noch die bevorzugte Empfehlung für Cisplatin besteht, wenn denn eine Eignung vorhanden ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. Herr Wörmann hat sich gemeldet. Möchten Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann es auch mit Herrn Grimm wahrscheinlich zusammen beantworten. Die Leitlinie passt dafür. Das ist so, wie es dort geschrieben ist. Wer geeignet ist, bekommt diese Empfehlung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Noch einmal Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Im klinischen Alltag muss man sagen, letztlich haben wir jetzt beide Optionen verfügbar. Natürlich müssen Sie den Patienten über Alternativen aufklären. Das führt dazu, dass ich dem sagen muss, Sie können jetzt adjuvant eine Chemotherapie mit Cisplatin bekommen, und das hat die Nebenwirkungen X, Y und Z, und die Alternative ist, Sie können, wenn der PD-L1-Status positiv ist, eine Immuntherapie bekommen. Das führt erst recht dazu, dass sich Patienten für die Immuntherapie entscheiden. Das muss man einmal so konstatieren.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Grimm. – Für das IQWiG jetzt Frau Liberman.

**Frau Dr. Liberman:** Ich möchte thematisch noch einmal zurückspringen und zunächst auf diese Subgruppenthematik eingehen. Frau Müller hat gerade 39 Patientinnen und kleine Gruppen erwähnt. Es sind 39 Patientinnen im Interventionsarm, im Vergleichsarm wurden noch 30 Patientinnen eingeschlossen. Das sind kleine Gruppen. Das bedeutet in dieser Konstellation für den Interaktionstest, dass es potenziell unterpowert ist, aber um das methodisch einzurücken, dieser potenziell unterpowerte Interaktionstest ist hier trotzdem angeschlagen, und das sollten wir im Hinterkopf behalten, wenn wir über Subgruppenergebnisse sprechen. Wir sehen eine ähnliche Richtung, auch wenn der Interaktionstest bei DFS nicht angeschlagen hat.

Ganz kurz noch einmal zu den Folgetherapien: Das wurde in dieser Anhörung schon angeschnitten, und ich denke, es wissen mittlerweile alle, wieso wir uns damit so intensiv beschäftigen. Es ist so, dass die Folgetherapien unmittelbare Auswirkungen auf alle Endpunkte haben, die über das Behandlungsende hinaus beobachtet werden und insbesondere auf das Gesamtüberleben. Dabei geht es uns nicht darum zu sagen, es hätte in der Studie anders gemacht werden müssen. Wir wissen, dass der Großteil der Krankheitsprogression vor der Zulassung der Kombination aus Enfortumab-Vedotin und Pembrolizumab aufgetreten ist. In dieser Studiensituation stand diese Kombination nun einmal nicht zur Verfügung. Das ist so, aber es geht uns letztlich darum, dass wir heute Aussagen für die aktuelle Versorgungssituation machen müssen.

Aus früheren Anhörungen, aber auch hier wurde es zumindest nicht revidiert, habe ich mitgenommen, dass Enfortumab-Vedotin mit Pembrolizumab die Erstlinienbehandlung für das metastasierte Stadium ist. Das entspricht der Folgetherapie für die Patientinnen und Patienten mit Progress in der Studie. Natürlich gehen wir nicht davon aus, dass für jeden Einzelnen mit Rezidiv eine Folgetherapie angezeigt ist. Hier kommt noch dieser Aspekt dazu, dass die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bereits mit der adjuvanten Therapie einen Immuncheckinhibitor bekommen haben. Im Vergleichsarm hat diesen nur ein Drittel der Patienten mit Rezidiv in der Folgetherapie bekommen. Das ist eine Situation, die nahezu mit der identisch ist, die wir in den letzten Jahren zu Durvalumab diskutiert haben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Liberman. – Herr Professor Grimm, ist das eine Meldung dazu?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ja, zum ersten Aspekt, nicht zu den Frauen: Wir sehen gelegentlich, dass so kleine Subgruppen in die eine oder andere Richtung gehen. Beim

Urothelkarzinom ist es zum Beispiel so: Wir haben Urothelkarzinome in der Blase, wir haben aber auch Urothelkarzinome im oberen Harntrakt, und die unterscheiden sich offensichtlich biologisch. Wenn Sie sich die Studien zum Urothelkarzinom ansehen, dann sehen Sie immer, dass beim oberen Harntrakt der Punktschätzer auf der falschen Seite ist. Wir gehen eindeutig davon aus, dass die Immuntherapie beim oberen Harntrakt nicht so effektiv ist. Aber bei den Frauen sehen wir das nicht. Wenn Sie über verschiedene Studien zum Urothelkarzinom schauen, ist der Punktschätzer bei den Frauen nicht immer auf der falschen Seite. Aus meiner Sicht gibt es beim oberen Harntraktumor keine gute biologische Rationale, der ist biologisch ein wenig anders, hat andere genetische Veränderungen. Wir haben keine gute biologische Rationale dafür, warum das bei Frauen anders sein sollte. Wir sehen es in anderen Studien nicht. Das erhellt aus meiner Sicht doch ein wenig, dass das hier ein Zufall ist. Dem ist auch die Tür geöffnet bei dem, was wir da statistisch tun, wenn ich mir erlauben darf, das als Nichtstatistiker zu sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Grimm. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Grötzinger, bitte.

**Herr Dr. Grötzinger (BMS):** Ich möchte kurz aufgreifen, was gerade gesagt wurde, vor allem zu den Folgetherapien. Wie wir wissen, ist im heutigen deutschen Versorgungsalltag die Situation die, dass nicht alle Patienten mit den neuesten Therapieoptionen behandelt werden. Gerade hier in dieser Situation unterliegt die Wahl der ärztlichen Therapie einer sehr großen Variabilität und kann daher relativ schwierig auf eine einheitliche, für alle Patienten allgemeingültige Behandlung reduziert werden. Aus dem Grund kommen bis heute Immuntherapien und auch platinhaltige Chemotherapien im relevanten Umfang zum Einsatz. Das sind gerade Therapieoptionen, die in der Studie genutzt werden und auch noch in den aktuellen Leitlinien verankert sind. Deshalb möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass mit dem Effekt von einer Hazard Ratio von 0,63 die Umsetzung der Behandlung, der Rezidive zum Zeitpunkt korrekt leitliniengemäß war und auch der breiten Nutzung von immunbasierten systemischen Folgetherapien, sodass die klinisch relevanten Gesamtüberlebensdaten daher unserer Meinung nach zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Grötzinger. – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Es ist tatsächlich so, dass ich mir zusammen mit Herrn Niegisch – das ist damals letztlich eine Initiative allerdings von der Firma Merck gewesen – Versorgungsdaten mit dem InEK zusammen angeschaut habe, wie die Therapie in der Erstlinie bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom ist. Grundlage waren unter anderem AOK-Versorgungsdaten von, ich glaube, acht Millionen Patienten. Da waren zwei größere Datenbanken die Grundlage. Das Ergebnis ist gewesen, dass nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten überhaupt eine adäquate Erstlinientherapie erhalten hat. Das mag am besonderen Kollektiv liegen, das mag an lokalen Versorgungsstrukturen liegen. Aber es ist mitnichten so, dass jetzt jeder Patient hier früher Gem/Cis und heute EV/Pembro bekommt. Das ist nicht so.

Man muss auch dazu sagen, wenn Sie den adjuvanten Therapiearm nehmen, je nachdem, wann die Patienten nach einer adjuvanten Therapie ihr Rezidiv bekommen, wenn die das spät bekommen, würden die heute möglicherweise auch EV/Pembro bekommen und nicht Gem/Cis. Das ist wirklich sehr viel Kaffeesatzlesen, was hier die adäquate Folgetherapie war. Herr Niegisch und ich haben diese Analyse sehr intensiv begleitet. Wir haben praktisch die Primärtherapien, die die Patienten erhalten haben, aufgeschlüsselt, heruntergebrochen bekommen. Wir waren wirklich überrascht, wie wenig Patienten in der Erstlinie eine adäquate Therapie bekommen. Es ist tatsächlich erschreckend gewesen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke für diesen Einblick in die Realitäten der Versorgung. Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Danke, dass Sie das noch einmal ausgeführt haben, Professor Grimm. Sie haben eigentlich meine Frage schon weitestgehend beantwortet. Wir hatten das bei Durvalumab, das ist nicht lange her. Der Beschluss wurde erst im Januar dieses Jahres, das hat Frau Liberman schon gesagt, exakt in der gleichen Konstellation diskutiert. Der Unterschied ist, dass jetzt Durvalumab als weitere Option zur Verfügung steht, die wir aber noch nicht benannt haben. Damals haben Sie schon gesagt, es bleibe unklar, auf welcher Basis Folgetherapien aus adäquatem bzw. inadäquatem Hinblick auf die Versorgung bewertet werden. Was ich interessant fand, war, dass Sie eben, wenn ich Sie richtig verstanden habe, gesagt haben, dass es lange dauert, bis so etwas in der Praxis ankommt. Meine Frage ist: Hängt das auch ein wenig mit dem Patientenkollektiv zusammen? Ist es vielleicht ein Patientenkollektiv, bei dem es nicht so schnell, wie vielleicht bei einem anderen – – Ich habe solche Sachen schon gehört, nicht weil es Männer sind, Herr Wörmann, sondern das von Ihnen benannte spezielle Kollektiv. Könnte das sein?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Müller. – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, es hat eher etwas mit der Versorgungsrealität in Deutschland von ärztlicher Seite zu tun, leider, als mit dem speziellen Patientenkollektiv, damit vielleicht auch etwas, aber ich glaube, wir tun uns mit neuen Therapien nicht so ganz leicht, die in der Breite umzusetzen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Kurze und klare Antwort, vielen Dank. Gibt es weitere Fragen?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Herr Wörmann, sehen Sie das anders, wenn ich jetzt so etwas Despektierliches sage? Entschuldigung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Das ist schwierig, jetzt muss er auch noch etwas sagen. Herr Professor Wörmann, möchten Sie?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn Herr Grimm über Urologen redet, widerspreche ich ihm nicht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für diese diplomatische Ergänzung. Gibt es weitere Fragen? – Frau Liberman.

**Frau Dr. Liberman:** Ich habe keine Fragen mehr, möchte aber kurz noch etwas zu dem Endpunkt immunvermittelter UE sagen. Der Stellenwert dieser unerwünschten Ereignisse für Immuncheck-Inhibitoren ist, denke ich, allgemein anerkannt. Es hat uns doch erstaunt, dass wir diese Daten nach der Befristung nicht zum aktuellen Datenschnitt bekommen haben. Zum Glück waren die Daten schon aus der alten Bewertung verwertbar und auch uneingeschränkt verwertbar. Das ist jetzt datentechnisch kein Problem, aber ich möchte doch einmal deutlich machen, dass ohne Daten zu immunvermittelten UE eine umfassende Bewertung von Nebenwirkungen von Immuncheck-Inhibitoren nicht möglich ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. Dazu möchte Herr Bluhmki etwas sagen.

**Herr Dr. Bluhmki (BMS):** Frau Liberman, wir haben Ihre Anmerkungen selbstverständlich aufgegriffen und im Rahmen der Stellungnahme die vollständigen Ergebnisse zu den entsprechenden UE eingereicht und zur Transparenz dargelegt. Insbesondere sind die Ergebnisse bei den Datenschnitten konsistent und bestätigen das gute und bekannte Sicherheitsprofil von Nivolumab ab und können entsprechend vollumfänglich herangezogen werden.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Dann noch einmal: Gibt es noch Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die aus seiner Sicht wichtigen Aspekte der Anhörung zusammenzufassen und damit quasi das Schlusswort zu sprechen.

**Frau Land (BMS):** Das übernehme ich wieder.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Gerne, Frau Land. Bitte.

**Frau Land (BMS):** Vielen Dank für die gute Diskussion, in der wir über aus unserer Sicht wichtige Punkte gesprochen haben. Diese fasse ich gerne einmal kurz zusammen: Aus unserer Sicht ist die zunehmende Verfügbarkeit gezielter Therapieoptionen zu begrüßen. Die Therapieentscheidung erfolgt weiterhin nach Abwägung der individuellen klinischen Situation der Patientinnen und Patienten. Nivolumab bleibt die einzige zugelassene und empfohlene adjuvante Therapieoption in diesem Indikationsgebiet und nimmt damit eine zentrale, nicht ersetzbare Behandlungsoption in der Therapielandschaft ein.

Wir haben über die Akzeptanz der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gesprochen. Die Erstlinientherapie unterliegt einer hohen Variabilität und lässt sich aus unserer Perspektive und wie in der Diskussion angesprochen auch im aktuellen Versorgungsalltag nicht auf einen einheitlichen Behandlungsstandard reduzieren. In der hier vorliegenden Zulassungsstudie kamen sowohl Immuntherapien als auch platinhaltige Chemotherapien in relevantem Umfang zum Einsatz. Beides sind Therapieoptionen, die weiterhin in den Leitlinien verankert sind und im aktuellen Versorgungsalltag routinemäßig angewendet werden. Aus unserer Sicht sind die statistisch signifikanten Ergebnisse zum Gesamtüberleben daher zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Wir haben auch betont, dass der gezeigte Zusatznutzen darüber hinaus für die gesamte Population besteht. Hier wurde eindeutig besprochen, dass keine geschlechterspezifischen Unterschiede bestehen und das Ergebnis eines einzelnen signifikanten Interaktionsterms keine belastbare Grundlage für eine differenzierte Gesamtbetrachtung des Therapieeffekts von Nivolumab darstellt. Daher ist aus unserer Sicht der Zusatznutzen für Frauen und Männer gleichermaßen abzuleiten.

Darüber hinaus sehen wir keinerlei Einschränkungen bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Die Studie ist in ihrer Gesamtheit für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet, und somit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich. In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung aller patientenrelevanten Endpunkte rechtfertigen die vorliegenden Ergebnisse einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte hier zu bewertende Population von Nivolumab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten. – Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Land. Danke, meine Damen und Herren, an Sie für die Aspekte und Hinweise und die Diskussion. Vielen Dank an die klinischen Experten dafür, dass Sie das entsprechend eingeschätzt haben. Herr Professor Grimm und Herr Professor Wörmann, danke schön. Wir werden das in unsere weitere Diskussion im Unterausschuss einbeziehen und dort die entsprechenden weiteren Entscheidungen zu treffen haben. Ich bedanke mich für die Teilnahme und die entsprechenden Beiträge. Ich wünsche Ihnen noch eine schöne, sonnige, verkürzte Woche, wie ich gerade festgestellt habe. Die Ausschussmitglieder hören und sehen sich gleich wieder. Allen anderen, die nicht mehr dabei sind, wünsche ich einen guten Tag und eine gute weitere Woche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:37 Uhr