

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nivolumab (NSCLC)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. September 2016
von 11.20 Uhr bis 12.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ebner
Herr Dr. Hartrampf
Frau Dr. Kupas
Herr Pfeil

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Eberhardt

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

Herr Dr. Fetscher
Herr Dr. Spehn

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

Frau Hufschmidt
Herr Dr. Marquardt

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

Frau Dr. Schäfer
Herr Dr. Lang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

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

Frau Pfarr
Herr Dr. Zschocke

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

Frau Dr. Atz
Frau Dr. Ebert

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

Herr Dr. Dreher
Frau Dr. Steck

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

Herr Dr. Fetscher
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Nehls

Beginn der Anhörung: 11.20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich bitte für die geringfügige Verspätung um Entschuldigung; wir hatten noch eine kleine Nachberatung zu der vorangegangenen Anhörung.

Wir beschäftigen uns heute im mündlichen Anhörungstermin im Rahmen des §-35a-Verfahrens mit Opdivo, also Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 28. Juli 2016, die zu einem differenzierten Ergebnis kommt. Das IQWiG sieht für Patienten, die für eine Chemotherapie oder eine Therapie mit Thyrosinkinase-Inhibitor geeignet sind, den Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für Patienten, bei denen die Eignung für eine Therapie mit einem Thyrosinkinase-Inhibitor nicht gegeben ist, einen nicht belegten Zusatznutzen. Zur Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen zum einen die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, dann die AkdÄ, dann die DGHO, dann die AIO, dann die Lilly Deutschland GmbH, dann MSD Sharp & Dohme, dann Novartis, Boehringer Ingelheim, Roche, medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt für das Protokoll abfragen, ob alle gemeldeten Teilnehmer anwesend sind: Für Bristol müssten Herr Ebner, dann Herr Dr. Hartrampf, dann Frau Dr. Kupas und Herr Pfeil anwesend sein, Sodann ist Herr Wörmann für die DGHO entschuldigt, dann ist anwesend für AIO Herr Dr. Eberhardt, dann Herr Dr. Fletscher und Herr Dr. Spehn für die AkdÄ, dann Frau Hufschmidt und Herr Marquardt für Roche, dann Frau Dr. Schäfer und Herr Dr. Lang für Novartis, dann Herr Dr. Johannes für medac, dann Frau Pfarr und Herr Dr. Zschocke für Lilly, dann Frau Dr. Azt für Boehringer, dann Herr Dr. Dreher und Frau Dr. Steck für MSD, und schließlich Herr Dr. Rasch und Herr Nehls für den vfa. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? Damit hätten wir die Anwesenheit festgestellt.

Weil wir ein Wortprotokoll führen, gebe ich den üblichen Hinweis, dass Sie bitte jeweils das Mikrofon benutzen und den Namen des entsendenden Unternehmens bzw. der Institution benennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zum einleitenden Statement gebe, will ich zwei, drei Punkte ansprechen, die mich besonders interessieren würden. Das ist zum einen die Frage, welche prognostische Bedeutung die PD-L1-Expression hat und ob optionale PD-L1-Grenzwerte bestimmt werden können. Grundsätzlich verbirgt sich dahinter die Frage, ob der PD-L1-Status überhaupt ein geeigneter Marker sein kann. Dann komme ich zu der Fragestellung, ob es Subgruppen gibt, die unter Nivolumab keinen Vorteil oder möglicherweise sogar einen Nachteil aufweisen. Dann werden mit der Stellungnahme zusätzliche Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität vorgelegt, außerdem werden Daten des dritten Datenschnitts 24 Monate Nachbeobachtungszeit zu den Endpunkten Mortalität und Nebenwirkungen vorgelegt, und da frage ich nach einer Einschätzung, wie diese nachgereichten Daten zu bewerten sind. Ich nehme an, Herr Pfeil, Sie machen das; Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Pfeil (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn einige Anmerkungen zum vorliegenden Fall der Nutzenbewertung von Nivolumab zu machen. Bevor ich das tue, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten, zunächst Frau Dr. Kupas, die für Methodik und Statistik zuständig ist. Herr Dr. Hartrampf ist Arzt und wird Ihre medizinischen Fragen beantworten, und Herr Ebner war federführend an der Dossiererstellung beteiligt. Ich selbst durfte das Verfahren in der vorliegenden Indikation verantwortlich betreuen. Für Nivolumab ist es mittlerweile ja die dritte Indikation, die die frühe Nutzenbewertung durchläuft, und heute Nachmittag werden Sie noch die vierte sehen.

Zunächst sprechen wir jetzt aber über das Anwendungsgebiet im NSCLC, nämlich das mit nicht plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie. Das Ergebnis der Nutzenbewertung durch das IQWiG haben Sie, Herr Professor Hecken, eben schon genannt. Darüber haben wir uns natürlich gefreut, wenngleich wir aufgrund der überzeugenden klinischen Daten auch nicht überrascht waren.

Worum geht es hier genau? – Patienten mit der beschriebenen Art von Lungenkrebs sind sehr schwer krank; die Prognose ist sehr ungünstig. Ziele der Behandlung sind die Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen, dies möglichst verbunden mit dem Erhalt oder der Verbesserung der Lebensqualität und einer Verringerung der Symptomlast. Wir sind der Überzeugung, dass Nivolumab genau diese vier Forderungen an eine Therapie gut erfüllen kann. Dies zeigt eben auch die zugrunde liegende Studie 057.

Zunächst erst einmal zum Überleben: Wir kennen die Einjahresüberlebensraten aus dem Nutzendossier; nach einem Jahr lebten unter Nivolumab noch 51 Prozent der Patienten, und 39 Prozent der Patienten unter der Vergleichstherapie Docetaxel. Neu konnten wir jetzt die Zweijahresüberlebensraten in der Stellungnahme beifügen; diese betragen unter Nivolumab 29 Prozent, und in der Docetaxel-Gruppe 16 Prozent. Das ist fast eine Verdoppelung unter Nivolumab gegenüber Docetaxel. Ein Zweijahresüberleben dieser Größenordnung bei Patienten mit NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie nach Chemotherapie ist aus unserer Sicht eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Jetzt zu den Nebenwirkungen: Oft ist es so, dass Therapiefortschritte, hier eben das längere Überleben, mit einer höheren Belastung der Patienten durch Nebenwirkungen quasi erkaufte werden. Das ist bei Nivolumab nicht der Fall. Im Gegenteil zeigt Nivolumab gegenüber Docetaxel eine Reduktion insbesondere der schweren Nebenwirkungen und der Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen. Das Risiko für solche UE ist unter Nivolumab um mehr als 50 Prozent geringer als unter Docetaxel. Anschaulich wird das auch in der IQWiG-Dossierbewertung dargestellt in Bezug auf die Nebenwirkung Alopezie und die des Blut- und Lymphsystems, die besonders mit der Chemotherapie verbunden wird. Diese Nebenwirkungen treten unter Nivolumab deutlich seltener auf.

Zu den Erkrankungssymptomen: Wir haben – Sie haben es angesprochen, Herr Professor Hecken – Sensitivitätsanalysen beigefügt, die vielleicht ein neues oder ein ergänzendes Bild zeigen können. Hier hat das IQWiG in der Dossierbewertung keinen Zusatznutzen gesehen, zum einen, weil wir bei den Instrumenten der Lebensqualität einen zum Teil zu geringen Rücklauf der Fragebögen in unserer Studie hatten. Das ist bedauerlich; daran müssen wir in Zukunft arbeiten. Zum anderen liegen aber auch unterschiedliche Bewertungen zwischen IQWiG und uns auf Basis der Methodik begründet, was insbesondere an der Interpretation oder der Sichtweise zur Minimal Important Difference der verschiedenen Fragebögen liegt.

Wir haben nun in der Stellungnahme weitere Analysen beigefügt, die aus unserer Sicht eine Verbesserung der Lebensqualität und Symptomatik unter Nivolumab belegen. Hier zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen bei der Symptomatik, Beispiel Husten, und bei der Lebensqualität.

Schließlich stellt sich natürlich die Frage nach dem Ausmaß des Zusatznutzens. Darüber kann man sicherlich intensiv diskutieren; das werden wir heute wahrscheinlich auch tun. Wir sehen hier eine besondere Komponente, die eben die Kategorie „erheblich“ auf Populationsebene rechtfertigt. Das ist die Abwesenheit von negativen Effekten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es ist aus unserer Sicht eine Besonderheit, dass Nivolumab mit Vorteilen in allen relevanten Nutzenkategorien überzeugen kann, ohne dass eine Saldierung der Effekte erforderlich ist. Wir bitten Sie, dies bei der finalen Bewertung zu berücksichtigen.

Jetzt eine Bemerkung zum Thema Biomarker PD-L1: Hier sieht das IQWiG in seiner Dossierbewertung durch die gefundene Interaktion einen Zusatznutzen in Bezug auf die Mortalität ausschließlich

für PD-L1-positive Patienten. Hierbei wird ein Schwellenwert von 5 Prozent der Tumorzellen zugrunde gelegt. Natürlich sehen wir diese Interaktion auch, und das ist gewissermaßen auch intuitiv, aufgrund des neuen Wirkmechanismus von Nivolumab hier Unterschiede zu machen. Trotzdem sehen wir den PD-L1-Expressionsstatus eines Tumors eben nicht als einen geeigneten Parameter für die Bildung von Subgruppen an. PD-L1 ist im Gegensatz zu Treibermutationen wie EGFR oder ALK kein binärer Biomarker; damit kann man nicht einfach schließen, dass es gut wirkt bei Vorliegen des Merkmals und nicht gut oder überhaupt nicht wirkt bei einem Nichtvorliegen des Merkmals. Er ist vielmehr ein dynamischer und induzierbarer Immunbiomarker, dessen Ausprägung sehr heterogen sein kann. Das heißt, dass es innerhalb eines Tumors Areale gibt, an denen der Biomarker mal stärker, mal schwächer oder gar nicht ausgeprägt sein kann. Nivolumab zeigt auch bei Nichtvorliegen von PD-L1 eine Wirkung und hat damit aus unserer Sicht auch einen Nutzen. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten sollte also kein Grenzwert der PD-L1-Tumorexpression für die Nutzenbewertung und letztlich auch nicht als Grundlage für eine Therapieentscheidung abgeleitet werden.

Bitte erlauben Sie zum Schluss noch eine kurze Bemerkung zu der Population, die für eine Therapie mit den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht infrage kommt. Hier hatte der G-BA den Best Supportive Care als Vergleichstherapie festgelegt. Wir hatten im Dossier Daten aus einer einarmigen Studie vorgelegt, dass Patienten mit einem eingeschränkten Allgemeinzustand ähnlich profitieren wie die Patienten, denen es besser geht und für die wir vergleichende Daten vorlegen konnten. Wir bitten Sie, diese verfügbare Evidenz gänzlich zu berücksichtigen; das ist besonders deshalb wichtig, weil gerade für diese schwererkrankten Patienten eben wenige Alternativen zur Verfügung stehen und Nivolumab für diese Patienten eine weitere Option darstellen kann. – Das war es von meiner Seite; ich bedanke mich für Ihre Geduld, und wir werden jetzt gern Ihre Fragen beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Pfeil. Ich will einfach einmal kurz beginnen; eine erste Frage geht an die AkdÄ. Sie haben gerade, Herr Pfeil, darauf hingewiesen, dass aus Ihrer Sicht eine Differenzierung auf der Basis von PD-L1 und diverser Abstufungen nicht adäquat sei. Die AkdÄ hat sich hier sehr differenziert geäußert und hat einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel für die Subpopulation der von PD-L1-Positiven größer oder gleich 5 Prozent und für die von PD-L1-Negativen kleiner als 5 Prozent nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit einem nicht bestimmbar PD-L1-Status einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen. Wie sehen Sie das im Licht dessen, dass Herr Pfeil vorgetragen hat, man solle die alle in ein Päckchen packen und einheitlich beurteilen? – Wer macht das bei Ihnen? – Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir sehen das durchaus als einen sinnvollen Biomarker an. Sie sagen, das sei nur intuitiv. Aber wenn das nur intuitiv ist und wenn Sie es nicht für einen Biomarker halten, warum haben Sie es dann als sekundären Endpunkt in der Studie mit untergebracht? Nicht als eine präspezifizierte Subgruppenanalyse, sondern als sekundären Endpunkt! Zwei von Ihren sekundären Endpunkten sind nur positiv durch die Remissionsrate und PD-L1. Überzeugender sind die Daten für PD-L1. Zu den anderen beiden: Bei der Morbidität haben Sie den präspezifizierten nicht ganz erreicht, und die PFS ist ohne erkennbares Resultat. Mit PD-L1 haben Sie einen Biomarker, der für sich plausibel ist; das meinen Sie ja mit „intuitiv“. Wenn Sie die Werte angucken, stellen Sie fest, dass die Hazard Ratio stufenweise von unter 0,1 ansteigt; da ist die Hazard Ratio 0,9, dann steigt sie über 1 Prozent über 5 Prozent und über 10 Prozent kontinuierlich an, bis Sie bei einer Hazard Ratio von 0,4 ankommen. Da ist ein treppenartiger Verlauf nach oben. Die Daten sind dafür hoch signifikant; dann verstehe ich nicht, warum Sie diesen Biomarker nicht nutzen wollen.

Eine Frage haben wir: Wir sind unsicher, ob die 5 Prozent wirklich der richtige Cut-off sind. Uns würde interessieren, was mit der Gruppe zwischen 1 Prozent und 5 Prozent ist; wir haben es nicht geschafft, aus den Daten zu extrahieren, wie diese Gruppe zwischen 1 und 5 Prozent steht. Im Vergleich mit der Gruppe unter 1 Prozent ist bei einer Hazard Ratio von 0,9 ein erheblicher Abstrich am Zusatznutzen

zu machen. – So viel zu PD-L1, sekundärer Endpunkt! Der ist erfreulich ausgefallen. Warum das beim Plattenepithelkarzinom nicht so ist, können wir nicht beantworten.

Dann zwei kurze Anmerkungen zur Überlebenszeit: Ja, nach 24 Monaten 29 versus 16 Prozent. Es sieht aber so aus – deswegen brauchen wir da noch Zeit – als ob die Kurven zusammengehen. Präspezifiziert waren 12 Monate, und die 24 waren nicht präspezifiziert; das habe ich jedenfalls nicht erkennen können. Das Ausmaß ist mit 2,8 Monaten für eine Sekundärtherapie gegenüber Taxotere sicherlich gut, aber es erfüllt so gerade die Anforderungen der ASCO für eine Verbesserung des Überlebens mit dem Prädikat „meaningful“.

Nun zu den Nebenwirkungen: Ja, es sind weniger; bei den Grad 3/4-Nebenwirkungen habe ich gesehen 53,3 versus 71,6 Prozent. Aber das ist jetzt nicht ein dramatischer Unterschied, wohl aber ein Unterschied. Dann das Nächste zur Morbidität! Sie hatten das ja auch als sekundären Endpunkt. Wenn Sie in das Studienprotokoll gehen, dann haben Sie präspezifiziert, dass nach 12 Wochen geschaut werde, wie der Anteil der Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung der LCSS-Symptome ist; das wurde übrigens an einer Stelle verwechselt. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist es so, dass diese Zwölfwochenanalyse keinen signifikanten Unterschied gezeigt hat. Sie haben stattdessen Sachen eingebracht, die nicht präspezifiziert waren, wohl weil man den Eindruck hatte, dass da ein Trend sein mag. Aber es ist nicht so, dass der sekundäre Endpunkt der Patient Reported Outcomes erfüllt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? Frau Müller hat direkt zu diesem Punkt eine weitere Frage; dann können Sie es zusammen beantworten. – Bitte schön, Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Auch noch einmal zum PD-L1-Expressionsstatus, da sind noch ein paar Fragen offen. Dazu hätte ich gerne auch von den Fachgesellschaften Antworten. Der PU hat ja darauf abgehoben, dass es im Unterschied zu beispielsweise einer ALK-Mutation ein veränderlicher Status über die Zeit sei, wenn ich das richtig verstehe, und auch nicht überall im Tumor gleichmäßig. Meine Frage ist folgende: Welche Erkenntnisse gibt es, inwieweit sich dieser Expressionsstatus a) im Verlauf einer Tumorerkrankung und b) auch unter Therapie verändert, wenn das überhaupt angeguckt wird? Vielleicht weiß man das gar nicht. Das ist ja wichtig, wenn man sozusagen etwas als Kriterium festsetzt, dass man auch das Gefühl hat, dass es halbwegs stabil ist und nicht etwas, was sich unter Umständen unter Therapie ändert, oder dass es davon abhängt, wo man im Tumor nachguckt.

Meine zweite Frage, die eben von der AkdÄ dankenswerterweise thematisiert worden ist und auch von der DGHO thematisiert wurde, bezieht sich auf den Grenzwert. Man hat sich hier die 5 Prozent genommen, wie Sie vorgeschlagen haben, um danach entsprechend Subgruppen zu bilden. Das ist doch auch sehr wohl eine offene Frage.

Meine dritte Frage an den PU bezieht sich auf den erstaunlich hohen Anteil von Patienten, die einen unklaren Status haben; es ist ungefähr ein Fünftel. Sie haben sie als separate Subgruppe sozusagen mit einem intermediären Zusatznutzen abgebildet. Woran liegt das, und wie gehen wir damit um? Ist es befriedigend, wenn wir einen so großen Anteil haben, wozu wir eigentlich gar nichts sagen können, und dann sagen, dass wir in die Mitte gehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Hartrampf, dann Herr Dr. Eberhardt und dann vielleicht noch einmal Herr Dr. Spehn. Wir fangen einmal mit der Frage an, ob der veränderlich ist oder ob es davon abhängt, wo man im Tumor nachschaut, sodass sich daraus alles Weitere entwickelt, dann die Frage, wieso die 5 Prozent und wieso nicht 6 oder 7. Dann sehen wir einmal. – Herr Hartrampf bitte.

Herr Dr. Hartrampf (BMS): Ich würde zunächst gerne auf den PD--Status eingehen. Angesichts der Daten zeigt sich hier durchaus ein Zusammenhang zwischen PD-L1-Expression und Effektivität der

Therapie; das haben wir entsprechend im Dossier so dargelegt. Wir sagen aber auch gleichzeitig, dass PD-L1 als Immunbiomarker – ich sage an dieser Stelle bewusst nicht Biomarker, sondern Immunbiomarker – allein nicht ausreichend geeignet ist, um Patienten für eine Therapie oder gegen eine Therapie mit Nivolumab zu selektionieren. Herr Pfeil hat in seinem Eingangsstatement schon dargelegt, dass PD-L1 wahrscheinlich ein imperfekter Biomarker ist, der sich nicht für die Bildung klinisch relevanter Subgruppen in dieser Situation der zweiten Linie und eines nicht-plattenepithelialen NSCLC eignet.

Des Weiteren würde ich gern auf Ihre Frage eingehen, warum dies eine solche Herausforderung ist. PD-L1 kann induzierbar und dynamisch sein und heterogen ausgeprägt sein. Es gibt erste Daten, die zeigen, dass durch eine Chemotherapie in der Erstlinientherapie der PD-L1-Status verändert werden kann oder auch gleich bleiben kann. Es gibt weitere Daten, die zeigen, dass die PD-L1-Expression zwischen Primärtumor und Metastase unterschiedlich sein kann. Jetzt sind wir aber in der Situation des NSCLC; das ist eine Indikation, die hier auch schon mehrfach angeschaut worden ist. Da ist oft die Probenentnahme schon eine große Herausforderung. Da sehen wir, dass es hier gar nicht so einfach ist, ein verlässliches Ergebnis zu erreichen. Das erklärt auch, warum bei einigen Patienten der PD-L1-Status nicht quantifizierbar ist. Das war keine Voraussetzung, um in die Studie eingeschlossen zu werden, aber es entspricht unserer Meinung nach einfach auch der klinischen Realität, dass das Probenmaterial oft nicht ausreichend ist, um weiterführende Analysen durchzuführen.

An dieser Stelle möchte ich noch auf eine Sache hinweisen: Wenn man sich die Daten anschaut, dann sieht man sowohl bei Patienten mit keiner PD-L1-Expression, nämlich kleiner 1 Prozent, aber auch bei Patienten mit einer PD-L1-Expression größer 1 Prozent, dass beide Patienten von der Therapie mit Nivolumab profitieren können. Die mediane Ansprechdauer beträgt bei PD-L1-negativen Patienten 18,3 Monate und bei PD-L1-positiven Patienten 16 Monate. Was man natürlich in der Gesamtschau nicht vernachlässigen sollte, ist, dass für alle Patienten gilt, dass sie bei Nivolumab einen therapielevanten Nutzen und ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil haben als bei Docetaxel, das gerade in der Zweitlinientherapie des NSCLC eine ganz tragende Rolle spielt.

Dann würde ich an dieser Stelle noch auf das Zweijahresüberleben eingehen. Wir sehen hier nahezu eine Verdoppelung im Vergleich zu Docetaxel. Dazu gebe ich den Hinweis, dass beim medianen OS ein Zuwachs von fast drei Monaten erreicht worden ist. Das würde ich gern richtigstellen; die ASCO-Empfehlungen hinsichtlich Meaningful Benefit beziehen sich auf die erste Linie. Ich glaube, wir dürfen nicht vergessen, dass es sich hier um die zweite Linie handelt. Das ist unseres Erachtens natürlich ein riesengroßer Vorteil, wenn man sogar die Erstlinienkriterien schon in der zweiten Linie erfüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Herr Dr. Hartrampf. – Herr Dr. Eberhardt und dann Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Eine ganz kurze Bemerkung zum Marker PD-L1: Ich glaube, wir sind in einer sehr schizophrener Situation; wir werden in Zukunft über den Marker PD-L1 noch sprechen, weil er in der First-Line-Therapie, wo die Studien laufen und auch schon erste Studien abgeschlossen sind, wahrscheinlich ein sehr wichtiger Parameter werden wird. In der Zweitliniensituation ist der Marker PD-L1 sehr kritisch zu bewerten. Das sehen wir an den Daten; hier wird von Tendenzen und von Stufenbildung gesprochen, aber letztlich muss man sagen, dass wir hier nicht die gleiche Situation haben wie bei einem Marker wie eine EGFR-Mutation, die tatsächlich ein klarer prädiktiver Marker ist sodass man weiß, dann spricht das Medikament an. Wir haben hier Tendenzen, aber wir sehen auch, dass sich Patienten komplett divergent dazu verhalten. Das sieht man, wenn Sie in die Daten gucken – ich weiß nicht, ob der PFS bei den Zweijahresdaten mit angegeben wurde – Da sind es im Arm Nivolumab 9 Prozent versus 0 Prozent bei Docetaxel, also progressionsfreier Survival 9 Prozent versus 0 Prozent. Bei diesen Patienten, die langfristig progressionsfrei waren, gab es auch einen relevanten Anteil von Patienten, die 0 Prozent Expression hatten. Das heißt, ein Patient kann von einer solchen Therapie einen hochgradigen Benefit haben, auch wenn überhaupt keine Expression nach-

weisbar ist. Die Schwierigkeit – darauf wurde richtigerweise hingewiesen – ist, dass es sich in der Zweitliniensituation nach der vorherigen Chemotherapie und vielleicht noch nach unterschiedlichen Vorchemotherapien wahrscheinlich um einen dynamischen Marker handelt, und das, was zu Beginn vorgelegen hat, dann nicht noch unbedingt eine Rolle spielen muss.

Wenn man also zum Zeitpunkt der Zweitlinientherapie noch neue Biopsien macht – wir machen das zum Teil, wir haben auch eine Serie, bei der wir das untersucht haben –, dann sehen wir auch da, dass es schwierig ist, diesen dynamischen Marker, der sich unter der Therapie und der Patientenbiografie verändert, wirklich für die hochrelevante Einschätzung zu verwenden, ob ich dem Patienten das Medikament gebe. Ich glaube, davon sind wir weit entfernt; wahrscheinlich muss man es akademisch nacharbeiten. Wir versuchen das gerade an den unterschiedlichen Zentren, aber wahrscheinlich wird das komplizierter sein als eine Null-Eins-Entscheidung PD-L größer 5 Prozent oder PD-L kleiner 5 Prozent. Soweit sind wir noch nicht. Alleine die Tatsache, dass es Patienten gibt, die in diesen Studien wirklich schon einen langen, über zwei Jahre währenden Benefit haben, die überhaupt keine Expression hatten, zum Beispiel ein „Super-Responder“ bei uns, bei dem wir das Medikament jetzt schon über ein Jahr ansetzen; auch haben wir einzelne „Super-Responder“, die ein Jahr in Komplettremission sind. Dabei sind auch Patienten, die 0 Prozent Expression haben. Das ist eindrucksvoll, und deshalb muss man mit diesem Marker hier vorsichtig sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Spehn, bitte noch.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zu dem Methodischen: Es ist nichts Neues, dass die Marker bei einer erneuten Biopsie auf einmal anders sind; ich verweise auf das Mammakarzinom, HER2-Rezeptor, der manchmal im Verlauf überexponiert ist. Das ist ein methodisches Problem. Aber hier geht es auch nicht darum, deswegen spricht die Sache nicht gegen das Heranziehen. Man kommt ja auch nicht auf die Idee, HER2 ad acta zu legen und allen Patienten Herceptin zu geben. Das andere ist die Frage, was bei Patienten ist, die keine PD-L1 Überexpression auf den Tumorzellen haben und die – das sieht man dann im Verlauf – trotzdem ansprechen. Wenn wir keinen solchen Patienten haben wollen, dann müssten es alle kriegen; das ist richtig. Aber die Patienten unter 1 Prozent haben eine Hazard Ratio von 0,9, und die über 10 Prozent haben eine Hazard Ratio von 0,4. Dieser Unterschied ist jetzt wirklich erheblich. Dieser Marker ist ein prädiktiver. Hier geht es nicht darum, ob es zugelassen ist, sondern hier geht es um den Wert. Wir gehen davon aus, dass der Wert des Medikaments für Patienten mit einer deutlich erhöhten PD-L1-Expression viel höher ist als bei Patienten ohne Expression. Das ist eine Bewertung. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Eine Antwort gibt Herr Hartrampf; dann habe ich Frau Wenzel-Seifert, Frau Groß und Herrn Kaiser.

Frau Dr. Kupas (BMS): Herr Hecken, ich möchte für BMS antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, ja, Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Vielleicht etwas von der methodischen Seite: Wir sehen hier ganz deutlich in den Daten schon, dass je höher der PD-L1-Status ist, desto höher auch die Effektivität zu sein scheint. Trotzdem haben wir bei den Patienten mit keiner Expression immer noch einen Hazard Ratio von 0,9, was immer noch besser ist als bei Docetaxel, und wir sehen da in den Kurven überhaupt keinen Unterschied. Die Wirksamkeit ist mit Docetaxel vergleichbar, allerdings bei einer deutlich besseren Verträglichkeit gerade bei den Grad 3/4-Nebenwirkungen. Damit ist auch der Zusatznutzen für diese Patienten deutlich gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu muss ich sagen, dass hat die AkdÄ auch sehr differenziert ausgeführt. Sie hat ja nicht gesagt „kein Zusatznutzen“, sondern sie hat eben gesagt, je höher, desto höher auch der Zusatznutzen. Für die nicht Bestimmbaren sieht sie einen beträchtlichen, für die einen eben dann einen erheblichen und für die anderen einen geringen Zusatznutzen. Also die Frage nach

dem Zusatznutzen, yes or no, stand auch in der Stellungnahme der AkdÄ nicht zur Disposition. – Herr Pfeil, wollten Sie noch etwas ergänzen? Ich habe noch mehrere Wortmeldungen.

Herr Pfeil (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, ich würde noch gern zwei Punkte kurz ansprechen, die eben noch offengeblieben sind. Das eine betrifft die Aussage, dass die Kurven nach den zwei Jahren wieder zusammenzugehen scheinen. Das sieht man auch, wenn man sich die Kurven anschaut. Die Frage ist natürlich, ob man das aus den Kurven, die wir in der Stellungnahme beigefügt haben, so interpretieren kann; denn letztlich sind da noch sehr viele Zensierungen vorhanden in der Zeit nach den zwei Jahren Beobachtung. Das heißt also, wenn wir die Kaplan-Meier-Kurve der Zweijahresüberlebensraten anschauen, können wir sie eigentlich nur interpretieren bis zu dem Zeitpunkt, zu dem wir halt noch keine Zensierung haben oder nicht mehr so viele. – Das wäre das eine.

Das andere ist natürlich die Frage, die Sie auch berechtigterweise dazu gestellt haben, wie denn die Patienten zwischen 1 und 5 Prozent performen. Es sind einfach sehr wenige Patienten, die in diese Kategorien fallen. Wenn Sie in den EPAR hineinschauen, sehen Sie, dass eine kategorisierte Analyse hier schon versucht worden ist. Aber auch hier ergibt sich eine Grenze natürlich aufgrund der Fallzahl. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist dann halt relativ gering. Deswegen können wir dazu einfach nur sehr rudimentäre Aussagen machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pfeil. – Frau Wenzel-Seifert, Frau Groß und dann Herrn Kaiser. – Bitte schön, Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe nur noch eine Nachfrage zum PD-L1. Es wurde gesagt, er sei induzierbar. Gut, es kann jetzt aus klinischen Studien vielleicht nicht abgeleitet werden; aber es gibt ja auch Grundlagenforschung und präklinische Daten aus Zellkulturmodellen oder Tiermodellen. Was induziert denn den PD-L1?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Hartrampf, bitte.

Herr Dr. Hartrampf (BMS): Vielen Dank für die Frage. Nivolumab und auch unser anderes Immunonkologikum Ipilimumab sind ja schon seit längerer Zeit auch im malignen Melanom zugelassen, und das ist ja ein Stück weit auch ein Modelltumor für weitere Krebserkrankungen. Wir wissen hier sowohl aus Tiermodellen als aber auch aus klinischen Modellen, dass zum Beispiel Bestrahlung eine PD-L1-Expression induzieren kann. Auch wissen wir, dass eine Chemotherapie eine PD-L1-Expression verändern kann; da sind beide Richtungen zu beobachten. Da gibt es auch eine Untersuchung mit einem anderen Immun-Checkpoint-Inhibitor, zu dem im letzten Jahr auf einem Kongress Daten präsentiert worden sind. Hier hat sich auch gezeigt, dass es wahrscheinlich sogar entscheidend sein kann, dass man den gleichen Ort biopsieren sollte, um die PD-L1-Expression im Verlauf zu beurteilen, wohl wissend, dass ein anderer Tumorort dann ganz unbeobachtet bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Diese Frage ist beantwortet. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Frage zu der Effektmodifikation bezüglich der Therapielinie: Es gab ja auch eine kleine Gruppe von Patienten, die in der Drittlinie behandelt wurden, und bei diesen hat sich eine Effekturnkehr in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt. Können Sie dazu etwas sagen? Es ist eine kleine Gruppe; das ist nicht signifikant, das kann aber auch an der Größe liegen. Gibt es irgendwelche Hinweise auch aus der Praxis, dass es da zu einem schlechteren Ansprechen kommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Hartrampf und dann Herr Eberhardt.

Herr Dr. Hartrampf (BMS): Man muss als Erstes sehen, dass es sich hier um eine sehr kleine Subgruppe handelt; es betrifft nur circa 10 Prozent der Patienten. Das heißt, alles, was man hier sieht, muss man, glaube ich, mit Vorsicht betrachten. Subgruppenanalysen bergen immer das Potenzial, dass etwas beobachtet wird, das dann klinisch nicht so auftritt. Deshalb sagen wir, dass eine Therapierelevanz aus diesen Gründen eigentlich für diese Gruppe nicht ableitbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich glaube, da muss man sehr vorsichtig sein. Diese Patienten waren Patienten, die zusätzlich mit EGFR-TKI oder mit ALK-Inhibitor behandelt wurden; das heißt, sie hatten primär eine First-Line-Chemotherapie mit Cisplatin-Kombination und hatten dann die Möglichkeit, weil zum Teil auch EGFR-Mutation nachgewiesen wurde, EGFR-TKI oder ALK-Inhibitor zu bekommen. Erst dann wurde in der Drittlinie die Immuntherapie eingesetzt. Das ist eine ganz kleine Gruppe, und genau diese Gruppe ist es, bei der komischerweise in der Subgruppenanalyse hinterher auch herauskommt, dass die keinen Benefit gezeigt hat; aber das kann daran liegen – es gibt solche Diskussionen –, dass Patienten mit einer Driver-Mutation, mit einem genetisch anderen Tumoraufbau, möglicherweise nicht so optimal von der Immuntherapie profitieren. Da muss man hier sicherlich auch ergänzen, dass das die Drittlinienpatienten waren. Wir haben es hier nicht mit einer Studie zu tun gehabt, bei der Zweit- und Drittlinie gemischt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hatten Sie dazu eine Frage, Frau Müller oder eine neue? Sonst würde ich Herrn Kaiser das Wort geben, wenn Sie ein neues Thema hätten.

Frau Dr. Müller: Das wäre etwas Neues.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen wir mit Herrn Kaiser weiter, dann Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Ich komme noch einmal kurz zu dem PD-L1-Status zurück, und zwar aus einem bestimmten Grund. Die methodischen Probleme, die es dabei gibt, das verändert sich möglicherweise im Verlauf, das ist ja nichts Besonderes für diesen Effektmodifikator. Es gibt natürlich bestimmte Merkmale, die sich nicht ändern, klar, das Geschlecht; aber Sie haben auch anderen Merkmale, die sich ändern, und gegebenenfalls ändern die sich sogar durch die Therapie. Für eine methodisch korrekte Auswertung – so haben Sie es in dieser Studie auch gemacht – ist es wichtig, diesen Marker vor Behandlungsbeginn zu erheben und danach eben die Subgruppenanalysen durchzuführen. Also insofern a) nichts Besonderes und b) methodisch korrekt durchgeführt.

Noch etwas zu dem, worauf die AkdÄ eben hingewiesen hat: Herr Eberhardt hat ein bisschen durchklingen lassen, das sei so unsicher wegen der Stufenbildung. Nein, genau das macht es sicherer, da Sie quasi eine Dosis-Wirkungsbeziehung zum PD-L1-Status sehen, was auch infrage stellt, dass es ein Gegenargument durch Probleme bei der Qualität der Ermittlung des PD-L1-Status gibt; denn dadurch, dass Sie da eine solche Wirkungsbeziehung sehen, haben Sie eigentlich noch eine deutlich größere Sicherheit.

Jetzt meine konkrete Frage: Eben kam der Punkt auf, wann der PD-L1-Status eigentlich erhoben wird. Herr Eberhardt, Sie haben eben gesagt, möglicherweise oder häufig vor Therapiebeginn, Erstlinie. Hier handelt es sich aber um eine Situation Zweitlinie. Wenn sich also schon etwas geändert hat im Verlauf und Sie in dieser Studie das anders durchgeführt haben, als es in der Praxis durchgeführt wird, dann ist das möglicherweise ein Übertragbarkeitsproblem, kein methodisches Problem, sondern ein Übertragbarkeitsproblem. Konkret gefragt: Es ist eben gesagt worden, in der Praxis würde es hauptsächlich schon bei der Diagnose, also vor Erstlinie erhoben; das nehme ich jetzt einfach einmal so an, ich kann es nicht beurteilen. Wie ist es hier in der Studie gemacht worden? Waren das anamnestische Daten zum PD-L1-Status, oder haben Sie grundsätzlich bei Studieneinschluss einen aktuellen PD-L1-Status erhoben?

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

Herr Dr. Hartrampf (BMS): In der Studie waren sowohl Proben aus der ersten Therapielinie erlaubt als auch frische Biopsien, bevor die Patienten in die zweite Linie gestartet sind. Für den größeren Anteil der Patienten war eine Biopsie aus der ersten Linie vorliegend, und an dieser Biopsie wurde dann zentral der PD-L1-Status bestimmt. Dies entspricht unserer Meinung nach auch der klinischen Routine; man macht nur eine Rebiopsie, wenn sich daraus eine direkte therapeutische Konsequenz ergibt. Die EGFR- und ALK-Testung erfolgt in aller Regel gleich mit der ersten Linie oder kann an der Erstli-

nienprobe im Nachgang noch erfolgen. Um den Patienten in der zweiten Linie nicht durch eine Biopsie zu gefährden, wird bei Patienten, die ein Wildtyp-NSCLC haben, in der Regel keine Rebiopsie gemacht. So entspricht die Studie auch dem klinischen Vorgehen in Deutschland aber auch weltweit, wo diese Studie gelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage zunächst Herr Lack, dann Herr Kaiser.

Herr Lack: Jetzt einmal die Frage weil vorher Sie, Herr Pfeil gesagt haben, es komme darauf an, wo man letztendlich die Biopsie durchführe, es könne durchaus im Tumor an unterschiedlichen Stellen zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Darauf ist niemand der anderen Stellungnahme eingegangen hier noch einmal die konkrete Nachfrage. Ist das so, Herr Eberhardt, Herr Spehn? Wir diskutieren jetzt sehr viel über den PD-L1-Status. Wenn das Ergebnis aber ein bisschen zufällig ist, je nachdem wo ich die Biopsie im Tumor durchführe, dann wäre diese ganze Diskussion vielleicht nicht ganz so wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Ja, bitte schön, Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Herr Kaiser hat darauf hingewiesen, dass die Evidenz schon dadurch gesteigert wird, dass hier eine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Man kann sagen, bei dem Plattenepithelkarzinom ist es nicht so, und nachher bei dem Nierenzellkarzinom hat man das auch nicht. Aber der Professor Wolf hat gerade in der letzten Woche auf dem Update in Hamburg eine ähnlich Studie mit Pembrolizumab, bei der es um PD-L1-Antikörper ging, gezeigt, und da war eben auch ein Vorteil nur bei den Patienten mit PD-L1-Überexpression gegeben. Dies ist also nicht die einzige Studie, die dahin geht, und eigentlich versuchen wir doch in der Onkologie bei den neuen und nicht gerade preisgünstigen Medikamenten Biomarker zu bekommen, die uns die Möglichkeit geben, die Patienten zu sehen, bei denen es hilft, und möglichst diejenigen, bei denen die Chance schlecht ist, nicht damit behandeln zu müssen. Dass diese Biomarker nicht perfekt sein können und nie eine hundertprozentige Treffsicherheit haben werden, ist klar, und das ist auch bei den klassischen Biomarkern, Hormonrezeptoren, HER2 und anderen der Fall. Aber der Wert ergibt sich aus dieser Studie und auch schon aus anderen Untersuchungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt frage ich einmal ganz blöd als Jurist: Wir haben jetzt zwei Tatbestände, die möglicherweise den an sich gegebenen Wert doch für die Ergebnisdeutung etwas relativieren könnten. Erstens haben wir die Aussage, je nachdem, wo ich im Tumor biopsiere, kann es Unterschiede geben. Frage: Ist das richtig? Wenn das richtig ist, dann ist die Frage, wo am Anfang biopsiert wird, zunächst einmal entscheidend dafür, welchen Wert man bekommt, das kann aber möglicherweise an anderer Stelle im Tumor anders sein. Da muss man sich mit der Frage beschäftigen, was man daraus ableiten kann, wenn innerhalb eines Tumors unterschiedliche Werte da sind.

Die zweite Aussage, die jedenfalls nach meiner Wahrnehmung unbestritten war, besagte, je nachdem, ob eine Chemotherapie oder Bestrahlung oder Gott weiß was durchgeführt wird, kann sich in Abhängigkeit von der First-Line dann eben dieser Wert verändern. Wir haben aber gerade gehört – auch das ist unwidersprochen geblieben –, dass bei der Masse der Patienten, die hier in dieser Studie eingeschlossen waren, die Biopsie vor Einleitung der First-Line-Therapie durchgeführt wurde. Da stellt sich dann die zweite Frage: zunächst einmal die Frage, ob ich möglicherweise dadurch Einfluss nehmen kann, wo ich biopsiere, welchen Wert ich kriege, was dann möglicherweise noch durch die First-Line-Therapie verändert werden kann, und dann bin ich beim Punkt quod erat demonstrandum oder was auch immer: Welchen Aussagewert hat ein möglicherweise je in Abhängigkeit vom Biopsieort sich verändernder Wert? Dazu hat Herr Kaiser eben zwei, drei Anmerkungen gemacht. – Herr Kaiser, Sie haben sich zunächst gemeldet, dann Herr Eberhardt und dann Frau Grell; danach sehen wir weiter.

Herr Dr. Kaiser: Herr Hecken, ich gehe jetzt nicht auf den ersten Punkt ein, weil ich die Qualität der Biopsie nicht beurteilen kann. Ich glaube, das ist eine ganz wichtige Frage, die man sich angucken

muss; nur ist hier Folgendes zu beachten: In der Studie ist auf anamnestische Werte zurückgegriffen worden. Wir haben hier also keine künstliche Situation in der Studie, wo das Qualitätsniveau der Biopsien im Vergleich zu der täglichen Praxis angehoben worden ist, sondern man hat an im Grunde genommen, so wie Sie es beschrieben haben, an dem Punkt Qualität – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Standard!

Herr Dr. Kaiser: Gleich! Dass die Studie übertragbar ist, weil es eben auch viele anamnestische Daten sind, die vor der Erstlinie erhoben wurden, teile ich aufgrund Ihrer Äußerung; aber es bestätigt auch, dass dieser Wert so, wie er erhoben wurde, dann doch einen Wert hat und möglicherweise die Aussage, dass sich dies im Verlauf verändert, keine große Bedeutung dafür hat, wie mit diesem Biomarker in der Therapieentscheidung umgegangen wird. Er mag sich nämlich möglicherweise verändern, das Entscheidende ist aber, wie der Marker zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und Erstlinientherapie war; das zeigt diese Analyse ganz deutlich. Eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung mit Erhebung zum Diagnosezeitpunkt, das relativiert die Bedeutung jeglicher Aussagen, dass sich das eventuell verändert. Den zweiten Punkt, den Sie gemacht haben, relativieren diese Daten selbst. Der hat bis zum Gegenbeweis meines Erachtens keine große Bedeutung, und den ersten kann ich, wie gesagt, nicht beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Dazu nur eine ganz kurze Bemerkung! Das ist genau das, was ich gesagt habe, das ist die Schizophrenie dieses Markers. Letztlich haben alle irgendwie recht; aber es ist so, wie Sie gesagt haben, wenn Sie am Anfang unterschiedlich biopsieren, kann der Marker unterschiedlich sein. Das hat interessanterweise der Mitbewerber für seine Studien zeigen können. Egal, wo Sie hineinstecken, haben Sie eine unterschiedliche PD-L1-Expression, und es ist sogar noch komplizierter: Wenn Sie in entzündetes Gewebe, in einen entzündeten Tumor hineinstecken, haben Sie auch auf einmal andere Daten. Das PD-L1-System ist bei den Entzündungsprozessen wichtig; das ist und bleibt ein Problem. Herr Kaiser hat auf seine Art natürlich auch statistisch recht, aber es ist ein sehr problematischer Marker, der auch nicht wirklich validiert worden ist und in jeder Studie momentan unterschiedlich eingesetzt wird, auch mit unterschiedlichen Antikörpern. Das ist und bleibt ein großes Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Dr. Lang-Heinrich und dann Frau Dr. Grell.

Herr Dr. Lang-Heinrich: Eine Frage direkt dazu: Wir reden hier von Markeranteilen von unter 1 Prozent, von 1 bis 5 Prozent und über 5 Prozent, und dann haben wir hier eine große Gruppe, wo der PD-L1-Status unklar ist. Ist das bei denen nicht untersucht worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hartrampf.

Herr Hartrampf (BMS): Wie Herr Kaiser ja schon richtig ausgeführt hat, war bei den meisten Patienten eine Probe aus der ersten Linie vorhanden. Diese Proben wurden dann zentral beurteilt und mit PD-L1 untersucht. Das ist natürlich in einem validierten Test gelaufen, da mussten Mindestanforderungen erfüllt werden. Konkret mussten zehn Slides an mindestens 100 Zellen vorliegend sein, damit man sicher die PD-L1-Expression auf dem Slide evaluieren kann. Dies traf halt nicht bei allen Patienten zu; aber das spiegelt genau die Situation wider, die wir in der täglichen klinischen Routine sehen, dass halt die Probenentnahme nicht bei jedem NSCLC-Patienten einfach ist, und man manchmal mit einer kleinen Tumorprobe die Diagnose stellen muss.

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

Frau Dr. Grell: Ich möchte eigentlich noch einmal auf das zurückkommen, was Herr Spehn gesagt hat, weil ich den Eindruck habe, dass das ein bisschen untergeht. Es ist hier keine Sondersituation; wir haben das bei einem Mammakarzinom, beim HER2 sehr gut nachgewiesen. Hier sei beispielsweise an die Publikation von Gerlinger im New England Journal von 2012 zu erinnern, aber auch an

andere Publikationen, die zeigen, dass wir selbst intraläsional unterschiedliche Expressionsraten haben. Wir wissen, dass die Therapien versagen, wir haben eben auch in der Evolution Adaptationen und Escape-Phänomene, das ist hier eigentlich für mich in keiner Weise irgendwie anders, und das ist natürlich auch ein großes Problem, wenn man von Target-Therapien spricht, weil das bei einem Patienten immer das Schlüssel-Schloss-Prinzip assoziiert, von dem wir längst wissen, dass es gar nicht mehr existiert; aber wir sehen natürlich auch, dass die Therapien wirken. Das können Sie als Schizophrenie begreifen, es gibt eben vieles, was wir nicht erklären können. Aber hier zu sagen, das sei ganz und gar eine Sondersituation, habe ich genauso wenig wie Professor Spehn bisher verstanden, wenn ich mir andere Entitäten angucke. Eines ist hier vielleicht besonders, nämlich dass wir entitätsspezifische Unterschiede sehen; das ist interessant. Aber dass wir an sich in einem Tumor nebeneinander unterschiedliche Expressionen haben, dass sich das innerhalb eines Menschen ändert, das ist für mich überhaupt nichts Neues.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte zu dieser Feststellung Stellung nehmen? – Herr Pfeil.

Herr Pfeil (BMS): Danke, Frau Dr. Grell, danke Herr Professor Hecken, dass Sie dieses Thema noch einmal so zusammengefasst haben. Es war nicht unsere Intention, das hier als Sondersituation darzustellen. Ich glaube, die Frage, die sich uns hier stellt, ist, ob es eine Möglichkeit gibt, diese Dosis-Wirkungsbeziehung irgendwie festzumachen. Unsere Position und unsere Überzeugung sind eben, dass man nicht sehr gut anhand dieses Biomarkers diese Unterscheidungen festmachen kann. Wir sehen ja auch diese Interaktion, und wir sehen auch diese unterschiedlichen Wirksamkeiten bei den unterschiedlichen Expressionszuständen der Patienten; das wollen wir auch gar nicht negieren. Die Frage ist jetzt: Gibt es einen sinnvollen Schwellenwert, den man vielleicht festlegen kann? Das sehen wir derzeit nicht. Wir haben drei verschiedene Cut-offs in unserer Studie präspezifiziert, 1 Prozent, 5 Prozent und 10 Prozent. Wir sehen über alle drei Cut-offs Interaktionen, und deswegen können wir es natürlich nicht negieren. Aber die Frage ist natürlich, wo man dann tatsächlich die Schwelle festlegt. Wir können es nicht, und deswegen gehen wir anhand der Tatsache, dass es eben auch eine Wirkung bei PD-L1-negativen Patienten gibt, davon aus, dass es nicht notwendig ist, diesen Schwellenwert zu definieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Eine Anmerkung? Frau Grell, bitte und dann Frau Müller.

Frau Dr. Grell: Ich habe zu einem ganz anderen Komplex eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, haben Sie zu diesem Komplex noch etwas? – Nein.

Frau Dr. Müller: Ich habe ja vorhin schon gesagt, dass wir auch noch zu einem anderen Punkt eine Frage hätten. – Zu Letzterem hätte ich nur noch eine kleine Anmerkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen Sie die Anmerkung, danach stellen Sie ihre Frage, und dann kommt Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Müller: Meine Anmerkung hat den Zweck, das ein bisschen auf die Füße zu stellen, worüber wir hier reden: Es ist eine Effektmodulation nicht in allen Endpunkten, sondern beim Gesamtüberleben und bei den SUEs durch die PD-L1-Expression. Die Vorteile bei der Safety sind davon nicht signifikant betroffen. Das sage ich, damit uns das einfach noch einmal bewusst ist; sonst wurde eben schon alles zu dem Schwellenwert von der AkdÄ gesagt, dass da also noch gewisse Fragezeichen sind.

Meine Frage bezieht sich auf etwas ganz anderes, was auch im EPAR diskutiert wurde: Was ist mit den Patienten, bei denen die Therapie wirkt, indem sie sozusagen auf das körpereigene Immunsystem zurückgreift? Was ist mit den Patienten, die früh refraktär sind und ein sehr schnelles Fortschreiten haben? Das wird ja auch im EPAR thematisiert. Vielleicht können der PU und die Fachgesell-

schaften dazu etwas sagen. Eine Immuntherapie braucht ja, wie man weiß, eine gewisse Zeit, bis sie greift, weil das System aktiviert werden muss; es wirkt also nicht so schnell. Gibt es da vielleicht eine Subgruppe, die nicht profitiert? – Das ist die eine Frage. Die andere betrifft einfach noch einmal kurz die Safety-Daten mit den unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten, 100 versus 30 Tage. Dazu haben Sie gesagt, das sei aus grundrechtlichen Restriktionen nicht anders möglich. Aber das ist nicht so wichtig; mir geht es im Wesentlichen um die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte der PU etwas dazu sagen? – Ja, Frau Kupas, dann Herr Dr. Eberhardt.

Frau Dr. Kupas (BMS): Sie sprechen die frühen Todesfälle an, die im EPA auch diskutiert werden. Wir haben da sehr viele Analysen gemacht; es ist ein Unterschied von 15 Patienten bei einer Studie von fast 600 Patienten, und es ist sehr schwer, daraus Rückschlüsse zu ziehen. Wir haben eine ganze Reihe von Post-hoc-Analysen gemacht, und es hat sich überhaupt kein einzelner Faktor herausgestellt, der als prädiktiver oder prognostischer Faktor gilt. Es war irgendwie eine Mischung aus verschiedenen Faktoren, wozu man einfach sagen kann: Okay, bei Patienten, die sehr schnell progredient sind, muss man als Arzt vielleicht mit dem Patienten zusammen eine Entscheidung fällen. Aber es gibt keinen klaren Faktor, sodass man sagen könnte, was diese Patienten differenziert. De facto ist es, wie gesagt, eine ganz kleine Gruppe, es sind 15 Patienten Unterschied zwischen den beiden Armen, 59 unter Nivolumab und 44 unter Docetaxel, die das trifft, und wir haben fast 600 Patienten in der Studie. Insoweit ist es sehr schwer, etwas dazu zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Dass wir zuerst den Eindruck hatten, eine Immuntherapie brauche eigentlich länger, bis sie wirkt, kommt aus dem gesunden Menschenverstand. Das ist aber falsch; wenn man in die randomisierte Studie guckt, dann sieht man, dass der Median der Zeit zum Ansprechen in der Docetaxel-Gruppe bis zum Erreichen der Remission genauso wie in der Nivolumab-Gruppe ist. Das heißt, die Immuntherapie wirkt genauso schnell wie die Docetaxel-Therapie. Das ist etwas, was uns klinisch hinterher in der Praxis tatsächlich irritiert hat, weil wir das auch eher so angenommen hätten. Ich muss auch bestätigen, dass es bei meinen Patienten, die wirklich einen Respons oder einen Superrespons haben, relativ rasch geht. Insofern weiß ich nicht, ob man diese Schlussfolgerung schon ziehen kann. Das ist vielleicht ein Sicherheitsaspekt, der erst einmal hier hineindiskutiert worden ist, aber der in der Klinik so, wie wir es momentan sehen, eigentlich eher keine Entsprechung findet.

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

Frau Dr. Grell: Meine Fragen zielen in die gleiche Richtung. Sie haben ja gesagt, das sei ein Unterschied von 15 Patienten; wenn man sich die Events anguckt, sind es 30 Prozent der Gesamtevents unter Nivolumab und unter der Vergleichstherapie 20 Prozent. Ich finde, wenn man sich die Subgruppenanalyse der EMA anguckt, die sich das auch gefragt hat – die Kaplan-Meier-Kurven schneiden sich; Tod ist ja eine gravierende Nebenwirkung –, dann sieht man zum Beispiel, dass der ECOG 1 91 Prozent zu 63 Prozent ist, oder Läsionen größer gleich fünf Sites, das sind 25 versus 8 Prozent. Die Frage, die ja auch die AIO und DGHO in ihren Stellungnahmen aufgeworfen haben, ob man diese Patienten vielleicht nicht behandeln sollte, muss man doch noch einmal in sich aufnehmen. Sie haben hier zwar letztlich sehr weiche Warnhinweise – das steht ja auch in der Fachinformation – aber es geht darum, welche Patienten wir wirklich vielleicht besser nicht behandeln sollten.

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Vielleicht einfach aus rein methodischer Sicht: Es ist richtig, dass sich diese Kurven schneiden; sie schneiden sich allerdings sehr früh, und danach gehen sie deutlich auseinander. Aus diesen 15 Patienten wirklich Rückschlüsse zu ziehen, ist methodisch ganz schwer. Es gibt vielleicht Faktoren wie eine schnelle Progression, die mit hineingespielt haben; aber diese Imbalan-

cen sind ganz schwer zu interpretieren. Für die medizinische Sicht würde ich gerne noch einmal an Herrn Hartrampf übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kupas. – Herr Hartrampf, und dann wieder Frau Grell.

Herr Dr. Hartrampf (BMS): Natürlich ist es uns wichtig, dass das Nivolumab bei den Patienten, bei denen es eingesetzt wird, sicher eingesetzt wird und dass Patienten keinen Schaden nehmen. Die frühe Progression und der frühe Todesfall sind natürlich das dramatischste Ereignis, das man sich vorstellen kann. Ich glaube, wir schauen hier eine ganz spezielle Patientengruppe an; Patienten, die früh progredient sind, stellen eine Herausforderung in der Behandlung des Lungenkarzinoms dar, egal, ob sie dann mit Chemotherapie, mit Immuntherapie, mit einer Kombinationstherapie behandelt werden oder vielleicht auch eine Best Supportive Care bekommen.

Weil uns diese Gruppe so wichtig ist und weil wir natürlich das Überschneiden der Kurven auch gesehen haben, wurden diese Patienten analysiert. Selbstverständlich haben wir uns dazu entschieden, entsprechend der Empfehlung der EMA einen Warnhinweis in die Fachinformation aufzunehmen, die diese Patienten genauer beschreibt. In der Fachinformation sind Patienten gelistet, die prognostisch ungünstige Faktoren haben, und dann sind immer alle Sachen mit und/oder verknüpft, was so ein bisschen die Herausforderung ist, also prognostisch ungünstige Faktoren und/oder eine niedrige PD-L1-Expression und/oder ein aggressiver Krankheitsverlauf. Wir gehen aber davon aus, dass durch diesen Warnhinweis die behandelnden Ärzte ausreichend sensibilisiert sind, um für diese Patienten individuell eine Therapieentscheidung zu treffen, die sie meiner Meinung nach ohnehin schon für diese besondere Population treffen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Für eine Studie, wo der primäre Endpunkt bei zwölf Monaten sitzt, finde ich das Schneiden der Kurven so knapp vor sechs Monaten nicht so wahnsinnig schnell. Aber davon einmal abgesehen, haben Sie ja in Ihrer Studie – da stellt sich auch die Frage der Übertragbarkeit – wenige Patienten über 75 und keine Patienten oder wenige Patienten mit Performancestatus größer 1. Wenn ich mir das angucke, war gerade in diesen Gruppen, was den Performancestatus angeht, zum Beispiel die Übersterblichkeit stark ausgeprägt. Dann frage ich mich, inwieweit diese Studie eigentlich in den normalen Kontext der deutschen Versorgung passt. Europa war übrigens noch schlechter als der Rest der Welt, was die Frühsterblichkeit angeht, sodass es auch nicht am Handling zu liegen scheint. Jedenfalls habe ich da in der Praxis doch Bedenken.

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

Herr Dr. Hartrampf (BMS): Wir haben uns diese Fragen auch gestellt. Was uns da geholfen hat, ist Folgendes: Wenn man sich noch einmal anschaut, dass es sich um Patienten handelt, die beschrieben werden durch prognostisch ungünstige Faktoren, niedriger PD-L1-Status, aggressiver Tumorverlauf, dann muss man feststellen, dass für bis zu 72 Prozent dieser Patienten es eben nicht zutrifft, dass sie in den ersten drei Monaten versterben, sondern das trifft halt nur für einen kleineren Anteil der Patienten zu. Ich glaube, hier ist es ganz wichtig, zu verstehen, dass man sich die Faktoren anschaut und für diese Patienten das entscheidet. Was man bei der Analyse auch noch beachten muss, ist, dass sich das erhöhte Risiko, zu versterben, auf die ersten drei Monate bezieht. Wenn man die ersten drei Monate herausrechnen würde, zeigte sich für Nivolumab ein konstanter Vorteil, und zwar noch stärker unabhängig von der PD-L1-Expression.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es noch Fragen oder Anmerkungen? – Ist das eben noch eine Wortmeldungen gewesen, Herr Fetscher, wollten Sie noch etwas sagen?

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Es wäre vielleicht doch ganz gut. – Was wir hier immer wieder sehen, ist, dass diese Studien wunderbar designt sind, die Population ist ein bisschen idealtypisch. Herr Wörmann sagte beim letzten Mal, das sei halt diese Studiengruppe, da müsste man eben diese auswählen; das sehen wir wissenschaftlich ein Stück weit ein. Aber Frau Grell weist ja darauf hin, was passiert, wenn das, was wir hier in einem etwas idealtypischen Kontext wissen, auf die komplette Population übertragen, die dann definitiv auch in die Zulassung fällt. Da muss man sagen, die Studie ist leider nicht gut genug, um uns zu helfen, das für diese sportliche Population zu definieren. Es wäre schön, wenn man im Rahmen einer Befristung dieser Bewertung lernen würde, wie das in der Real Life Population aussieht, wo ja die Patienten, die diese ungünstigen Ereignisse erleiden und im Übrigen auch später erleiden, Pneumonitiden, Myokarditiden; es gibt da tödliche dokumentierte Nebenwirkungen bei dieser sicherlich sehr wirksamen und gut verträglichen Substanz. Da wird es interessanter.

Allerdings muss man auch anmerken, dass man gegen Docetaxel eigentlich immer alles gut vergleichen kann; es ist die schlechteste Substanz, die wir haben. Es gibt überhaupt nichts Nebenwirkungsreicheres als Docetaxel. Wir werden in Zukunft auch zusehen, dass wir das gegen andere Substanzen vergleichen, die nicht so ein günstiges Ausgangsprofil für die Vergleichssubstanz bieten. Gegen Taxotere ist es immer ein Heimspiel; da kann niemand verlieren. Wir müssen später auch gucken, dass andere verträgliche Substanzen in dieser Indikation zum Vergleich kommen. Dann wird das alles anders aussehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich weiß jetzt gar nicht, ob ich mit Blick auf die Anwesenheit anderer pharmazeutischer Unternehmen jetzt für diese Äußerung Dank sagen kann, mit der Sie einfach Taxotere ein Stück weit bewertet haben, was hier nicht zur Bewertung ansteht. – Frau Kupas, Sie wollten noch etwas sagen.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich wollte noch auf eine offene Frage von ganz am Anfang zurückkommen, weil jetzt die Frage nach der Auswertung des LCSS und der Zwölfwochenanalyse kam. Es ist richtig, dass wir in unserem Dossier etwas anderes dargestellt haben, weil dieser eine Datenzeitpunkt in einem so progredienten Verlauf relativ wenig aussagekräftig ist. Wir haben eine Analyse gemacht, die den gesamten Zeitverlauf berücksichtigt, und da sehen wir einfach einen Vorteil bei den Patienten unter Nivolumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen. Herr Pfeil, wenn Sie möchten, können Sie noch einmal kurz aus Ihrer Sicht zusammenfassen.

Herr Pfeil (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren. Ich denke, wir hatten eine sehr offene und konstruktive Diskussion insbesondere um das Thema PD-L1. Ich glaube, dass wir alle heute für dieses Thema sicherlich noch keine Lösung gefunden haben. Wir konnten Ihnen nicht etwas anderes anbieten, als was wir Ihnen schon gesagt haben zu dieser Fragestellung, ob man halt PD-L1 als Subgruppenkriterium heranziehen sollte oder nicht. Ich denke, unsere Position ist da relativ klar geworden. Was wir nicht besprochen haben, ist vielleicht das Thema Lebensqualität und Mortalität; Sie, Herr Professor Hecken, haben es eingangs angesprochen gehabt. Wir haben in unserer Stellungnahme noch einmal mehrere Sensitivitätsanalysen beigelegt, die das IQWiG uns in der Nutzenbewertung empfohlen hatte. Wir sehen hier konsistente Ergebnisse zu den Ergebnissen, die wir auch schon im Dossier niedergelegt hatten, also klinisch relevante und statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab.

Ich habe eingangs auch schon gesagt, dass wir sicherlich kontrovers über das Thema Ausmaß des Zusatznutzens diskutieren werden. Das haben wir in Form des PD-L1-Immunbiomarkers sicherlich auch getan. Ich möchte gern noch ergänzen, warum wir das Ausmaß des Zusatznutzens bei „erheblich“ sehen: Das liegt einfach daran, dass wir auf Gesamtpopulationsebene tatsächlich ein verlängertes Leben bei gleichzeitiger Reduzierung von Nebenwirkungen sehen, und das eben auch mit einer verbesserten Symptomatik und Lebensqualität verbunden sehen, wie wir jetzt auch im Dossier und in

der Stellungnahme noch einmal nachweisen konnten. Schließlich sehen wir auch im Vergleich zum Standard auf Populationsebene keine negativen Effekte in dieser Studie. Dies sehen wir als Hauptgrund dafür, dass wir einen erheblichen Zusatznutzen für dieses Arzneimittel beanspruchen. – Das wäre es von unserer Seite, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese abschließenden Worte, Herr Pfeil. Ich bedanke mich bei allen, mitdiskutiert haben. Wir schließen damit diese Anhörung und werden zu gewichten und zu bewerten haben, was hier erörtert wurde. Wir sehen uns in ähnlicher Zusammensetzung dann um 13 Uhr wieder.

Ende der Anhörung: 12.25 Uhr