

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Nivolumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. Dezember 2015  
von 11.03 Uhr bis 12.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Goebel  
Frau Zimmermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Aßmann  
Frau Dr. Atz

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

Herr Dr. Hartrampf  
Frau Dr. Kupas  
Herr Neugebauer  
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Briswalter  
Herr Winter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Borchardt-Wagner  
Frau Dr. Wunderle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Johannes  
Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Schulz  
Frau Dr. Wendel-Schrief

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

Frau Dr. Michels  
Herr Stengel

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

Frau Dr. Gail  
Herr Dr. Köhler

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO - Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):**

Herr Dr. Eberhardt  
Herr Prof. Dr. Wolf

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Marquardt

Herr Schindler

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (nicht anwesend)

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Grohé

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

Herr Dr. Werner (nicht anwesend)

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 11.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Die zweite Anhörung für heute. Einige sind schon zum zweiten Mal hier. Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November 2015, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen ist. Stellung haben genommen Bristol-Myers Squibb, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die AIO, die DGP, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, der vfa, der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, AstraZeneca, Lilly, Novartis, Medac, Boehringer Ingelheim, Celgene, MSD SHARP & DOHME und Roche Pharma.

Ich muss, auch wenn es eine riesige Liste ist, für das Protokoll die Anwesenheit abfragen. Ich begrüße heute Herrn Neugebauer, Frau Dr. Kupas, Herrn Dr. Hartrampf und Frau Plesnila-Frank von BMS, dann Herrn Dr. Eberhardt und Herrn Professor Wolf, dann Herrn Ludwig - er war eben schon da - und Herrn Dr. Spehn, dann Herrn Goebel und Frau Zimmermann von AstraZeneca, dann Frau Dr. Aßmann und Frau Dr. Atz von Boehringer, dann Frau Marquardt - sie war eben auch schon da - und Herrn Schindler vom BPI, dann Herrn Professor Griesinger

(Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO): Herr Griesinger ist verhindert und kommt nicht!)

- er kommt nicht, gut -, dann Herrn Wörmann - er ist da -, dann Herrn Winter und Frau Briswalter von Celgene, dann Herrn Professor Grohé, dann Frau Dr. Wunderle und Herrn Borchardt-Wagner von Lilly, dann Herrn Johannes und Herrn Meier von Medac, dann Frau Wendel-Schrief - auch sie war eben schon da - und Herrn Dr. Schulz, dann Frau Dr. Michels und Herrn Stegner von Novartis, dann Frau Dr. Gail und Herrn Dr. Köhler von Roche und schließlich Herrn Rasch. Herr Werner fehlt immer noch. Er scheint heute auch nicht mehr aufzutauchen.

Seien Sie uns herzlich willkommen.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution und benutzen Sie ein Mikrofon.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer für einleitende Bemerkungen das Wort erteile, weise ich darauf hin, dass wir uns heute aus unserer Sicht schwerpunktmäßig mit der Fragestellung, ob die Bildung von Subgruppen unter 75 Jahre und über 75 sinnvoll ist, beschäftigen müssen. Wir müssen uns mit den Unterschieden in den Nebenwirkungsprofilen beschäftigen, insbesondere was die tatsächliche klinische Relevanz der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile betrifft. Dann werden wir über die Frage sprechen, was die drei Monate versus fünf Monate wert sind. Das ist ja in verschiedenen Stellungnahmen angeklungen. Aber ich will Ihnen, Herr Neugebauer, damit in keiner Weise die Dinge präjudizieren. Herr Neugebauer, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Neugebauer (BMS):** Einen wunderschönen guten Morgen, Herr Professor Hecken.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** So wunderschön ist er doch nach NICE letzte Woche nicht mehr, oder?

**Herr Neugebauer (BMS):** Das ist eine Frage der Betrachtung. Der Inhalt hat ja gestimmt. Zur Diskussion standen ganz andere Punkte.

Ich bin heute zum dritten Mal innerhalb der vergangenen vier Wochen bei Ihnen. Das zeigt: Bristol-Myers Squibb setzt sehr stark auf Forschung und Entwicklung, auf Innovation. Einen Großteil unseres Geschäftsergebnisses reinvestieren wir immer in Forschung und Entwicklung für Neuindikationen. In dem Zusammenhang darf ich Ihnen sagen: Wir werden uns sicherlich nicht das letzte Mal sehen, sondern auch im nächsten Jahr und, so würde ich sagen, auch in den nächsten Jahren wieder einige Male mit neuen Indikationen und neuen Produkten bei Ihnen sein.

Bevor ich heute in das Thema einsteige, möchte ich gern die Beteiligten kurz vorstellen. Zu meiner rechten Seite sitzt Herr Dr. Hartrampf, der für Medizin zuständig ist. Er wird in diesem Zusammenhang sicherlich Ihre Fragen dazu beantworten. Neben mir sitzt Frau Kupas. Sie ist für Methodik und Statistik zuständig, wenn wir im Team Ihre Fragen beantworten. Links von mir sitzt Frau Plesnila. Sie ist für Epidemiologie zuständig und für die Kosten. Wenn es dazu Fragen gibt, werden wir sie, denke ich, soweit es uns möglich ist, beantworten können.

Sie hatten es eingangs schon erwähnt, Herr Professor Hecken, folgende Themen wollen wir heute kurz ansprechen: Zum einen ist das die Verträglichkeit von Nivolumab und zum anderen die Unterteilung in Altersgruppen bei der Nutzenbewertung. Wenn es die Zeit zulässt, würden wir in dem Zusammenhang die Population, die nicht für Docetaxel geeignet ist, gern auch noch ansprechen, aber nur, wenn es die Zeit zulässt.

Meine Damen und Herren, heute geht es erneut um die Immunonkologie, um das Immunonkologikum Nivolumab, das wir bereits vor einigen Wochen im Anwendungsgebiet des malignen Melanoms mit Ihnen diskutiert haben. Man weiß schon seit Längerem, dass der Krebs im malignen Melanom auf eine immunonkologische Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren anspricht. Unser Produkt Ipilimumab lieferte in dem Zusammenhang bereits vor vier Jahren den Proof of Concept.

Für das heute in Rede stehende Anwendungsgebiet, das Plattenepithelkarzinom der Lunge war der Erfolg der Immuntherapie lange Zeit nicht klar. Das muss man so deutlich sagen. In dieser Indikation gab es über ein Jahrzehnt keine wirkliche Innovation mehr. Docetaxel wurde vor über zehn Jahren zugelassen und ist bis heute Standard bei vorbehandelten Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

Mit der hier vorliegenden Phase-III-Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass Nivolumab als PD-1-Antikörper im Plattenepithelkarzinom überzeugende Wirkung hat. Das heißt konkret, dass diese Patienten, die unter einem schnell fortschreitenden Krebs mit überaus schlechter Prognose leiden, mit Nivolumab tatsächlich eine neue Chance haben. Aus unserer Sicht - da werden Sie mir sicherlich zustimmen - ist es sehr erfreulich, dass es an dieser Stelle eine neue Alternative gibt oder vielleicht auch einen neuen Standard of Care. Wir sehen für Nivolumab bei diesen Patienten erhebliche positive Effekte gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel.

Was heißt das konkret hier und heute? - Im Überleben haben wir eine Hazard Ratio von 0,59 bei einer oberen 95-prozentigen Konfidenzintervallgrenze von 0,79. Auch die Überlebensraten sind meiner Meinung nach sehr überzeugend. Unter Nivolumab leben noch 42 Prozent der Patienten nach einem Jahr, aber nur 24 Prozent in der Vergleichstherapie Docetaxel.

Dieses längere Überleben wird gerade nicht mit einer höheren Toxizität erkaufte, wie es von Ihnen in den Anhörungen oftmals kritisiert worden ist und vielleicht auch in der Onkologie oft so gesehen wird. Nivolumab zeigt gerade hier gegenüber Docetaxel meiner Meinung nach in allen patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkten Hazard Ratios und obere Konfidenzintervallgrenzen, die einen erheblichen Zusatznutzen begründen. Darüber hinaus deutet sich auch eine Verbesserung in der Lebensqualität für die Nivolumab-Patienten an.

Von daher hat es mich sehr gefreut, dass auch das IQWiG diese eindeutigen Effekte gewürdigt hat, das Nivolumab gemäß seiner Methoden bewertet und für einen großen Teil der Patienten einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt hat.

Dennoch - das ist ja auch die Aufgabe in dieser Bewertung - hat das IQWiG einige Anmerkungen, aber auch Forderungen aufgestellt. Wir haben deshalb aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt, die unserer Meinung nach die erste Auswertung bestätigen und unverändert einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen. Wir möchten heute die Gelegenheit nutzen, um Ihre Fragen zu beantworten, und, wie eingangs erwähnt, gern folgende Aspekte mit Ihnen diskutieren.

Erstens. Das IQWiG hat die Daten zur Verträglichkeit von Nivolumab nur mit Einschränkung akzeptiert. Auch dazu haben wir entsprechende Daten nachgereicht und sehen nach wie vor in allen patientenrelevanten Endpunkten eine erhebliche Überlegenheit von Nivolumab gegenüber Docetaxel, und zwar unabhängig von der Methode der Auswertung. Es ist mir wichtig, das auch so deutlich zu sagen. Über gewisse methodische Aspekte in der Erhebung und Auswertung von unerwünschten Ereignissen werden wir gleich im Anschluss sicherlich noch einmal sprechen und auch Ihre Fragen, so weit es geht, beantworten.

Zweitens. Als weiteres Thema sehen wir die unterschiedliche Bewertung des IQWiG in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Herr Professor Hecken, Sie hatten es eingangs angesprochen. Wie eingangs erwähnt, haben wir hierzu eine andere Meinung. Die Unterscheidung zwischen Patienten unter und über 75 Jahre sehen wir aufgrund verschiedener methodischer, aber auch medizinischer Gründe als nicht gerechtfertigt an.

Ich komme nun zum dritten Punkt. Wenn die Zeit es noch zulässt, wollen wir gern noch über die Übertragbarkeit von Daten auf die Population, die nicht für Docetaxel geeignet ist, sprechen. Das ist aber nachrangig. Die beiden ersten Punkte sind uns sehr wichtig. Sie hatten sie auch eingangs schon auf Ihrer Agenda angesprochen, Herr Professor Hecken.

Von daher freue ich mich, jetzt mit Ihnen, meine Damen und Herren, in den Dialog zu treten, und hoffe, dass wir Ihnen die Fragen, die Sie mitgebracht haben, weitgehend beantworten können. - Vielen Dank.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Neugebauer. - Fragen? - Bitte schön, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank, Herr Neugebauer, für die Einleitung und auch für die nachgereichten Informationen, die zu einem großen Teil die Punkte bearbeiten, die wir in der Dossierbewertung erwähnt haben, insbesondere auch eine Auswertung zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ohne Berücksichtigung der als Progressionsereignisse klassifizierten Dinge. Man muss sich dann einfach in Ruhe anschauen, was sich daraus ergibt.

Zu dem konkreten Komplex unerwünschte Ereignisse habe ich nur eine Nachfrage. Sie haben in der Studie geplant, eine Beobachtung der unerwünschten Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende durchzuführen. Das hat vermutlich mit den immunvermittelten Ereignissen zu tun. Sie haben sowohl in dem ursprünglichen Dossier als auch jetzt in der Stellungnahme die entsprechenden Analysen aber nur für einen Beobachtungszeitraum bis 30 Tage nach Behandlungsende vorgelegt. Wir hatten in unserer Dossierbewertung erwähnt, dass es eigentlich sinnvoll gewesen wäre, auch eine Analyse für diese vorab ja geplanten 100 Tage Beobachtung nach Behandlungsende vorzulegen, und zwar so, wie Sie sie für die 30 Tage gemacht haben, mit einer Überlebenszeitanalyse. Was ist mit diesen Ergebnissen?

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Die Analysen liegen uns vor. Die Ergebnisse sind völlig konsistent zu denen bis 30 Tage. Wir denken, dass die Plus-30-Tage-Analyse die richtigere ist, weil die 100 Tage mehr auch durch Folgetherapien verzerrt sein könnten. Aber die Ergebnisse sind im Prinzip fast identisch zu den Plus-30-Tage-Ergebnissen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Herr Kaiser?

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem habe ich jetzt weniger eine Nachfrage als erst einmal die Feststellung: Das muss man dann glauben, weil Sie die Daten nicht vorgelegt haben. Das war ja mein Punkt: Es macht Sinn, auch solche Daten vorzulegen; denn dann kann man selber das überprüfen.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir können sie Ihnen gern nachreichen. Das ist kein Problem.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich wollte es erst einmal nur erwähnen. Es steht in der Dossierbewertung. Es ist, im Grunde genommen, nicht zu verstehen, dass Sie diese drei Zeilen - so sage ich einmal - nicht einfach dazulegen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Dann hätte man nämlich die Erwartung nicht zu nähren brauchen, sondern hätte von vornherein sagen müssen: 100-Tage-Analyse bringt nichts, weil Verzerrung. - Wenn Sie uns jetzt aber in Spannung setzen und die Erwartung dann nicht erfüllen, muss man damit rechnen, dass Herr Kaiser es nicht glaubt, weil er üblicherweise nicht glaubt, was er nicht sieht. Das ist aber auch vernünftig.

**Herr Dr. Kaiser:** Aber ich kann durchaus glauben, was ich dann sehe. - Meine zweite Frage bezieht sich auf den Komplex Gesamtüberleben, auch in Zusammenhang mit dem Alter. Ich denke, Sie haben in der Stellungnahme auch die EMA zitiert. Sie haben das unvollständig getan. Die EMA sagt in ihrer Zusammenfassung, dass aus ihrer Sicht zu der Altersgruppe über 75 Jahre aufgrund der wenigen Daten praktisch keine Aussage getroffen werden kann. Das wird Gegenstand der Beratung hier sein.

An der Stellungnahme interessiert mich aber konkret: Sie haben jetzt die Gesamtüberlebensdaten für einen neuen Datenschnitt nachgereicht und beschreiben, dass diese Daten konsistent zu dem anderen Datenschnitt sind. Ich denke, das kann man so sagen. Es ist keine wesentliche Veränderung im Effektschätzer und im Konfidenzintervall. Die Frage ist aber: Was ist denn mit der Subgruppenanalyse nach Alter für diesen Datenschnitt? Denn diese haben Sie nicht vorgelegt. Bleibt es da bei einem entsprechenden deutlichen Unterschied?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir haben für diesen Datenschnitt keine Subgruppenanalyse gemacht, weil dieser Datenschnitt durch Cross-over-Effekte verzerrt ist. Der unverzerrte Datenschnitt ist der erste, den Sie auch haben, zur Interimsanalyse. Bei dem zweiten Datenschnitt sind Cross-over-Patienten dabei. Deswegen haben wir ihn nur als Sensitivitätsanalyse für die Gesamtpopulation gemacht. Dazu gibt es keine Subgruppenanalysen.

**Herr Dr. Kaiser:** Dazu möchte ich nachfragen. Wenn ich die Stellungnahme richtig verstanden habe, sind es nur sechs Patienten mit Cross-over. In welcher Altersgruppe sind diese sechs Patienten denn?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Das kann ich Ihnen ad hoc nicht sagen. Das müsste ich nachschauen. Die Information kann ich Ihnen gern nachreichen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. - Dann noch einmal kurz zu dieser „75er-Problematik“. Sowohl AkdÄ, als auch DGHO, DGP und DGI hatten ein Fragezeichen hinter die Sinnhaftigkeit dieser Unterteilung gesetzt. Möchte jemand von den Klinikern etwas dazu sagen? - Herr Wörmann, bitte.

**Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO):** Alle Jahre wieder! Im Grunde können wir nur wiederholen, was wir sonst schon sagten. Wir haben zwei Probleme damit. Das erste ist die Rationale. Alter ist in der Krankheit und sowieso kein unabhängiger Parameter. Das ist mit Komorbidität überlastet, eben auch mit dem Umgang mit Krankheit. Insofern finden wir es schwierig, das mit hineinzunehmen. In diesem Falle sind es, wenn ich es richtig sehe, insgesamt 29 Patienten, also elf Prozent der gesamten Population. Im Nivolumab-Arm waren elf Patienten über 75 Jahre alt. Daraus eine eigene Subgruppe mit Zusatznutzen zu machen, das finden wir schwierig.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Sehen das die anderen genauso? - Bitte schön, Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Ich denke, wir sehen das genauso. Heute behandeln wir viel mehr ältere Patienten. Das heißt, ich sehe heute viel mehr Patienten als vor 20 Jahren ambulant, auch durchaus einmal stationär, die wirklich in diesem Alter sind. Das heißt, aus 29 Patienten abzuleiten, dass es bei den älteren Patienten nicht wirkt, ist, meine ich, nicht akzeptabel. Ich denke, man müsste tatsächlich mehr Daten haben, um eine solche Analyse zu machen. Es spricht aber nichts dagegen, zum Beispiel Daten bei älteren Patienten aus einer großen Phase-II-Population zu fordern, mit denen versucht wird, das Toxizitäts-Effektivitäts-Verhältnis in einem größeren Kollektiv zu analysieren.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. - Herr Dr. Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Die Forderung, die Sie gerade formuliert haben, dass man nämlich diesen Punkt eventuell noch untersuchen sollte, ist sicherlich berechtigt. Die EMA hat das ebenfalls festgestellt und später auch in der Fachinformation niedergelegt, dass man, im Grunde genommen, zu diesen Patienten aufgrund der derzeitigen Datenlage nichts sagen kann oder die Informationen zumindest sehr eingeschränkt sind. Ich kann verstehen, dass man sagt: Wenige Patienten über 75 Jahre – die Aussage ist unsicher. – Das alles kann ich nachvollziehen. Wenn ich mir die Daten dieser Studie anschaut, die ja auch im progressionsfreien Überleben eine deutliche qualitative Interaktion für diese Patienten über 75 Jahre zeigt, mit einem Effektschätzer deutlich zuungunsten von Nivolumab bei sehr breitem Konfidenzintervall, dann frage ich mich, ob man - das ist hier ja die Fragestellung - auch für diese Patientengruppe einen erheblichen oder auch - je nach dem, zu welchem Urteil man kommt - beträchtlichen Zusatznutzen ableiten würde. Diese Frage steckt ja dahinter.

Den Verweis auf die medizinische Rationale finde ich immer ein bisschen schwierig. Wenn man nur das angenommen hätte, was medizinische Rationale hat, hätte man viele Dinge übersehen. Natürlich gibt es auch die Überlegung, eine Unsicherheit zu beschreiben und eventuell auch zu sagen, dass man entsprechende Daten in der Zukunft benötigt, um diese Unsicherheit aufzulösen. Nichts anderes kann man jetzt hier konstatieren: Man hat wenig Daten, es ist unsicher. - Die EMA hat übrigens post hoc noch eine Subgruppenanalyse gefordert, die auch noch Patienten über 85 Jahre separat abgrenzen wollte. Da muss man sich fragen, mit welcher Rationale beziehungsweise mit welchem Sinn das

geschah, wo nur ein Patient darunter fiel. Aber ganz offensichtlich hat die EMA hier auch ein Problem gesehen. Entsprechend ist es auch beschrieben. Nur das ist in unserer Bewertung so wiedergegeben.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kaiser. Herr Hartrampf, dann Herr Professor Wolf.

**Herr Dr. Hartrampf (BMS):** Ich denke, man muss zunächst feststellen, dass in der Studie CheckMate 017 mit Nivolumab circa 50 Prozent der Patienten älter als 65 Jahre gewesen sind. Es entspricht der Evidenz aus retrospektiven Datenanalysen, die uns vorliegen, dass das durchaus der Altersdurchschnitt dieser Patientengruppe in Deutschland und Europa ist. Hinzu kommt, dass wir in Bezug auf das Alter bisher keine weiteren Hinweise sehen, dass das Alter für das Gesamtüberleben und auch für die Verträglichkeit eine Rolle spielt.

Es gibt zwei weitere Studien mit Nivolumab, nämlich die Studien CheckMate 057 und 153 bei Patienten mit einem NSCLC. Hier sehen wir die gleichen Effekte in den unterschiedlichen Altersgruppen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Professor Wolf, dann Frau Teupen.

**Herr Professor Dr. Wolf (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Nur eine kurze Bemerkung: Ich möchte das bestätigen, was Herr Wörmann gesagt hat. Das ist etwas untergegangen. Ich denke, in der Onkologie und nicht nur in der Behandlung des Bronchialkarzinoms, sondern überhaupt in der Onkologie wird das Alter als alleiniger Risikofaktor doch zunehmend kritisch gesehen, einfach weil wir sehen, dass die Menschen - das ist ganz banal - sehr unterschiedlich altern. Ich habe 66-jährige Patienten mit Plattenepithelkarzinom, langjährige Raucher, denen ich noch nicht einmal mehr eine First-Line-Chemotherapie gebe, und wir haben 78-jährige topfitte Patienten. Ich denke, die Komorbidität ist entscheidend. Das sollte nicht untergehen.

Das macht all diese Subgruppenanalysen, denke ich, noch zusätzlich problematisch. Es ist sicherlich kein Zufall, dass in dieser Studie überhaupt keine Altersbeschränkung galt, sondern nur eine Beschränkung nach dem Allgemeinzustand des Patienten.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wolf. - Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben ja gerade beschrieben, dass aus Ihrer Sicht auch ein Nutzen im Rahmen der Lebensqualität besteht. Die Rücklaufquote liegt ja unter 70 Prozent. Können Sie erläutern, wie Sie sich erklären, woran das liegt?

Dann habe ich eine Frage zu dem Instrument, das Sie genutzt haben, der LCSS. Warum haben Sie dieses Instrument genutzt? Vielleicht, weil es ausreichend validiert ist? Warum haben Sie zum Beispiel nicht FACT benutzt, was ja validiert ist und breit eingesetzt wird? Vielleicht können Sie es kurz erläutern.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Zunächst zu der Rücklaufquote: Ja, es stimmt. Wir sind unterhalb der 70 Prozent. Wir sind zumindest im EQ-5D für die Nivolumab-Patienten bei 69 Prozent, also gar nicht so weit darunter. Im LCSS sind es 65 Prozent. Es ist natürlich bedauerlich, dass wir die 70 Prozent nicht erreicht haben. Wir setzen alles daran, dass wir bei den nächsten Verfahren einen höheren Rücklauf haben. Weil wir diese Rücklaufquote nicht haben, haben wir, um die Evidenz zu stärken, zwei unterschiedliche Analysen gemacht und gesagt: „Wir leiten nur dann einen Zusatznutzen ab,

wenn beide Analysen signifikant sind“, um trotzdem mit einer gewissen Ergebnissicherheit sagen zu können, dass wir zumindest einen Trend für Nivolumab ins Positive sehen.

Zum Fragebogen LCSS. Dieser ist sehr wohl validiert, auch im Bereich des Lungenkarzinoms, genauso wie der FACT-Fragebogen, und ist ein adäquates Maß, um die Lebensqualität mit Bezug auf die Lunge zu bewerten.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe zwei sehr unterschiedliche Fragen zur Toxizität, mehr an die klinisch tätigen Kollegen. Bei Docetaxel hat die abgelaufene Leitlinie auch auf die Metaanalyse von Di Maio hingewiesen. Was geben Sie eigentlich häufiger? Die wöchentliche oder die dreiwöchentliche Gabe? Die wöchentliche war ja eigentlich mit gleichen „efficacy data“, aber doch mit besserer Verträglichkeit? - Die zweite Frage schließe ich danach an.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Ich muss sagen, dass wir doch in vielen Fällen die dreiwöchentliche Gabe geben. Es ist richtig, dass die wöchentliche Gabe von der Toxizität und der Verträglichkeit her besser ist. Aber sie macht wiederum zum Beispiel viel mehr Fatigue und Asthenie, sodass das für den Patienten auch wieder problematisch sein kann. Die dreiwöchentliche Gabe ist momentan noch die Standardtherapie. Manchmal ist es günstig, den Patienten wöchentlich zu sehen. Dann ist die wöchentliche Gabe von Docetaxel sicherlich eine vernünftige Applikationsform.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Möchte jemand ergänzen? Oder wird das von den Praktikern allgemein so gesehen? - Herr Wörman nickt ausdrücklich. - Dann eine weitere Frage, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Meine zweite Frage: Ist es aus klinischer Sicht eigentlich sinnvoll, die Anämie und die Neutropenie zusammenzufassen? Ist es nicht eigentlich sinnvoller, das in der Bewertung hinsichtlich der Nebenwirkungen regelmäßig zu trennen?

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Professor Dr. Wormann (DGHO):** Es ist sinnvoll, das zu trennen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? - Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Dr. Grell.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich habe ein Verständnisproblem. Die Häufigkeit des Auftretens von UE vom Schweregrad CTCAE 3 bis 4 wird im Dossier und in der Publikation im „New England Journal of Medicine“ ziemlich unterschiedlich angegeben. Im Dossier haben wir 34,5 versus 72 Prozent und in der Publikation den sagenhaften Unterschied von sieben zu 55 Prozent. Habe ich da etwas falsch verstanden? Oder wie kann man das erklären? Ich meine, die DGHO hat das in ihrer Stellungnahme ähnlich angeführt und also zumindest erst einmal nicht ganz anders verstanden als ich.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas wird uns das jetzt erklären.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** In der Publikation sind die Drug-related-UE dargestellt, also die wirklichen Nebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang stehen. Im Dossier haben wir natürlich alle

UE dargestellt und nicht nur die, die in einem kausalen Zusammenhang stehen. Das ist der Unterschied.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine weitere klinische Frage. Mir ist aufgefallen, dass eines der Einschlusskriterien war, dass alle Nebenwirkungen der vorausgegangenen Chemotherapie - das war bis auf drei Fälle immer Platin - bis auf die Alopezie bei Grad 1 oder 0 liegen müssten. Wie realistisch ist das denn bei Platin-Vorbehandelten? Oder anders herum: Wie lange muss man denn warten?

**Herr Dr. Ebenhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Das ist durchaus realistisch. Man kann das Platin heute so applizieren, dass die Patienten nicht darunter leiden. Wir haben heute viel bessere Möglichkeiten, solche Therapien zu machen. Ein Problem ist natürlich die Polyneuropathie beim Platin. Aber die kommt sowieso meistens sehr spät - meistens circa fünf bis sechs Monate nach der Erstbehandlung - und meist auch nicht in der entsprechenden Graduierung. Ich denke also, das ist absolut realistisch. Es ist in der Studie ja auch so gemacht worden.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe noch eine Frage an die AkdÄ. Herr Ludwig, Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass sowohl die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie wie auch die amerikanische Gesellschaft in ihren neueren Empfehlungen zur Bewertung des Nutzens onkologischer Arzneimittel eine mediane Gesamtüberlebensverlängerung von drei Monaten nicht mehr unbedingt in die Kategorie erheblich beziehungsweise, da sie unsere Kategorien nicht kennen, in eine vergleichbare Betrachtung einordnen, sondern wir hier eher über eine moderate Lebensverlängerung sprechen. Das hat in unserer Spruchpraxis schon häufig eine Rolle gespielt. Was sind drei Monate wert? Möglicherweise gibt es Diskrepanzen zwischen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und dem, was das IQWiG hier ausweist.

Wie würden Sie das mit Blick auf die konkrete in Rede stehende Erkrankung sehen, vor allen Dingen - das haben wir eben gehört - mit Blick auf das, was Herr Neugebauer sagt, dass wir hier im Prinzip zehn Jahre Stillstand hatten und relativ wenig an neuen Therapieoptionen zur Verfügung stand? Wie würden Sie das beurteilen? - Herr Ludwig, dann Herr Eberhardt.

**Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst sind wir sehr froh, dass auch die nationalen, aber vor allen Dingen auch die internationalen Fachgesellschaften inzwischen Instrumente zur Verfügung stellen, mit denen wir den Nutzen neuer Arzneimittel bewerten können. Es ist so, wie Sie gesagt haben, dass durch Nivolumab eindeutig ein Fortschritt erreicht wurde, dass ein „clinically meaningful benefit“ daraus resultiert.

Wir denken allerdings - ich leite damit auch zu Herrn Spehn weiter-, dass die Kategorie „erheblich“, die höchste Kategorie, die der G-BA zu vergeben hat, in dieser Situation nicht angebracht ist, und zwar aufgrund der Unsicherheit, die zum Teil schon angesprochen wurde und die - das will ich hier auch noch einmal deutlich sagen - erfreulicherweise auch im EPAR auftaucht, was früher nicht der Fall war, das heißt die Unsicherheiten sowohl zur Sicherheit als auch zur Wirksamkeit werden im EPAR ausdrücklich dargestellt. Wir haben einige Kritikpunkte. Herr Spehn würde sie Ihnen kurz darstellen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Spehn. Dann Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Der Punkt, weswegen wir abweichen, ist, dass wir bei den derzeitigen Daten von 3,2 Monaten Gesamtüberlebensgewinn die Bewertung „erheblich“ noch nicht als gerechtfertigt

ansehen, sondern die Bewertung „beträchtlich“. Wir denken auch nicht, dass daraus im Laufe der Nachauswertung noch mehr werden wird, weil es praktisch keinen Cross-over gab. Die 3,2 Monate sind also keine künstlich verminderte Zahl, sondern das dürfte so gelten. Hier hat es keinen Cross-over gegeben.

Die Folgetherapien waren für eine Patientengruppe, die einmal vorbehandelt war und die einen ECOG von 0 oder 1 hat, sehr spärlich. 30 Prozent im Docetaxel-Arm haben eine Folgetherapie erhalten, 36 Prozent im Nivolumab-Arm. Also wird nicht mehr herauskommen als die 3,2 Monate. Man sieht, dass sie nach etwa 18 Monaten noch deutlich auseinander sind, etwas weniger als nach 24 Monaten, und dass am Ende der Kurve eine Hoffnung besteht, dass vielleicht dann doch am langen Ende Langzeitremissionen im mehrjährigen Bereich kommen, was bei dieser Entität etwas Neues wäre. Aber es sind sehr viele zensierte Patienten darunter - ich meine, es sind 36 im Nivolumab-Arm -, sodass die Nachauswertung fällig ist. Deswegen plädieren wir für eine Befristung jedweder Bewertung und jedweder Festlegung eines Zusatznutzens.

Einen Zusatznutzen sehen auch wir bei der Verlängerung der Überlebenszeit bei einem Krankheitsbild, für das es in den vergangenen zehn Jahren nicht viel gegeben hat. Wir sehen aber nicht ein vollständiges Fehlen schwerer Nebenwirkungen. Eine spezifische Nebenwirkung, die Pneumonitis, ist in der Bewertung praktisch untergegangen. Sie macht fünf Prozent aus. Das ist in der Publikation im „New England Journal of Medicine“ noch nicht einmal als Grad-3/4-Ereignis gewertet worden, sondern als minderes Ereignis. Im Kontrollarm trat nur eine Pneumonitis auf. Wenn man die anderen Arbeiten und die Fachinformation mit einbezieht, sieht man, dass die Pneumonitis eine Häufigkeit von fünf Prozent hat. Das ist derzeit die vielleicht wichtigste Nebenwirkung.

Bei der Symptomatik stimmen wir dem IQWiG zu, dass die Daten bisher nicht belastbar sind. Sie deuten auf einen moderaten Gewinn hin. Aber signifikant war das nur für die Fatigue. Für die anderen Dinge wie Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Schmerz hat man nichts gefunden. Zu den Lebensqualitätsdaten gab es drei Skalen. In einer Skala war ein Unterschied. In den zwei anderen, unter anderem zur generischen Lebensqualität, war kein Unterschied.

Eine weitere Einschränkung für uns ist die Einbeziehung ausschließlich von ECOG-0/1-Patienten, also ausschließlich von Patienten in sehr gutem oder gutem Allgemeinzustand. Frau Shepherd hat die Docetaxeltherapie 2000 begründet. Gegen „Best Supportive Care“ hatte sie auch einen etwa dreimonatigen Überlebensvorteil. Frau Shepherd hat damals 25 Prozent ECOG-2-Patienten dabei gehabt, sodass es eigentlich nicht verständlich ist, warum gerade diese Patienten, bei denen man auf eine niedrigere Toxizität setzt, nicht drin sind. Ergebnis wird sein, dass man sie aus der Bewertung komplett herausnehmen muss.

Dann noch einmal zu unserer Einschätzung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ und nicht als „erheblich“. „Erheblich“ erfordert nach dem IQWiG-Methodenpapier eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. Die Taskforce hat gesagt: „meaningful“ bei Plattenepithelkarzinom ab 2,5 Monate. Ist „meaningful“ gleichzusetzen mit „bedeutend“, „beträchtlich“? Es müsste eigentlich noch etwas über „meaningful“ geben.

Dann fordert das IQWiG-Papier eine langfristige Freiheit von schweren Symptomen - das ist gegenüber der Kontrollgruppe nicht gezeigt - und auch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Dem steht nicht nur die Pneumonitis entgegen, wobei wir ohnehin wissen, dass diese Immuntherapeutika ihre Nebenwirkungen am langen Ende entfalten, dass die Nebenwirkungen in der Regel nach neun Monaten auftreten. Bei Docetaxel weiß man, dass es schnell geht. In dieser Arbeit ging es, meine ich, im Median schon nach 0,3 Monaten los, dass die Toxizität auftrat.

In der Zusammenschau dieser Dinge sind wir zu der Meinung gelangt, dass es ein beträchtlicher Zusatznutzen ist. Ein erheblicher könnte herauskommen, wenn die Langzeitüberlebensdaten ein Plateau - wo auch immer - zeigen. - Danke.

**Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde gern noch einen Aspekt ergänzen, weil das sicherlich vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet wird. Aus Sicht der Pharmakovigilanz ist die Aussage, dass die Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen durch den Verweis auf „drug related“ und andere Ursachen erklärt würden, für mich nicht nachvollziehbar. Denn ich denke nicht, dass es bei diesem Patientenkollektiv und in dieser Situation, den guten Allgemeinzustand konstatiert, möglich ist, einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel von der Erkrankung oder anderen Ursachen abzugrenzen. Deswegen würde ich das gern noch einmal beantwortet sehen. Wenn das möglich wäre, würden wir gar nicht mehr mit dem Begriff der unerwünschten Ereignisse arbeiten, sondern mit dem Begriff Nebenwirkungen. Aber aus meinem Blickwinkel ist die Bezeichnung „unerwünschte Ereignisse“ gerechtfertigt, weil in vielen Fällen bei Patienten mit derartig fortgeschrittenen Tumorerkrankungen diese Unterscheidung nicht möglich ist.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn und Herr Professor Ludwig. - Ich habe jetzt Herrn Eberhardt und dann Herrn Hartrampf und Frau Kupas auf der Redeliste.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Das wurde jetzt schon sehr ausgiebig diskutiert. Ich will dem nicht viel hinzufügen. Ich will nur sagen: Die Perspektive ist beim Lungenkarzinom tatsächlich, dass wir im Grunde bisher noch nicht so viele Therapien gehabt haben, die wirklich einen Überlebensbenefit im Median gezeigt haben. Ich darf daran erinnern, dass es in der First-Line-Therapie nur zwei Monate waren, in einer Kombination mit Bevacizumab, was heute in Deutschland nicht unbedingt die Standardkombination ist. Das war im Median ein Benefit von zwei Monaten.

Ich will aber eine Perspektive hier noch einmal ganz klar hineinbringen. Das sieht man als Therapeut mittlerweile zunehmend: Wir haben mehr Patienten, die zwei oder drei Jahre bei uns sind, die wir sequenziell mit unterschiedlichen Therapien behandeln. Ich denke, dass man in Zukunft unbedingt Landmark-Analysen nach 18, 24 und 36 Monaten mit heranziehen muss, weil das für die Patienten ein erheblicher Benefit ist.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Hartrampf, Frau Kupas, dann Herr Professor Wolf.

**Herr Dr. Hartrampf (BMS):** Ich möchte gern auf die Verbesserung des Medianüberlebens von sechs auf 9,2 Monate Bezug nehmen. Zum einen ist festzustellen, dass das ein signifikanter Unterschied ist und dass Nivolumab hier deutlich besser ist als Docetaxel. Ich möchte ihr Augenmerk hierbei nicht auf das mediane Überleben lenken, sondern auf das Ein-Jahres- beziehungsweise das 18-Monate-Gesamtüberleben. Wir sehen zum Zeitpunkt ein Jahr fast eine Verdoppelung des Gesamtüberlebens für Patienten, die mit Nivolumab behandelt worden sind, nämlich 42 Prozent der Patienten bei einer Hazard Ratio von 0,59 und einem oberen Konfidenzintervall von 0,79. Dies rechtfertigt unserer Meinung nach einen erheblichen Zusatznutzen für diese Patienten. Denn genau das ist am Ende der Profit für diese Patienten. Der Vorteil im Gesamtüberleben bestätigt sich auch in der Analyse zum Zeitpunkt 18 Monate. Hier sehen wir eine Verdoppelung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Docetaxel.

Wenn man dann noch die Verträglichkeit hinzunimmt, die auch einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt, halten wir eigentlich die alleinige Betrachtung des Mediangesamtüberlebens für nicht gerechtfertigt, sondern man muss die Gesamtschau sehen: Gesamtüberleben über 12 Monate, 18 Monate und in Kombination mit der Verträglichkeit.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hartrampf. - Frau Kupas, dann Herr Professor Wolf.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich möchte gern auf den Punkt der Folgetherapien eingehen. Es wurde eine Analyse erstellt, in der für diese Folgetherapien justiert wurde. Die Ergebnisse sind komplett konsistent zur Hauptaussage des Gesamtüberlebens. Da gibt es keinen Unterschied. Diese Folgetherapien scheinen also keinen Effekt darauf zu haben.

Sie berufen sich auf die IQWiG-Methoden. Wir haben auch die obere Konfidenzintervallgrenze mit IQWiG-Methoden bewerten. Dabei kommt einfach „erheblich“ heraus.

Wir zeigen alle unerwünschten Ereignisse, nicht nur die „drug related“. Auch da rechtfertigen die Konfidenzintervallgrenzen die Bewertung „erheblich“. Wir haben bei den Grad-3/4-Patienten eine obere Grenze von 0,36. Das ist extrem gut.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Professor Wolf.

**Herr Professor Dr. Wolf (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Einiges wurde schon gesagt. Ich kann mich kurzfassen. Aber ich will noch einmal an die vielen Diskussionen erinnern, die wir hier zu den Kinaseinhibitoren führen. Wir sehen aus den randomisierten Studien keine Überlebensvorteile mehr. Dann geht es darum, welche Endpunkte relevant sind. Ist es die Lebensqualität? Ist es das PFS? Hier haben wir bei einer Entität, bei der seit 20 oder 30 Jahren überhaupt nichts passiert ist, eine klare randomisierte Studie, die in allen Endpunkten, über die wir immer sprechen, klare, signifikante Vorteile zeigt, auch nach Meinung der Fachgesellschaften. Ob es nun erheblich oder moderat ist, will ich jetzt im Einzelnen nicht kommentieren. Aus der klinischen Sicht zeigt die Studie signifikante Vorteile für das Überleben, für PFS, für die Overall Response Rate, für das Toxizitätsprofil, für die Lebensqualität. Insofern weiß ich nicht, warum man die Bewertung „erheblich“ einschränken sollte.

Wie vorhin auch schon diskutiert wurde: Die Ansprechrate und damit das mediane Überleben ist bei den Immuntherapeutika wahrscheinlich nicht der relevanteste Punkt, sondern der Langzeiteffekt. Herr Hartrampf hat es vorhin schon gesagt. Ich will es noch einmal betonen: Die Daten, die auf der World Conference on Lung Cancer im Spätsommer vorgestellt wurden, zeigen, dass das ähnlich wie beim Melanom wohl auch hier zutrifft. Auch nach 18 Monaten bleibt der Unterschied im Gesamtüberleben doppelt so groß. Ich denke, gerade bei dieser Entität ist das aus klinischer Sicht ein erheblicher Vorteil gegenüber der Standardtherapie.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Aus der Diskussion folgen zwei Punkte. Der erste Punkt ist: Sofern Sie noch Dinge nachreichen, ist es sinnvoll, auch eine Kaplan-Meier-Analyse, also die tatsächliche Kurve für den neuen Datenschnitt, vorzulegen, damit man auch sieht, was mit den Zensierungen ist und wie die Kurven auseinandergehen. Sie haben jetzt nur aus Hazard Ratio berichtet. Das gehört natürlich zu einer ganz normalen Kaplan-Meier-Analyse dazu.

Der zweite Punkt ist: Planen Sie eine Studie zum Vergleich bei Patienten mit ECOG PS 2? Denn diese Frage ist ja tatsächlich unbeantwortet.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Hartrampf.

**Herr Dr. Hartrampf (BMS):** Sie sprechen die Patientenpopulation der Docetaxel-ungeeigneten Patienten beziehungsweise auch der PS-2-Patienten an. Derzeit gibt es zwei klinische Studien, in die Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2 eingeschlossen werden. Das sind die Studie CheckMate 153 und die Studie CheckMate 171. Für die erste Studie gibt es mittlerweile eine Zwischenanalyse. Hier zeigt sich hinsichtlich der Effektivität und der Verträglichkeit von Nivolumab kein Unterschied bezüglich des Alters. Es gibt eine Analyse zur Ansprechrate. Dabei sehen wir bisher numerisch gleiche Ergebnisse für ECOG-2-Patienten im Vergleich zu ECOG-0/1-Patienten.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig, bitte. Dann Frau Grell.

**Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ):** Das, was Herr Wolf gesagt hat, will ich im Kontext der Onkologie sehen. Wir wissen heute, dass wir, basierend auf einer randomisierten kontrollierten Studie, trotz der sehr positiven Ergebnisse, die die AkdÄ auch so sieht, mit vielen Unsicherheiten umgehen müssen. Dafür gibt es unabhängige Auswertungen onkologischer Studien vom National Cancer Institute aus den Jahren 2014 und 2015, die das sehr eindrucksvoll belegen. Dr. Spehn hat die Punkte, die wir derzeit kritisch sehen, ausführlich dargestellt. Ein wesentlicher Punkt ist auch der Allgemeinzustand. Es ist wie in vielen onkologischen Studien ein selektiertes Patientengut, das nicht unbedingt den Alltag widerspiegelt.

Wenn man noch einmal auf die Tabelle schaut, die die EMA im EPAR an „uncertainties“ auflistet, dann sieht man, dass wir eine Vielzahl von Unsicherheiten haben. Vor diesem Hintergrund, mit diesen Unsicherheiten, basierend auf einer randomisierten kontrollierten Studie, mit einem von uns in keiner Weise bestrittenen Überlebensvorteil ein „erheblich“ zu vergeben, halten wir nicht für angemessen. Wir denken, dass in dieser Situation die Bewertung „beträchtlich“ gerechtfertigt ist. Wenn die Daten nach zwei Jahren reifer sind und das überzeugend belegt wird, auch die Fragen der Sicherheit, die nicht in ausreichendem Umfang beantwortet sind, ist eine Heraufstufung auf „erheblich“ gerechtfertigt.

Aber insgesamt zeigt unsere Erfahrung bei onkologischen Studien aus den vergangenen zehn bis 15 Jahren, dass eine randomisierte kontrollierte Studie in dieser Situation nicht ausreicht.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. - Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich will zu dem nachhaken, was Herr Dr. Spehn ausgeführt hat. Mich irritieren in der Tabelle der EMA, die Professor Ludwig erwähnt hat, die UE, bei denen Docetaxel besser ist. Das sind Dyspnoe und Husten, also eigentlich klassische Symptome. Haben Sie eine Erklärung dafür?

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? - Frau Kupas, bei Ihnen wurde von Herrn Neugebauer das Mikrofon eingeschaltet. Das heißt, Sie wollen nicht, aber Sie müssen. Oder sagen Sie einfach, Sie haben keine Erklärung dafür.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich habe im Moment gerade wirklich keine Erklärung. Ich schaue gerade nach den genauen Zahlen und würde dann noch etwas dazu sagen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann hat vielleicht eine Erklärung. Herr Wörmann, helfen Sie Frau Kupas.

**Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das nur theoretisch beantworten. Bei Docetaxel wird standardmäßig Dexamethason dazugegeben. Das könnte einen Einfluss haben, je nach dem, ob es wöchentlich oder dreiwöchentlich gegeben wird. Ich versuche nur, eine Erklärung zu finden, die den Unterschied der Medikation erklärt, die bei Nivolumab nicht gegeben wird.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn und Herr Ludwig halten nichts davon? Sie merken, heute sind wir alle gut gelaunt. Herr Spehn, bitte. Jetzt machen wir „Jugend forscht“.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Insofern Einspruch, als das Dexamethason - darüber haben wir gesprochen - alle drei Wochen gegeben wird. Die Corticoidwirkung ist nach einem Tag weg.

**Herr Dr. Kaiser:** Es gibt natürlich einen ganz anderen Erklärungsmechanismus, und zwar die deutlich längere Beobachtungsdauer. Herr Ludwig hat eben beschrieben, dass man bei den unerwünschten Ereignissen nicht nur Nebenwirkungen erfasst, sondern ganz wesentlich auch Symptome der Grunderkrankung. Wenn man die Patienten grundsätzlich erheblich länger beobachtet, wird man bei den Patienten natürlich auch wesentlich häufiger Dyspnoe und Husten beobachten. Ob das tatsächlich ein Nachteil von Nivolumab ist, kann man an diesen Daten überhaupt nicht ablesen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich hätte mir aber gewünscht, dass Sie das im Dossier darstellen. Ich habe das gar nicht gefunden.

**Herr Neugebauer (BMS):** Wir haben es an der Stelle nicht so dargestellt, wie Sie es gern gesehen hätten. Wir haben festgestellt, es bestehen dazu unterschiedliche Meinungen. Ich kann die Frage so nicht beantworten. Wir haben das auch gerade diskutiert. Ich muss diese Frage mitnehmen. Aber wahrscheinlich ist die Erklärung von Herrn Dr. Kaiser die nächstliegende.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Weil sie zum besten Ergebnis führt.

**Herr Neugebauer (BMS):** Das haben Sie gesagt. Ich komme aber darauf zurück, und Sie bekommen darauf noch eine Antwort. Ich lasse es nicht so stehen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Okay. - Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich würde dazu auch gern noch etwas sagen. Im Dossier haben wir keine einzelnen UE dargestellt, die für Docetaxel maßgeblich sind, sondern wir haben die UE für Nivolumab, die „immun related“ sind, einzeln dargestellt und ansonsten die gesamten UE, weil darin natürlich alle enthalten sind. An dieser Stelle sehen wir den großen Vorteil. Es gibt immer einige, die zugunsten oder zuungunsten von Nivolumab sind, aber insgesamt sind wir unter Nivolumab deutlich verträglicher als unter Docetaxel. Das war unsere Kernaussage.

Bei der Analyse haben wir natürlich zeitjustiert analysiert, die unterschiedlichen Beobachtungsdauern also berücksichtigt.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wolf, dann Herr Köhler. Herr Wolf, bitte.

**Herr Professor Dr. Wolf (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Ein kurzer Kommentar zu der Tatsache, dass wir jetzt über nur eine randomisierte Studie sprechen. Die Logik erschließt sich mir nicht ganz, dass man aus einer randomisierten Studie keinen erheblichen Zusatznutzen, aber einen moderaten Zusatznutzen folgern kann. Entweder ganz oder gar nicht, würde ich sagen.

Aber ich will in dem Zusammenhang darauf hinweisen, dass die Ergebnisse dieser randomisierten Studie absolut konsistent bezüglich des beschriebenen Gesamtüberlebens, vorläufigen und Langzeitüberlebens, Toxizität, PFS und der Responstrate, der zahlreichen Phase-I- und Phase-II-Daten zu dieser Substanz in dieser Indikation. Das macht meiner Meinung nach die Daten wesentlich aussagekräftiger. Sicherlich ist nicht ganz uninteressant, dass auch das Überleben und die Ansprechraten fast identisch sind in der parallel gelaufenen und hier sicherlich im nächsten Jahr zu verhandelnden Phase-III-Studie zum ersten Rezidiv des Adenokarzinoms mit Nivolumab gegen Docetaxel.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wolf. - Herr Köhler, bitte.

**Herr Dr. Köhler (Patientenvertreter):** Husten und Dyspnoe sind für einen Patienten doch oftmals entscheidende Kriterien bei dieser Erkrankung. Sie sind extrem belastend. Ob sie Nebenwirkungen oder Symptome der Erkrankung sind, mag differenziert werden. Aber die Bewertung aus ärztlicher Sicht ist oftmals sehr herunterspielend, um es einmal polemisch zu sagen. Für den Patienten ist es extrem belastend, und in der ärztlichen Beurteilung wird es dann als gut behandelbar eingestuft, oder es wird vielleicht im Hinterkopf gedacht: Das ist ja immer so.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt, bitte.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie):** Ganz kurz eine klinische Bewertung. Die Unterschiede sind da. Die Kritik ist nicht unberechtigt. Aber man muss auch eines bedenken: Hier wird nicht die Dauer angezeigt. Es ist ein Unterschied, ob man zehn Tage oder drei Wochen Husten hat oder ob man einen oder zwei Tage um die Therapie herum Husten hat. Das wird nicht dargestellt. Das können wir jetzt nicht sagen. Es kann tatsächlich tageweise gewesen sein. Die wirkliche Belastung kommt dann, wenn es ein Dauerhusten ist. Aber die Daten haben wir nicht. Insofern ist das schwierig einzuschätzen.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Frau Kupas, Herr Neugebauer und dann Herr Ludwig.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich will zu dem, was ich vorhin gesagt habe, einen Punkt hinzufügen. Wir diskutieren die ganze Zeit über „erheblich“ oder „beträchtlich“, und es wird immer mit der Sicherheit der Ergebnisse argumentiert. Wenn ich aber die Methoden richtig verstanden habe, dann gibt es zwei Kategorien: das Ausmaß und die Sicherheit. Es gibt auch zwei Möglichkeiten, das zu bewerten. Ich verstehe nicht ganz, warum man mit dem Argument der Ergebnissicherheit das Ausmaß herabstuft und umgekehrt. Mir ist nicht ganz klar, warum diese Diskussion so geführt wurde.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Neugebauer, dann Herr Ludwig.

(Herr Neugebauer (BMS) zieht seine Wortmeldung zurück)

- Danke. - Herr Professor Ludwig.

**Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich möchte kurz die Erklärung der Logik nachliefern, warum man zwei Studien fordert. Zum einen machen das sowohl die FDA als auch die EMA. Das basiert auf Daten der vergangenen 20 Jahre, dass sich die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie

im klinischen Alltag häufig nicht mehr reproduzieren ließen. Das heißt, es ist eine berechtigte Forderung der Zulassungsbehörden, die - leider, muss man sagen - in der Onkologie so gut wie nie erfüllt wird.

Vor dem Hintergrund der Unsicherheit, die wir in einigen Punkten auch in unserer ausführlichen Stellungnahme aufgezeigt haben, halte ich die Vergabe der höchsten Kategorie für nicht gerechtfertigt.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. - Herr Rasch. Ich denke, dann sollten wir aber auch die filigrane Diskussion um „beträchtlich“ oder „erheblich“ beenden. Wir werden die Frage final beantworten und haben jetzt, meine ich, alle Denkanstöße, die wir bekommen konnten, gehabt. Herr Rasch wird das jetzt noch finalisieren. Bitte schön, Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich will zurück auf das Thema der beiden Ansätze, die kurz zuvor angesprochen wurden, ASCO und ESMO, um das vielleicht richtigzustellen. Hier wurde relativ selektiv auf die drei Monate des absoluten Überlebens verwiesen. Ich halte das für nicht so zielführend. Die ASCO arbeitet ausdrücklich mit relativen Effekten. Die ESMO arbeitet mit relativen und absoluten Effekten. Wenn ich mir aber den passenden Bogen der ESMO für diese Therapiesituation anschau, so sehe ich, dass hier durchaus ein Effekt vorliegt, der der höchsten Kategorie zuzuordnen wäre, was das Gesamtüberleben anbetrifft. Es wäre hier auch möglich, diese Kategorie aufgrund der Vorteile bei unerwünschten Ereignissen des Grades 3 und 4 sogar noch hochzustufen. Insofern wären wir nach dem ESMO-Ansatz durchaus in der höchsten Kategorie. Mir ist sehr wohl bewusst, dass diese beiden Ansätze für den G-BA bei der Beschlussfassung sicherlich nicht entscheidend sein werden, aber ich wollte das noch richtigstellen. - Danke.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. - Fragen? Wortmeldungen? - Keine. Herr Neugebauer, bitte. Eine kurze Zusammenfassung.

**Herr Neugebauer (BMS):** Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, vielen Dank. Ich hoffe, wir konnten Ihre Fragen weitgehend beantworten. Zu der einen oder anderen Frage, die noch offen ist, werden wir die Information nachliefern.

Ich denke, trotz der kritischen Fragen und Diskussion ist die Datenlage nach unserer Auffassung klar. Gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel zeigt Nivolumab sowohl im Überlebensendpunkt als auch in der Verträglichkeit eine deutliche Verbesserung. Das wurde vorher immer in den Details diskutiert. Ich denke, man muss es noch einmal deutlich herausstellen, dass wir sowohl in dem Überlebensendpunkt als solchem als auch in der Verträglichkeit eine deutliche Verbesserung für die Patienten sehen. Es war mir wichtig, hier noch einmal darüber zu sprechen.

Ich darf mich noch einmal für den offenen Dialog und die Diskussion bedanken. Mir bleibt nur noch eines zu sagen: Wir haben heute den 21. Dezember. Ich wünsche Ihnen allen ein schönes Weihnachtsfest - denn wir werden uns dieses Jahr nicht mehr sehen - und ein gutes neues und vor allem gesundes Jahr. Ich hoffe, dass wir alle diese Medikamente nicht brauchen, über die Sie das ganze Jahr diskutiert haben. Ich wünsche Ihnen das Beste für 2016. - Vielen Dank.

**Herr Dr. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Neugebauer. - Ich war vorhin etwas schockiert, als Professor Wolf sagte, er habe 66-jährige Kettenraucher, denen er noch nicht einmal mehr eine First-Line-Therapie gibt. Da hat es bei mir angefangen zu kribbeln. Wir hoffen in der Tat, dass wir von den Segnungen dieses Produktes verschont bleiben.

Sie haben gesagt, wir haben eine kritische Diskussion geführt, aber doch eine kritische Diskussion auf einem relativ hohen Niveau, sodass man an der einen oder anderen Stelle auch einmal eine Fra-

ge stellen kann. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das zu wägen und zu bewerten haben. Wichtig ist, dass man - Herr Kaiser hatte darum gebeten -, wenn man etwas nachliefert, auch die Kaplan-Meier-Kurven vorlegt, sodass man das auf einen Blick sehen kann.

Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12.00 Uhr