

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nivolumab (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2017
von 10.00 Uhr bis 11.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Frau Auracher
Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Hahn
Frau Rancea

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

Herr Prof. Dr. Borchmann
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Seien Sie froh, dass Sie hier sind: Hier ist geheizt, draußen ist es kalt. Das sollte aber nicht dazu führen, dass Sie die Anwesenheit hier nutzen, um sich den ganzen Tag zu wärmen. Wir sollten schon versuchen, nach einer Stunde fertig zu sein.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zum mündlichen Anhörungstermin im Stellungnahmeverfahren Nivolumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms hier in Nutzenbewertung nach 35 a. Basis des heutigen Termins ist unter anderem die IQWiG-Dossierbewertung vom 30.03.2017, die Ihnen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, dann die DGHO, dann MSD SHARP & DOHME, dann Takeda und der vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zum einen Herrn Neugebauer – der ist gesehen worden und ist anwesend –, dann Frau Dr. Kupas – auch gesehen worden und anwesend –, dann Frau Plesnila-Frank – auch da –, dann Frau Dr. Schreiner – auch da –, dann von der DGHO Herrn Prof. Dr. Wörmann und Herrn Prof. Dr. Borchmann – auch beide anwesend –, dann von MSD Frau Auracher – auch da – und von MSD ebenfalls Herrn Dr. Kaskel – ja –, dann von Takeda, Herrn Hahn – in der Ecke – und Frau Rancea – auch da – und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner vom vfa – alle anwesend. Es ist niemand nicht aufgerufen worden. – Seien Sie herzlich willkommen.

Wie üblich ein verfahrensleitender Hinweis an dieser Stelle: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Namen, entsendendes Unternehmen, Fachgesellschaft etc. pp. nennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Wir sollten uns heute neben den Punkten, die Sie adressieren, über die Fragestellungen unterhalten, welche Therapieoptionen entsprechend der klinischen Praxis für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-III-Lymphom nach drei Rezidiven bestehen, wie die Auswertungen mit dem nachgereichten neuen Datenschnitt zur Nivolumab-Studie 205 im Vergleich zu den bisherigen Daten zu werten sind und wie die zwölf Monate Überlebensrate und das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab im Vergleich zu anderen Therapieoptionen bei rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom zu werten sind. Hier hatte insbesondere die DGHO in ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Unterschiede, soweit die Terminologie, „extrem“ seien. Das ist sicherlich ein wichtiger Punkt. Aber wie gesagt, alles andere steht natürlich auch hier auf der Tagesordnung, wenn es aus Ihrer Sicht oder aus Sicht der Bänke angesprochen werden sollte.

Ich würde dann Ihnen – ich nehme an, Sie machen das, Herr Neugebauer – zunächst die Möglichkeit geben, kurz einzuführen und zu den wesentlichen Punkten der IQWiG-Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Bitte schön, Herr Neugebauer, BMS, Sie haben das Wort.

Herr Neugebauer (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Vorab vielen Dank dafür, dass wir hier die Gelegenheit bekommen, noch einmal kurz – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Können Sie ein bisschen näher an das Mikrofon herangehen?

Herr Neugebauer (BMS): Geht es so besser? Ist es so zu verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja.

Herr Neugebauer (BMS): Schon einmal vorab herzlichen Dank, dass Sie uns hier die Gelegenheit geben, ein paar Worte als Eingangsstatement zu sagen. Doch bevor ich loslege, darf ich erst einmal kurz mein Team vorstellen. Wir fangen links außen an: Das ist Frau Dr. Schreiner, sie steht Ihnen für die medizinischen Fragen zur Verfügung; daneben – eben schon vorgestellt – Frau Plesnila, sie wird

Ihre Fragen hinsichtlich der Kostenaspekte und Epidemiologie beantworten; und meiner Rechten – eben auch schon vorgestellt – Frau Dr. Kupas, sie wird die Fragen zur Biostatistik und zu dem historischen Vergleich beantworten.

Mein Name ist Jörg Neugebauer. Ich habe unter anderem in der Geschäftsleitung Bristol Myers Deutschland den Bereich AMNOG zu verantworten und bin auch in dieser Funktion heute hier.

Opdivo ist, denke ich, uns allen ein Begriff. Diese Substanz hat bereits in fünf Indikationen die frühe Nutzenbewertung durchlaufen und ist in diesem Gremium hier wahrscheinlich besser bekannt als jede andere Substanz; wir sind heute zum sechsten Mal hier. Viermal haben Sie als Gemeinsamer Bundesausschuss einen beträchtlichen Zusatznutzen zumindest in einer Subgruppe vergeben. Ich denke, man kann sagen, dass es in der Immunonkologie, deren führender Vertreter Nivolumab seit wenigen Jahren ist, die aussichtsreichste Therapieoption bei fortgeschrittenem und häufig auch bereits metastasierendem Krebs geworden ist.

Meine Damen und Herren, heute geht es aber um Nivolumab in der Indikation Hodgkin-Lymphom. Es ist eine sehr seltene Erkrankung, und jährlich werden in Deutschland nur circa 2.400 Patienten mit Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Das sind drei von 100.000 Menschen, also eine sogenannte Orphan-Indikation. Häufig sind sehr junge Menschen betroffen. Ein erster Altersschnitt oder Gipfel liegt zwischen 15 und 35 Jahren. Es ist sicherlich positiv zu vermerken, dass die Erstlinien-Chemotherapie sehr effektiv ist und über 80 Prozent der Patienten mit dieser geheilt werden können.

Patienten – Sie hatten es vorhin angesprochen, dazu auch die Fragen –, die ein Rezidiv erhalten, bekommen, sofern sie geeignet sind, eine autologe Stammzelltransplantation. Durch diese können nochmals circa 50 Prozent geheilt werden. Nivolumab hat die Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation und dem seit wenigen Jahren zugelassenen Brentuximab Vedotin. Insofern sprechen wir heute über Patienten – das ist wichtig zu sagen –, die bereits mehrere Rückfälle erlitten und eine sehr schlechte Prognose haben, und zwar nicht nur aufgrund der voranschreitenden Krebserkrankung, sondern weil es insbesondere keine weiteren Therapieoptionen gibt. Das heißt, der Einsatz von individuellen Therapiealternativen ist sehr limitiert. Aber glücklicherweise sind vom mehrfachen Wiederauftreten der Erkrankung nur sehr, sehr wenige Patienten betroffen. In unserem Dossier haben wir insgesamt 92 Patienten abgeleitet, die für Nivolumab infrage kommen.

Ich denke, man kann sagen, dass es eine besondere Herausforderung ist, in einer so späten Therapielinie positive Effekte bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil zeigen zu können. Ich bin überzeugt, dass das Nivolumab an dieser Stelle gelungen ist.

Wenn wir uns das einmal anschauen – Herr Professor Hecken, Sie hatten die Studien angesprochen –: Nivolumab wurde basierend auf zwei einarmigen Studien zugelassen. Wir nennen sie 205 und die 039. Die Studie 205 ist eine Phase-2-Studie mit vier Kohorten, wobei nur die Kohorten B und C für die Zulassung relevant waren. Aus der Phase 1 der 039 haben wir zusätzlich alle 15 Patienten im Anwendungsgebiet selektiert, um den Pool der Patienten zu vergrößern, die eine autologe Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin erhalten haben.

Ich bin mir sicher, Sie werden Überlegungen angestellt haben und uns daraufhin die Frage stellen – das ist uns auch klar –, warum das nur einarmige Studien sind. Dazu werden wir sicherlich später noch kommen. Es ist eine Entscheidung. Ich hoffe, ich werde sie Ihnen jetzt gleich und auch in der Diskussion ein bisschen näherbringen können. Ich möchte dazu Folgendes sagen: Die Effekte, die sich beim mehrfach vorbehandelten Hodgkin-Lymphom bereits in Phase 2 der Studien zeigten, waren für uns zumindest so überzeugend, dass wir eine Zulassung beantragt und auch erhalten haben. Zudem spielen sicherlich – das ist ebenfalls relevant – auch für die wenigen Patienten mit dieser Erkrankung die Schwierigkeiten, die die Rekrutierung einer RCT bedeutet hätten, eine große Rolle.

Zu Nivolumab ist zu sagen, dass das Risiko, also das Nebenwirkungsprofil bereits sehr gut beschrieben ist. Bereits 10.000 Patienten allein in Deutschland wurden oder werden mit dieser Substanz in Studien oder auch schon in zugelassenen Indikationen behandelt. Das heißt also, auf der Sicherheitsseite liegen bei Weitem mehr Daten vor, als in einer klassischen RCT je hätten gesammelt werden können.

Nun zur Wirksamkeit von Nivolumab bei fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom. Wir sind der Meinung, dass Nivolumab beim Ansprechen, beim PFS und beim Overall Survival überaus gute Werte zeigen konnte. In Bezug auf Überleben konnten wir die Verbesserung gegenüber anderen Therapien auch in einem historischen Vergleich zeigen. Wenngleich ich weiß – ich betone es –, dass der historische Vergleich bei Ihnen auf der Agenda nicht ganz oben steht, sondern sicherlich immer wieder kritisch beäugt wird, wurde gezeigt: Das ist die bestmögliche Evidenz. Deswegen haben wir ihn herangezogen. Dazu können wir im Anschluss gerne noch ins Detail einsteigen.

Zusätzlich – das scheint mir auch sehr wichtig – konnte in der 205-Studie gezeigt werden, dass die Lebensqualität der überwiegenden Anzahl von Patienten in vielen Kategorien der gängigen Fragebögen gegenüber den Baseline-Werten verbessert werden konnte. Wir sind der Meinung, dass die positiven Lebensqualitätsdaten in Anbetracht der späten Therapielinie und der progressiven Erkrankung sehr bemerkenswert sind und zusätzlich für den Einsatz von Nivolumab sprechen. Aus unserer Sicht ist erfreulich, dass die Lebensqualität bereits in der vorliegenden Phase-2-Studie mit erhoben werden konnte.

Ich komme nun zu dem Effekt, meine Damen und Herren. Die Effekte im Überleben zusammen mit den stabilen Daten über die Lebensqualität haben uns dazu bewogen, auf einen Zusatznutzen von Nivolumab zu plädieren, und zwar gegenüber den beiden von Ihnen vergebenen und benannten Vergleichstherapien, die wir vorher eingeholt hatten.

Wie Sie wissen, hatten Sie die Patientengruppen noch einmal unterteilt, und zwar in Patienten, die für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, und auf der anderen Seite in Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen. Für letztere wurde „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zVT bestimmt. Wir leiten für beide Patientenpopulationen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Für die zweite Population, also für die Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, begründet sich der Zusatznutzen aufgrund des vorhin schon angesprochenen historischen Vergleichs, der einen deutlichen Vorteil im Überleben für Nivolumab zeigt, nämlich ein Hazard Ratio von 0,27. Ich komme nun zu der zweiten Gruppe. Für die Patienten, die noch für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, begründen wir den Zusatznutzen von Nivolumab mit der Übertragung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die gerade von mir erwähnt worden sind.

Ich weiß und betone es nochmals – es ist mir auch wichtig, dies zu sagen –: Wir haben die Anforderungen, die Sie an ein Studiendesign stellen, mit einer einarmigen Studie nicht erfüllt, und ich weiß, dass es hierzu Diskussionsbedarf gibt. Aber ich hoffe, ich konnte es in meinem Eingangsstatement ein bisschen klarer machen. Wir werden es auch nachher in der Diskussion noch klarer machen. Wir können die Situation nicht ändern. Wir haben uns für diesen Weg entschieden. In dieser Situation sitzen wir heute vor Ihnen und diskutieren. Ich hoffe, dass Sie unseren Argumenten in der Diskussion oder am Ende Ihrer internen Diskussion so weit auch folgen können. Ich freue mich, mit Ihnen und meinem Team jetzt in die Diskussion einzusteigen; alle haben sich vorbereitet, Ihre Fragen zu beantworten, damit wir zu einer fruchtbaren Diskussion kommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Müller und dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Herr Neugebauer, ich entnehme Ihren Ausführungen, dass Sie auch keine vergleichenden Studien mehr im Anwendungsgebiet planen. Richtig? – Okay.

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

Frau Dr. Müller: Dann kommt die Frage.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Ja, zu diesem Patientenkollektiv, das Herr Neugebauer gerade beschrieben hat, also den Patienten, die schon nach der autologen Transplantation und auch nach einer Therapie mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden und ein Rezidiv erhalten hatten, wird keine vergleichende Studie mehr kommen; das ist richtig.

Hierzu möchte ich noch betonen, dass es sich wirklich um eine sehr seltene Lage handelt, das heißt, wir haben unter 100 Patienten im Jahr. Hinzu kommt, dass wir natürlich eine tumorbiologische Rationale haben im Hodgkin-Lymphom für die Behandlung mit Nivolumab, weil die Patienten an einem Tumor erkrankt sind, bei dem die Tumorzellen Veränderungen in einem bestimmten Chromosomenabschnitt haben und das zu einer PDL-1 und PDL-2-Überexprimierung führt, und, wie Herr Neugebauer auch schon betont hat, haben wir bereits Sicherheitsdaten aus anderen Entitäten.

BMS wird weitere Studien im Hodgkin-Lymphom aufsetzen und hat sie schon aufgesetzt. Das sind aber andere Therapielinien. Das heißt, es läuft zum einen eine Studie für Kinder und junge Erwachsene, die im ersten Rezidiv mit klassischem Hodgkin-Lymphom sind, die eine Kombination mit Nivolumab und Brentuximab Vedotin erhalten werden. Es ist auch eine Phase 3 geplant im klassischen Hodgkin-Lymphom für Patienten, die nach einer autologen Transplantation rezidivieren oder eben nicht transplantabel sind. Auch hier wird die Kombination mit Brentuximab Vedotin gegen Brentuximab Vedotin getestet.

Noch eine Sache vielleicht: Wir haben auch das Thema allogene Transplantation. Das kam auch schon zur Sprache. Es läuft hier ein Register, eine Datenbankanalyse, in dem Patienten erfasst werden, die nach der Therapie mit Nivolumab eine allogene Transplantation erhalten haben, um eben hier die Sicherheitsaspekte weiter zu untersuchen.

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

Frau Dr. Müller: Dann schließt sich eigentlich gleich die nächste Frage an. Sie haben auf Baseline-Vergleiche, auf Vorteile rekurriert und beanspruchen einen Zusatznutzen bei den B-Symptomen und bei den nachgereichten Daten im neuen Datenschnitt bei der Lebensqualität. Jetzt ist meine Frage: Können Sie bzw. die Fachgesellschaften dazu vielleicht noch ausführen, was man in diesem Anwendungsgebiet, also in dieser späten Therapielinie, wie zugelassen, erwarten würde, wenn man nicht behandelt, wie sich also die Lebensqualität und auch die B-Symptomatik entwickeln?

An Sie als pharmazeutischer Unternehmer die Frage: Sie haben aus der 205er-Studie zum Rückgang der B-Symptome lediglich die Patienten untersucht, die bereits zur Baseline B-Symptomatik hatten, nicht jedoch die anderen. Wenn Sie vielleicht noch ein paar Worte dazu sagen könnten, was der Grund für dieses Vorgehen war, da sich durchaus auch bei anderen Patienten unter der Therapie B-Symptome entwickeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für BMS? – Frau Kupas. Danach würde ich die DGHO bitten. – Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Es ist richtig. Wir haben nur die Patienten untersucht, die eine B-Symptomatik an Baseline hatten und haben dann festgestellt, dass da sehr, sehr viele eine komplette Verbesserung oder einen kompletten Weggang ihrer B-Symptomatik hatten. Es wäre schön gewesen, auch einen Zeitverlauf der anderen Patienten untersuchen zu können. Jedoch hat dieser Datensatz sehr,

sehr viele fehlende Werte, weil nur auf dieser Analyse der Fokus lag. Das heißt, man hätte das nicht sinnvoll interpretieren können. Deswegen haben wir diese Analyse nicht gemacht. Wir haben aber Morbidität in unseren Fragebögen untersucht, haben da mehr als 70 Prozent Rücklaufquote und sehen einen stabilen Verlauf bis Verbesserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben hier eine besondere Situation. Es sind drei Punkte für uns wichtig: Das Erste ist, es ist ein schon zugelassenes Präparat. Das ist anders, als bei einem Präparat, was neu getestet würde, wo wir viel vorsichtiger wären. Der zweite Punkt: Es ist eine relativ seltene Indikation, weil eben glücklicherweise so wenige Rezidive beim Hodgkin auftauchen. Das Schwierigste ist für uns in dieser Situation, dass wir in diesem dritten oder vierten Rezidiv wirklich keine Standardtherapie haben; das macht Vergleichsstudien so schwierig. Wir hatten es auch geschrieben: Der beste Vergleich wäre „Therapie nach Wahl des Arztes“. Aber dann hätten wir in einer Gruppe allogenen transplantierte und nicht behandelte Patienten im Best Supportive Care, was es extrem schwierig macht und auch eine extreme Schiefelage hinsichtlich der Frage hervorruft, wer in welche Gruppe kommt. Da eine Stratifikation zu machen, wäre außerordentlich schwierig.

Die deutsche Hodgkin-Studiengruppe ist diejenige, glaube ich – das darf ich jetzt einmal sagen –, die die weltweit besten Studien und auch die besten randomisierten Studien macht. Wenn Sie einverstanden sind, würde ich Ihnen kurz beschreiben lassen, wie die schwierige Situation in diesem Rezidiv ist, und dann auch, warum Nivolumab nach unserer Meinung nicht in der Phase-3-Studie getestet werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Bitte schön. Herr Professor Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich bin in der deutschen Hodgkin-Studiengruppe. Die Patienten, über die wir hier sprechen, haben bis vor Kurzem nur Chemotherapie zur Verfügung gehabt und hatten mit Chemotherapeutika, die im Übrigen auch nicht zugelassen waren, so ein Gesamtüberleben von unter einem Jahr im Rezidiv nach der Hochdosistherapie. Das hat sich ein bisschen verändert mit dem Brentuximab Vedotin, aber sagen wir mal, das ist nach wie vor nicht besonders lange. Auch das progressionsfreie Überleben – es ist ja die Standardtherapie mit Brentuximab Vedotin – nach der Hochdosistherapie lag unter sechs Monaten. Ich weiß, das progressionsfreie Überleben ist auch immer so ein Streitpunkt. In der Situation, in der wir über das dritte Rezidiv, das vierte Rezidiv einer bösartigen Krankheit reden, dann kommen das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sehr eng zusammen; das wissen die Patienten, das wissen auch die Ärzte. Man kann nicht zehn Rezidive haben; sondern beim dritten, vierten, fünften stirbt man auch an dieser Krankheit. Deswegen ist das progressionsfreie Überleben sehr wichtig für den Patienten. Die Daten, die wir bei diesem neuen Medikament gesehen haben, sind aus ärztlicher und auch aus Patientensicht, nehme ich einmal an, eine wirklich ganz andere Dimension.

Sie haben ja gesehen: In der 205er-Studie haben wir in Köln 30 Patienten im Rahmen dieser Studie behandelt, sodass ich auch wirklich die Erfahrung habe, wie das gelaufen ist. Da ist das progressionsfreie Überleben jetzt ja schon dreimal so lange wie in der Linie davor. Mit Brentuximab Vedotin in der Zulassung waren es knapp sechs Monate, und jetzt sind wir bei 14, 15 Monate. Das ist etwas, was man in der Onkologie im Allgemeinen nie sieht; denn mit jeder weiteren Therapielinie werden die Ergebnisse natürlich schlechter und das progressionsfreie Überleben wird kürzer. Hier aber sehen wir das Gegenteil.

Was die Nebenwirkungen betrifft, ist es genauso erstaunlich: in demselben Ausmaß erstaunlich ist; wie die Wirkung größer als das ist, was Sie erwarten, ist die Nebenwirkung wirklich geringer als das, was Sie erwarten. Das, was wir hier gesehen haben, dass die Lebensqualität unter der Therapie praktisch umgehend besser wird, das gibt es unter einer Chemotherapie nicht; das kann man so sa-

gen. Das ist wirklich ein sehr, sehr deutlicher, ein sehr relevanter Unterschied. Patienten, die wir im Rahmen der Studie behandelt haben, sind zu einem großen Teil sogar direkt wieder in ihre Arbeit zurückgegangen. Also das ist möglich unter dieser Therapie, und das ist unter Chemotherapien gar nicht denkbar. Es ist also ein außerordentlich großer Unterschied, den wir da gesehen haben.

Die Transplantation, die jetzt als Vergleichstherapie immer noch ins Feld geführt wurde, ist hinsichtlich der Verträglichkeit in jedem Fall bedeutend anders. Es ist ja gesagt worden, vielleicht könnten die noch eine zweite autologe Transplantation machen. Das ist vielleicht möglich auf dem Papier, das ist sicherlich kein Standardverfahren. Wir haben das seit mindestens zehn Jahren mit keinem einzigen Patienten mehr gemacht. Es ist außerordentlich toxisch, sehr, sehr eingreifend für den Patienten, es sind Hochdosistherapien. Dasselbe gilt für die allogenen Transplantationen, wo es im Rahmen der Transplantationen häufig – – Wenn sie überlebt wird, häufig wird sie ja gar nicht überlebt; nur um das zu relativieren, „häufig“: 15 Prozent in diesem Kollektiv der Patienten sterben an der Intervention, das ist hier die Vergleichsintervention, und die Hälfte der überlebenden Patienten hat chronische Abstoßungsreaktionen, Graft-versus-Host Diseases, die sie dauerhaft krank machen, und 60 Prozent der Patienten mit Hodgkin-Lymphom, die allogene transplantiert werden, kriegen auch ein Rezidiv innerhalb kurzer Zeit der Erkrankung. Das heißt, wir reden hier über Therapiemaßnahmen, die, wenn man sie jetzt mit dem PD1-Antikörper vergleicht, eine wirklich vollständig andere Bedeutung für den Patienten haben, was die Belastung angeht. Das ist wirklich ganz anders, sodass aus unserer Sicht der Nutzen nicht nur offensichtlich ist, sondern auch wirklich sehr, sehr relevant.

Um auf die Frage von Frau Müller zurückzukommen, ob man hier eine randomisierte Studie durchführen könnte mit den neuen Indikationen, so wäre das außerordentlich schwierig, weil ja gar keine Vergleichstherapie zu benennen wäre, wo man Patienten aufklären könnte, dass sie an der Studie teilnehmen. Das würde ja kein Mensch machen, wo es jetzt zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Borchmann. – Frau Müller, waren damit Ihre Fragen beantwortet? – Dann bitte ich jetzt Herrn Kaiser und dann Frau Bickel.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur zu dem letzten Satz, den Sie gesagt haben, es wäre keine Studie möglich, weil es keine Vergleichstherapie gäbe; man kann natürlich als Vergleichstherapie genau diese patientenindividuelle respektive durch den Arzt bestimmte Therapie einsetzen. Das könnte man machen; solche Studien gibt es ja auch, ganz unabhängig davon, ob es aufgrund der Patientenzahl schwierig ist oder nicht. Das ist noch einmal eine andere Frage. Nur das letzte Argument, das Sie genannt haben, man kann keine Vergleichstherapie benennen, das, denke ich, ist kein Argument. Sie haben ja, bevor es Nivolumab gab, eine Behandlung mit den Patienten durchgeführt, und diese Art der Behandlung, die Sie vorher gemacht haben, könnte die Vergleichsgruppe darstellen. Aber, ich glaube, das ist erst einmal nebensächlich, weil wir uns hier darüber unterhalten müssen, wie wir jetzt auf Basis der vorliegenden Daten eine Beurteilung vornehmen.

Sie haben es in Ihrer Stellungnahme auch geschrieben, und wir haben uns intensiv mit ebendiesen Dingen auseinandergesetzt. Wir haben also nicht gesagt, es gibt einen historischen Vergleich, es macht keinen Sinn; sondern wir haben uns die Daten, die Sie vorgelegt haben, ganz intensiv angeschaut.

Ich würde gerne einmal ganz kurz auf den Punkt Lebensqualität eingehen; dann aber insbesondere auf die nachgereichten Daten und das, was Sie zu der texanischen Studie nachgefragt haben, kommen. Zur Lebensqualität: Sie haben hier eine Vorher-/Nachher-Beobachtung, in der natürlich auch Studieneffekte nicht auszuschließen sind; ich will das einmal so ganz allgemein beschreiben. Sie haben in Ihrem Dossier argumentiert, dass es unter Nivolumab in Ihren Studien eine Verbesserung der Lebensqualität gibt, was sich insbesondere daran festmacht – das haben Sie gerade auch in Ihrem Eingangsstatement gesagt –, dass unter den verschiedenen Skalen der Lebensqualität – das sind ja verschiedene Domänen – und auch bei den Symptomen, in der Mehrheit der Lebensqualitätsdomä-

nen als auch der Symptome mehr Patienten eine Verbesserung als eine Verschlechterung erfahren haben. Das ist in Ihrem Dossier auch richtig gewesen; mit Ihrem neuen Datenschnitt ist es genau umgekehrt.

Sie haben in Ihrem ersten Datenschnitt eine Verbesserung bei der Lebensqualität bei fünf Skalen und eine Verschlechterung bei einer Skala gehabt, also mehr Zeit, mehrheitlich Verbesserung versus mehrheitlich Verschlechterung. Jetzt ist es genau umgekehrt. Sie haben nur noch bei einer Skala mehr Patienten, die eine Verbesserung haben, als dass sie sich verschlechtern. Sie haben hier einfach einen Vorher-/Nachher-Vergleich, wo die Patienten, ich sage mal, undulieren. Und es ist völlig unklar, wie Sie das insbesondere im Vergleich zu einer anderen Therapie interpretieren wollen.

Mein Statement ist hier nicht: Das ist der Nachweis dafür, dass Nivolumab die Lebensqualität verschlechtert. Das kann man daraus nicht ableiten. Ich möchte nur darauf aufmerksam machen, dass Sie, wenn Sie das Argument, das Sie im Dossier beschrieben haben, ernst nähmen, sich selbst einholen würden und eigentlich jetzt sagen müssten: Nivolumab verschlechtert die Lebensqualität, weil die Skalenmehrheit jetzt umgekehrt ist. Aber ich glaube, ein Vorher-/Nachher-Vergleich zur Lebensqualität ist eine sehr schwierige Sache.

Ich komme jetzt aber zu den nachgereichten Daten. Zum einen haben Sie einen neuen Datenschnitt nachgereicht oder ist in Ihren neuen Auswertungen ein neuer Datenschnitt eingegangen. Zum anderen haben Sie beschrieben, dass Sie zu der einarmigen Vergleichsstudie, die Sie für den historischen Vergleich herangezogen haben, die Autoren kontaktiert haben.

Zunächst zu dem nachgereichten Datenschnitt: Sie haben jetzt plötzlich – für uns ganz plötzlich und auch nicht nachvollziehbar – eine ganz andere Population gebildet, Sie haben nämlich diese zweite Kohorte der Studie 205 vollständig betrachtet, nämlich eine Reihenfolge der Therapie, die so nicht zugelassen ist. Das kann man auch dem EPAR entnehmen. Der EPAR, also der Bewertungsbericht der EMA, beschreibt ganz eindeutig eine Therapierihenfolge: Stammzelltherapie, dann Brentuximab Vedotin und danach eine Refraktärität. Das ist die Therapierihenfolge, die zugelassen ist. Sie haben jetzt die umgekehrte Therapierihenfolge mit hineingenommen. – Nur als Hinweis darauf: Das haben Sie im ersten Dossier nicht gemacht. Es gibt keinerlei Anzeichen dafür, auch in unserer Bewertung nicht, dass wir gesagt hätten, das wäre irgendwie falsch. Sie machen das jetzt aus heiterem Himmel. Das verstehe ich erst einmal nicht. Man sieht, dass diese Patienten, die Sie jetzt mit hineingenommen haben, sich auch schon bei Baseline deutlich unterscheiden und auch in der weiteren Therapiefolge. Diese Patienten bekommen nämlich in der weiteren Therapiefolge zu einem Drittel noch eine Stammzelltherapie, während das bei den anderen Patienten nur bei 10 Prozent der Fall war. Also Sie nehmen jetzt plötzlich Patienten herein, die sich ganz wesentlich von den vorherigen unterscheiden. Das ist für mich erst einmal nicht nachvollziehbar. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist die Nachfrage bei den Autoren der texanischen Studie. Dazu gibt es leider keinerlei Unterlagen in Ihrer Stellungnahme. Sie schreiben das nur, wir haben da nachgefragt, und machen dann eine Auswertung. Unklar bleibt: Was haben Sie nachgefragt? Unklar bleibt: Was ist genau geliefert worden? Ebenso unklar bleibt dadurch natürlich Folgendes: Wir haben mehrere Argumente benannt, die bei der Interpretation der Studie aus Texas problematisch sind, zum Beispiel zugelassene und nicht zugelassene Therapien, die Frage der Vergleichbarkeit der Studienpopulation. Diese Dinge adressieren Sie in Ihren nachgereichten Daten nicht. Uns bleibt völlig unklar, warum Sie diese Daten entweder nicht nachgefragt haben oder, wenn Sie sie nachgefragt haben, was ja sinnvoll gewesen wäre, wenn Sie sich schon auf unsere Dossierbewertung beziehen, warum Sie diese dann nicht in den Stellungnahmen, in Ihren Daten eingearbeitet haben. So bleibt es halt leider dabei, dass Sie eine neue Auswertung nachreichen, die einen großen Teil nicht zugelassener Patienten enthält, und die nachgereichten Informationen zur texanischen Studie letztendlich völlig nicht interpretierbar sind, weil unklar ist, was Sie gefragt haben und warum Sie bestimmte Dinge nicht nachgefragt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Kupas, bitte schön. Jetzt haben Sie was zu tun.

Frau Dr. Kupas (BMS): Da haben Sie wohl recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe an Ihrer Mimik gemerkt, dass Herr Kaiser, insbesondere am Anfang, da angepackt hat, wo es wehtut.

Frau Dr. Kupas (BMS): Vielleicht fangen wir mit der Lebensqualität an. Es ist gut, Herr Kaiser, dass Sie das gefragt haben. Ich hätte es eh aktiv angesprochen. Uns ist da in der Stellungnahme ein Fehler unterlaufen. Wir haben leider die zensierten Patienten in dieser Spalte und nicht die Patienten mit Ereignis. Deshalb sind es auf einmal so viel mehr mit einer Verschlechterung, obwohl es eigentlich konsistent zum Dossier sein müsste. Wir haben die Tabelle korrigiert und können sie Ihnen gerne nach der Anhörung nachreichen. Da ist einfach ein Fehler passiert; sollte nicht, ist aber leider so. Die Ergebnisse auch zum zweiten Datenschnitt sind total konsistent zum Dossier, das heißt, wir haben mehr Patienten mit einer Verbesserung als mit einer Verschlechterung über die Zeit. – Das ist zur Lebensqualität.

Dann Ihre Frage zur Therapiereihenfolge und warum wir die Patienten wie gepoolt haben: Wir hatten im Dossier als ersten Ansatz gewählt, dass wir einen möglichst homogenen Pool für unser Nivolumab haben wollten, also zuerst Stammzelltransplantation und dann Brentuximab, und dementsprechend haben wir auch die Patienten gepoolt und gegenüber Cheah verglichen und haben ein Hazard Ratio von 0,25 erhalten. Sie haben dann in Ihrem Bericht die Cheah-Population kritisiert und die Unmöglichkeit einer Zuordnung, ob erst Stammzelltransplantation, dann Brentuximab, und dann haben wir mit dem Autor Kontakt aufgenommen – dazu sage ich auch gleich gerne noch etwas – und haben dann noch zwei Pools gebildet; denn unsere Zulassung umfasst beide Richtungen. Es ist eine Und-Verknüpfung und keine feste Reihenfolge. Dann haben wir gesagt: Okay, Cheah ist relativ inhomogen, was das angeht, also machen wir den kompletten Nivolumab-Pool gegen Cheah komplett, haben diese 79 Patienten mit dokumentierter Nachfolgetherapie vom Autor erhalten und haben dann zusätzlich eine Analyse gemacht, wo wir den homogenen Pool gemacht haben, erst RCT, dann Brentuximab gegen Cheah, erst RCT, dann Brentuximab; die Ergebnisse sind total konsistent: Wir haben bei der ersten Analyse 0,27 das Hazard Ratio, bei der anderen 0,31. Also da gibt es keine großen Unterschiede. Das war der Grund, warum wir diese verschiedenen Patientenpools eingereicht haben.

Zur Nachfrage beim Autor: Der Autor war generell nicht sehr antwortfreudig, muss ich jetzt einmal leider sagen – ich habe die Kommunikation nicht selber gemacht, aber ich habe das natürlich in Erfahrung gebracht –, und damit war unser Fokus erst einmal auf den Fragen zum OS, weil das der wichtigste Endpunkt für diesen historischen Vergleich war. Da gab es eine kurze Telefonkonferenz, an der ich aber leider nicht beteiligt war. Danach hat der Autor eine E-Mail geschrieben und auf unsere Nachfrage hin diese zwei Kaplan-Meier-Kurven für die 79 Patienten und 66 Patienten nachgeliefert. Wir haben dann noch einmal nachgefragt, ob wir auch Safety-Daten für den historischen Vergleich bekommen könnten. Da gab es leider nie eine Antwort. Es ist aber in diesen retrospektiven Analysen auch sehr schwierig, weil die Safety anders erhoben wird als in der klinischen Studie. Das wäre wahrscheinlich sowieso relativ verzerrt gewesen. Aber da haben wir leider nie eine Antwort gekriegt. Dadurch, dass der Autor einfach so wenig geantwortet hat, konnten die anderen Fragen leider nicht mehr adressiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kaiser. – Nur für die weitere Rednerliste: Dann habe ich die Frau Bickel, Frau Müller, Herrn Kuhn. – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht erst einmal nur zu dem letzten Punkt mit der Nachfrage bei den Autoren. Der Punkt, den ich primär adressiert habe, war, dass erst einmal in Ihrer Stellungnahme völlig unklar bleibt, was und wie Sie nachgefragt haben. Jetzt haben Sie beschrieben, dass Sie eine Telefonkonferenz gemacht haben. Offensichtlich haben Sie die anderen Punkte, die wir ebenfalls adressiert haben, in der Telefonkonferenz nicht adressiert; Safety-Daten waren ein ganz anderer Punkt.

Innerhalb dieser Population der 79 und 66 Patienten, die Sie beschrieben haben, ist weiterhin die Frage, inwieweit diese Population tatsächlich auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Aber ich nehme das erst einmal so zur Kenntnis. Diese Informationen haben Sie auch nicht schriftlich nachgefragt, und sie liegen demnach für diese Gruppe nicht vor.

Frau Dr. Kupas (BMS): Wie gesagt, der Autor war wirklich nicht sehr antwortfreudig. Diese Telefonkonferenz war wohl auch sehr, sehr kurz. Daher haben wir unseren Fokus einfach auf das Wichtigste legen müssen; das war erst einmal das OS. Dann haben wir noch einmal wegen der Safety nachgefragt, weil das für uns relevant war. Da haben wir nie mehr eine Antwort gekriegt. Und dann haben wir den Rest hintenanstellen müssen, weil wir einfach priorisieren mussten, weil dieser Autor nicht geantwortet hat.

Herr Dr. Kaiser: Wenn ich vielleicht noch eine kurze Nachfrage dazu stellen kann. – Das ist mir nur gerade entfallen, ich komme gleich noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir nehmen zur Kenntnis: Schriftlich haben Sie von dem Autor nur eine Mail mit diesen beiden Kaplan-Meier-Kurven bekommen. Damit wir das erst einmal sauber abgearbeitet haben. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Herr Professor Wörmann, Sie haben eben ausgeführt, dass es bislang keine Standardtherapie gab in dieser Therapielinie nach dem x-ten Rezidiv. Wie sehen Sie denn jetzt den Stellenwert von Nivolumab, nachdem das für diese Therapielinie zugelassen wurde?

Dann habe ich noch eine weitere Frage, weil Sie das eben angesprochen haben und Sie es auch in der Stellungnahme adressiert hatten, und zwar die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ich habe Sie eben und auch Ihre Stellungnahme so verstanden, dass eine autologe Stammzelltransplantation in dieser Therapielinie eigentlich nicht mehr gemacht wird. Aber bei der allogenen Stammzelltransplantation kommt es ja darauf an, dass man einen Spender hat. Wie schätzen Sie das ein? Ist es eigentlich gerechtfertigt, dass man wirklich diese zwei Subgruppen bildet, oder müsste man die zusammenfassen? Wenn Sie uns da noch eine Antwort geben könnten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Können wir mit der zweiten Frage anfangen, weil es die große Frage ist? Dann würde ich das Herrn Borchmann geben, weil er genau diese Daten hat, und ich würde hinterher zum Standard etwas sagen.

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

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Bei der autologen Transplantation kann es sich wirklich in der Zeit allenfalls um sehr wenige Einzelfälle handeln. Die Patienten müssen nach der ersten autologen Transplantation eine sehr lange rezidivfreie Zeit gehabt haben, dass man es überhaupt macht, und müssen noch einmal Stammzellen bekommen. Das ist beides nicht selbstverständlich. Das trifft in diesem Kollektiv vielleicht auf etwa 10 Prozent der Patienten zu, und selbst bei denen sucht man eigentlich nach anderen Wegen. Es sind wirklich ausgewählte

Einzelfälle. Ob man die poolt oder nicht, ist letztendlich egal, weil es so wenig sind, dass es eigentlich gar keinen Sinn macht.

Was die allogene Transplantation betrifft, gibt es, glaube ich, aus meiner Sicht in gewisser Hinsicht eine nicht ganz korrekte Vorstellung von der Versorgungsrealität. Man kann nicht sagen, dass die allogene Stammzelltransplantation eine Therapiealternative darstellt; denn die allogene Transplantation ist eine Konsolidierung einer zuvor erreichten Remission. Wenn ich einen Patienten habe, der ein Rezidiv hat, dann kann ich gar keine allogene Transplantation machen; das geht gar nicht. Vielmehr muss ich immer erst eine andere Therapie machen – das wäre dann die Vergleichssituation – und dann hoffentlich einen Erfolg haben und dann konsolidieren. Ich sage das so, weil allein dadurch schon nur sehr wenige Patienten zu der allogenen Transplantation kommen, weil mit den Mitteln, die wir heutzutage haben, kaum Patienten in eine Remission kommen, die so gut ist, dass man die dann transplantieren kann. Das ist ja schon der erste und wichtigste Flaschenhals sozusagen. Es ist also gar kein direkter Vergleich zu der Situation. Im Gegenteil, es ist jetzt so, nur, dass Sie sich das vorstellen können, wenn die Patienten jetzt Nivolumab bekommen haben und eine Remission erreichen, dann wird diskutiert, ob man sie allogene transplantieren muss oder nicht, weil wir von Nivolumab noch keine Langzeitdaten haben und nicht wissen, ob sie wirklich geheilt sind.

Das ist mehr die Situation zu dem Vergleich. Die Selektion von Patienten zur allogenen Transplantation ist sehr, sehr hoch. Es werden nur Patienten allogene transplantiert, die dann auf eine Dritt-, Viertlinie noch einmal angesprochen haben, die jung sind und die in einem guten Allgemeinzustand sind. Also „jung“ heißt wirklich jung, unter 30. Wenn irgendetwas von diesen Faktoren nicht vorliegt, dann sind die Ergebnisse so schlecht, dass man sich sehr schwertut mit der Transplantation. Es ist eine hochselektionierte Maßnahme zur Konsolidierung einer vorher erreichten Remission.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Frau Bickel dazu. Herr Kaiser hatte konkret dazu auch noch eine Nachfrage, bevor wir an Herrn Wörmann geben.

Frau Bickel: Eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Halten Sie denn die Subgruppen, die der Unterausschuss gebildet hat, für sachgerecht, oder müsste man die zusammenfassen? Das ist die zweite Frage, die ich bezüglich der zVT noch hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Wörmann, und dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Subgruppen orientierten sich an der Vortherapie. Ist es das, was Sie meinen? – Ja.

Frau Bickel: Es ist ja unterschieden in Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen, und Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Also wenn ich das offen vermute und wenn ich es richtig interpretiere: Da haben Sie bewusst, glaube ich, „allo-“ und „auto“- zusammengefasst, oder? – Ich glaube, so war es gedacht, oder?

Da es die Option ist, wie Herr Borchmann es beschrieben hat, kann man das als Option für die jungen Patienten, die geeignet sind, so nehmen. Grundsätzlich für uns breiter und der Realität entsprechender wäre wirklich die Therapie nach Entscheidung des Arztes, also sehr patientenindividualisiert. Es führt dann zu einem noch heterogeneren Patientenkollektiv, aber da wir die Gruppe der zum Beispiel allogene transplantierten so schwierig definieren können, abhängig vom Spender, abhängig von der Bereitschaft des Patienten – Herr Borchmann hatte die Zahlen genannt –, 15 Prozent Mortalität ist eine hohe Angstbesetzung, je nachdem, was wir alternativ anbieten können, das macht ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. Wir würden es klinisch zusammenfassen. Ist das die Antwort auf Ihre Frage? – Das war die Frage der Therapieempfehlung.

Unsere Reihenfolge wird weiterhin sein, Patienten im ersten Rezidiv autologe Transplantation, wenn möglich. Die nächste Möglichkeit ist Brentuximab Vedotin, die darauf folgende Möglichkeit wird jetzt sein, als Standardempfehlung Nivolumab zu machen; wir diskutieren das intensiv. Deswegen sind wir an der Studie interessiert, ob auf die Dauer Brentuximab Vedotin oder Nivolumab an dieser Position sein sollte, weil Brentuximab Vedotin effektiv ist. Wir hatten aber auch hier diskutiert, dass die Neuropathie durchaus auch eine langfristig limitierende Nebenwirkung sein kann. Insofern gibt es Gründe, sogar bei Gleichwertigkeit zu diskutieren, ob man nicht ein weniger toxisches Präparat haben könnte. Nivolumab scheint das bisher auch beim Hodgkin Lymphom zu sein. Aber trotzdem ist es dafür nicht zugelassen. Die Reihenfolge ist im Moment klar für die nächsten Jahre: Brentuximab Vedotin, danach Nivolumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Genau zu diesem Thema: Das ist eine Frage, die auch in den Stellungnahmen aufgekommen ist und die Sie von der Firma BMS aufgemacht haben. Ich kann die Argumentation an dieser Stelle verstehen und nachvollziehen, auch was diese Abgrenzung der beiden Gruppen angeht. Ihre Vorgehensweise ist noch nicht konsistent und deswegen löst das für mich das Problem nicht. – Was ist das Problem? Wir haben hier zwei unterschiedliche Gruppen definiert. Die eine Gruppe ist definiert als „kommt für Stammzelltherapie infrage“ – jetzt unabhängig davon, welche Art von Stammzelltherapie, so ist sie erst einmal definiert – und die andere „kommt nicht infrage“. Die Argumentation ist jetzt – das kann ich, wie gesagt, nachvollziehen –, dass in einer Situation, in der man gerade nach einer Brentuximab-Vedotin-Therapie in der Refraktärität ist oder sich nicht in einer Remission befindet, man da im unmittelbaren Anschluss keine Stammzelltherapie durchführt, und deswegen dies in diesem Augenblick eigentlich keine Therapieoption darstellt. Das würde aber bedeuten, dass es diese erste Gruppe überhaupt nicht gibt.

Eine andere Interpretation dieser Gruppe kann sein, nachdem man eben die Patienten in eine Remission gebracht hat mit einer anderen Folgetherapie nach Brentuximab Vedotin, dass dann eine Stammzelltherapie unter allen Bedingungen, die Herr Borchmann beschrieben hat, eine Option darstellt, sicherlich nicht den Standard für alle Patienten, aber eine Therapieoption darstellt. Das ist ja sowohl in Ihrer Studie, in der Nivolumab-Studie, gewesen – auch da gab es ja Stammzelltherapien in der weiteren Folge, wenn auch in geringem Ausmaß –, aber auch in dieser Studie, die Sie aus Texas eben beschrieben haben. Da haben von denjenigen, bei denen man über die Folgetherapie Bescheid weiß, ein Drittel der Patienten noch eine Stammzelltherapie bekommen, wobei etwa wiederum zwei Drittel dieser Patienten eine allogene Stammzelltherapie bekommen haben und ein Drittel dieser Patienten eine autologe Stammzelltherapie bekommen hat. Das heißt, das stellt also eine Therapieoption dar, nicht unmittelbar im Anschluss an Brentuximab Vedotin, aber nach einer Zwischentherapie. Die Frage, glaube ich, die man beantworten muss, ist, ob diese erste Gruppe so gemeint ist, dass es eine Zwischentherapie gibt, oder ob die Gruppe nicht so gemeint ist, ob diese Gruppe dann eher in die zweite Gruppe integriert werden sollte, wobei man darauf hinweisen müsste, dass, wenn dann eine Stammzelltherapie nach einer Zwischentherapie infrage kommt, diese auch durchgeführt werden sollte, so denn die anderen Bedingungen an dieser Stelle stimmen. Das hat nämlich auch ganz viel damit zu tun, ob diese texanische Studie dann als Ganzes, oder nur als Teil für die zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet ist oder nicht. Das ist, glaube ich, eine wichtige Frage, wie man dieses „für Stammzelltherapie geeignet“ versteht, als unmittelbar zum Zeitpunkt nach Brentuximab Vedotin oder im weiteren Verlauf der Behandlung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten es so verstanden, dass es die breite Option ist, weil sie für uns so breit gesehen wird, und dann gehört zu einer allogenen Transplantation immer auch eine

Induktion vorher noch einmal, um überhaupt die Bereitschaft, die Bedingungen zu schaffen, das zu tun. Das heißt, es sind tendenziell eher die Patienten, die schon eine relativ lange Remission hatten, wo man sich noch einmal eine Chemo vorstellen kann, um überhaupt eine Remission hinzukriegen.

Das Schwierige, was ich jetzt leider beantworten muss, ist Folgendes: Die Studie von Cheah, Herr Kaiser, ist im Grunde das, was wir eben diskutiert haben, nämlich therapieindividuell nach Meinung des Arztes oder nach Meinung des Zentrums. Das, was schwierig für uns ist – wir haben es, glaube ich, auch vorsichtig formuliert in der Stellungnahme –, ist: Wir glauben nicht, dass die im MD Anderson in Texas durchgeführte Therapie den Weltstandard darstellt. Wir haben dort eine Gruppe von Patienten, die alleine in dieser relativ kleinen Gruppe sieben Jahre jünger sind, als die in der jetzigen Nivolumab-Studie; die sind nur 31 Jahre. Wer nach Houston, Texas fährt, kann sich das finanziell leisten und macht den großen Aufwand, das zu tun. Ganz, ganz ungewöhnlich ist, dass relativ hohe Zahlen von zusätzlich experimentellen Therapien dort aufgeführt sind, die für uns ganz schwierig zu quantifizieren sind. Wir können das schwer miteinander vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Kaiser. Sie auch dazu, Frau Bickel? – Dann muss der Herr Kuhn noch einen Moment warten. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Herr Wörmann, ich kann das nachvollziehen. Wir hatten das auch so interpretiert. Erst einmal diese erste Gruppe A, auch die Firma BMS hatte das so interpretiert in ihrem Modul 3 zur Bestimmung der Patientenzahlen; denn da haben Sie bestimmte Zahlen abgeleitet zu Folgestammzelltherapien, und da haben Sie ja nicht gesagt, diese Stammzelltherapie, die Folgestammzelltherapie, muss unmittelbar im Anschluss an Brentuximab Vedotin gegeben worden sein, sondern überhaupt. Das meinte ich mit einer etwas inkonsistenten Argumentation. Bei den Kosten bzw. den Patientenzahlen argumentieren Sie so, wie es Herr Wörmann beschrieben hat, und wie wir die Festlegung des G-BA auch interpretiert haben. Jetzt beschreiben Sie das aber als eher anders, nämlich dass man zum Zeitpunkt Brentuximab Vedotin gar keine Stammzelltherapie geben kann. Das beschreiben Sie nämlich in dem Zusammenhang, dass Sie sagen, unser Argument, etwa ein Drittel der Patienten in der texanischen Studie hat noch eine Stammzelltherapie bekommen und die müssten eigentlich dieser ersten Gruppe zugeschlagen werden, wäre hinfällig, da ja zu diesem Zeitpunkt Brentuximab-Vedotin-Versagen zu entscheiden wäre. Also, da sind Sie einfach nicht konsistent.

Sie sind da nicht alleine, Herr Wörmann, mit der Frage der Eignung dieser texanischen Studie. Es sind ein paar sehr starke Auffälligkeiten. Auch die Firma MSD hat darauf hingewiesen. Sie sagt, diese Studie wäre im Grunde genommen – jetzt nicht auf die Welt bezogen, aber auf Deutschland bezogen – nicht geeignet.

Jetzt fällt mir auch wieder meine Frage ein; sie ist mir eben wieder wegen dieser experimentellen Untersuchungen eingefallen, die zum großen Teil in der Studie sind. Dieses texanische Studienzentrum war auch ein Zentrum in Ihren Nivolumab-Studien. Sind die Patienten, die hier als mit Investigational Drug bezeichnet sind, teilweise Nivolumab-Patienten aus Ihren Nivolumab-Studien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Entschuldigung, die Frage ging nicht an mich. Vielleicht sollte man die erst einmal beantworten, dann würde ich gerne etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer will für BMS? Frau Dr. Schreiner.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Ja, die Frage können wir so weit nicht beantworten, weil uns die Daten nicht vorliegen, ob einzelne Patienten aus dieser Subpopulation aus den Studien sind.

Herr Dr. Kaiser: Darf ich das noch ergänzen? Sie vergleichen also dann potenziell Nivolumab mit Nivolumab in Ihrem historischen Vergleich in einzelnen Fällen. Noch einmal: In der texanischen Studie ist ein großer Anteil Investigational Drugs. Dieses Zentrum – das kann man nachvollziehen aus dem Studienbericht – ist ein Zentrum in Ihren Nivolumab-Studien, und potenziell sind diese Patienten in der Analyse, die dort veröffentlicht worden sind, auch Nivolumab-Patienten; denn diese Investigational Drugs sind nicht näher spezifiziert. Das mag auch Pembrolizumab sein, weil es da auch eine aktuelle Untersuchung bzw. eine ... (akustisch unverständlich) Opinion gibt, aber das weiß man nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas, klären Sie uns auf? Oder machen Sie das jetzt, Herr Borchmann?

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich glaube, das aufklären, kann ich nicht. Es ist ja insgesamt die Situation – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir drängen aber auf Aufklärung.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Es ist eine Situation, wie ganz richtig beschrieben wird, wo die Datenanlage, die es gibt, richtig feste Schlüsse gar nicht zulässt; das ist definitiv der Fall. Was wir gemacht haben, ist, wir haben in eine eigene Datenbank geguckt – die Daten sind auch in der Stellungnahme noch einmal aufgeschrieben –, die insofern prospektiv ist, als wir alle Patienten betrachtet haben, die in unserer Datenbank von den Erstlinientherapie-Studien sind, „Rezidivstudien“, wie die gelaufen sind. Da kann ich Ihre Frage beantworten, weil das Patienten sind, die kein Nivolumab bekommen haben und auch keinen anderen PD1-Antikörper, und bei denen – wir haben dann den Einjahreswert genommen – nach einem Jahr das Gesamtüberleben schon klar schlechter ist als in der Nivolumab-Zulassungsstudie, was so aus unserer Sicht der beste Vergleich ist, weil es immerhin eine konsistente Kohorte ist; denn die sind alle gleich vorbehandelt und am ehesten vergleichbar. Auch dieser Vergleich ist keine prospektive und randomisierte Studie, aber er gibt doch deutlichen Anhalt dafür, was man als Arzt erlebt. Also das ist schon deutlich anders, als das, was wir vorher hatten, wirklich deutlich anders.

Ich möchte vielleicht noch auf den Weg geben, das zu bedenken, auch wenn es mit der Sachfrage überhaupt nichts zu tun hat. Wir haben für viele Patienten die allogene Transplantation geplant und sie dann mit Nivolumab behandelt. Dann ist der Spender verfügbar und eigentlich kann man das machen; man macht das Angebot. Seitdem wir das machen – das ist schon über anderthalb Jahre so –, haben wir keinen einzigen Patienten zur allogenen Transplantation gebracht. Der Grund dafür ist, dass die Patienten das gar nicht mehr wollen, also nicht, weil wir das nicht wollen, sondern das ist eine Situation, in der man es nicht weiß. Wir sagen nicht, man muss das jetzt machen, sondern es ist eine Option, genauso wie das andere alles nach Maßgabe, es sind alles Optionen. Wenn man das in dieser Situation dann mit dem Patienten bespricht, dann ist es nach unserer Erfahrung sehr häufig so, also nach unserer Erfahrung immer, dass die Patienten sagen: Na ja, das mit der allogenen Transplantation stellen wir jetzt einmal hintenan.

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich versuche, vielleicht noch etwas Licht ins Dunkel zu bringen. Zum einen ist der Vergleich, den wir gemacht haben, dieses OS, ist das OS für die Therapie direkt nach Brentuximab, das heißt, nicht noch nach einer vorangegangenen Chemotherapie, um die Patienten ansprechend zu kriegen, dann eine Stammzelltransplantation, sondern direkt nach Brentuximab, so wie unsere Studie auch direkt nach Brentuximab ist. Das heißt, diesen Vergleich kann man schon machen. Man kann da sagen, gegen Investigator's Choice haben wir ein sehr, sehr gutes Hazard Ratio. Es sind 28 Patienten mit Investigational Agents dabei – das ist richtig –, die sind auch nicht weiter aufgedrösel. Wenn man jetzt annehmen würde, Nivolumab ist dabei, würde man annehmen, man hätte ei-

nen Hazard Ratio von 1. Wir kriegen ein Hazard Ratio von 0,25 heraus. Das heißt, gegenüber den anderen müssten wir dann sogar noch besser sein. Es ist also eigentlich sogar zu unseren Ungunsten verzerrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat eine gewisse Schlüssigkeit. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Natürlich hat das erst einmal Schlüssigkeit, wenn es genau die gleichen Patienten sind. Die Frage ist: Es könnten natürlich ausgerechnet die Patienten sein, die bei Nivolumab früh verstorben sind; das weiß man nicht. Das ist aber eine sehr große Unwahrscheinlichkeit; das kann ich schon zugeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir geben hier gar nichts zu. Das wird auch nicht im Protokoll festgehalten.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich schon so angeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. So weit sind wir hier ja noch nicht, dass wir hier etwas zugeben. – Jetzt habe ich die Frau Müller und dann Herrn Kuhn. Frau Müller, bitte. Ach so, Frau Bickel noch; weil wir Sie gerade gestrichen hatten. Aber Frau Bickel will das.

Frau Bickel: Mich treibt jetzt trotzdem die Frage mit der zVT um. Das ist eine Nachfrage. Vorhin hatte ich den Hersteller so verstanden, dass er gesagt hat, die Patienten kämen nach der Therapie mit Nivolumab auch für eine allogene Stammzelltransplantation infrage. Deswegen meine Frage: Würden Sie das denn als eine Induktionstherapie bezeichnen, Nivolumab? Oder ist es jetzt komplett etwas anderes?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, jetzt müssen Sie das gedrechselte Wort beherrschen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die große Diskussion, die wir zurzeit mit Nivolumab, aber nicht nur unter dieser Indikation haben, ist, dass wir das nicht außerhalb von Studien machen würden und auf keinen Fall als Standard definieren, weil wir nicht sicher sind, ob die GvHD durch Nivolumab dadurch verstärkt werden könnte, dass wir die Immunbremse etwas lösen. Es gibt ein paar Beispiele von anderen Erkrankungen, wo Patienten schwerere GvHD nach allogener Transplantation hatten. Deswegen ist das kein glattes Eis, sondern das ist ausgesprochen experimentell. Im Moment wird jeder Patient einzeln dokumentiert. Das ist auf keinen Fall Standard. Wir sind da sehr vorsichtig. Kann sein, dass es so herauskommt, kann aber auch sein, dass es keine kluge Idee ist auf die Dauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Herr Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich möchte gerade da anknüpfen, Nebenwirkungsprofil. Sie sprachen eben die Graft versus Host Disease an, was möglicherweise durch diesen immuntherapeutischen Ansatz bei einer folgenden Transplantation verstärkt auftreten könnte. Zum Nebenwirkungsprofil: Ich habe dazu vom pharmazeutischen Unternehmer gehört, das sei im Wesentlichen aus anderen Indikationen bekannt. Das, was die DGHO eben genannt hat, relativiert das schon wieder etwas, weil jede Indikation ein bisschen anders ist, da könnten andere Sachen noch eine Rolle spielen. Darüber wissen wir im Moment nicht so viel.

Meine Frage geht hier zum einen an die medizinischen Experten: Sehen Sie eine Übertragbarkeit? Es sind ja relativ junge Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom aus den anderen bisher zugelassenen Indikationen, also eine Vergleichbarkeit Melanom, Non-Small Cell Lung Cancer, Nierenzellkarzinom.

Und die zweite Frage wäre eigentlich ebenfalls an die klinischen Experten, aber auch an den Unternehmer: Es handelt sich ja hier wie bei Pembrolizumab auch um einen Checkpoint-Inhibitor. Da gibt es in letzter Zeit vermehrt Berichte über eine sogenannte frühe Hyperprogression, also Patienten, die nicht ansprechen und ganz frühen Progress zeigen, der deutlich schneller und rascher ist als das, was man ohne Behandlung erwarten würde. Ist da irgendetwas bekannt in dieser Indikation? Zumal diese Hyperprogression eher ältere Patienten trifft, hier sind es jüngere. Vielleicht könnten Sie dazu auch noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Die erste Frage war die nach der Vergleichbarkeit der bekannten Daten von anderen Entitäten auf das Hodgkin-Lymphom. Da würde ich aus meiner ärztlichen Erfahrung sagen – weil wir auch bei der Lunge von vornherein involviert waren, habe ich schon ein bisschen längere Zeit Erfahrung mit dem Medikament –, dass das im Grunde der Fall ist. Das Nebenwirkungsprofil ist vom Prinzip her ähnlich: Transaminitis, Pneumonitis, also Autoimmuneffekte sind im Prinzip ähnlich; das ist vergleichbar. Was uns wundert, ist Folgendes: Das kann ich jetzt nur in aller Vorsicht sagen; wir haben zwar viele Patienten in Köln behandelt, aber dafür sind es dann doch zu wenig. Mir scheint es so, als ob das Nebenwirkungsprofil beim Hodgkin-Lymphom insgesamt günstiger ist als bei den anderen Tumoren. Das kann an der Altersstruktur liegen, das wäre eine Möglichkeit. Das kann aber beim Hodgkin-Lymphom auch daran liegen, dass es das Immunsystem insgesamt extrem supprimiert; das ist ja die Natur der Erkrankung, so funktioniert die Krankheit. Ich habe immer den Eindruck – andere Ärzte haben ihn auch –: Mit dem Medikament setzt man das so auf ein normales Level zurück – das ist alles sehr unwissenschaftlich; ich beschreibe nur, was wir sehen –, anders als bei einem Patienten, der „nur“ einen Krebs, aber ansonsten ein intaktes Immunsystem hat, wo das doch ausgeprägter zu sein scheint. Also wir haben wirklich viele Patienten, wo das erstaunlich gut läuft mit der Einschränkung, dass wir mehr Erfahrung brauchen, um so etwas wirklich fest sagen zu können. Aber der Eindruck ist eher, dass es weniger ist. Also kurze Antwort: Im Grunde ja, aber erstaunlich wenig prononciert bei uns; so würde ich das sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, wir haben ja auch noch den Hyperprogress.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich etwas dazu sagen dürfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben es bisher beim Hodgkin nicht beobachtet. Die Zahlen von 9 Prozent Hyperprogression aus Frankreich von Gustave Roussy erscheinen uns sehr, sehr hoch. Das können wir bisher insgesamt, auch charitémäßig, nicht nachvollziehen. Wir haben einen Doktoranden dransitzen, der einmal reinguckt bei den Melanomen und Lungenkarzinomen; da sind auch Fälle mit Kopf-Hals-Tumoren beschrieben worden. Da wissen wir nicht, ob es vielleicht die sind mit einer Virusinfektion, die HPV-Patienten. Das wäre zum Beispiel ein Progressionsfaktor. Das ist aber bisher nicht ausgewertet. Hodgkin haben wir bisher nicht beobachtet. Es ist bei denen, von denen wir in Deutschland wissen, nicht aufgetreten, mit aller Vorsicht.

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

Frau Dr. Schreiner (BMS): Ich wollte auf beide Punkte nur kurze ergänzende Worte sagen. Zum Sicherheitsprofil: Wir haben auch in unseren Studien gesehen, dass wirklich nur 9,7 Prozent der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, um auch noch einmal diese Kombination zu der stabilen verbesserten Lebensqualität, die das Sicherheitsprofil zum Hodgkin-Lymphom hat, deutlich zu beschreiben.

Zum Thema Hyperprogression: Wie Herr Wörmann schon gesagt hat, ist es uns bisher zum Hodgkin-Lymphom nicht bekannt gewesen. Zwei Punkte, die vielleicht hier auch eine Rolle spielen, sind zum einen, was Sie, Frau Müller, schon gesagt haben, dass Korrelationen erst mit dem Alter gezeigt wurden und wir hier wirklich von sehr jungen Patienten reden; und zum Zweiten vielleicht die Tumorbiologie beim Hodgkin-Lymphom eine Rolle spielt, weil wir wirklich nur sehr wenige Tumorzellen im Hodgkin-Lymphom haben und eine sehr große Anzahl an Entzündungszellen. Das vielleicht noch ergänzend zu den beiden Themen.

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

Herr Kuhn: Wir hätten noch eine Frage. Es geistern jetzt verschiedene Zahlen herum, was den Anteil der Patienten angeht, die für eine Stammzelltransplantation noch infrage kommen. Sie, Herr Borchmann, sprachen von 10 Prozent ungefähr. Bristol-Myers Squibb hat in der Stellungnahme 20 Prozent gesagt. Bei MSD in der Stellungnahme habe ich 75 Prozent gelesen. Können Sie diese Zahlen irgendwie aufklären, damit wir da ungefähr wissen, von wie vielen Patienten wir ausgehen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ja, ich möchte zunächst zu den 10 Prozent, weil Sie das zitiert haben, sagen, dass das die Patientengruppe ist, die theoretisch für eine zweite autologe Transplantation infrage kommt. Wenn man über die – was wir hier jetzt tun – Transplantation im Allgemeinen als Option redet, dann ist die Gruppe größer. Die hängt natürlich wesentlich davon ab, wie viele Patienten im dritten Rezidiv ansprechen, also auch einer allogenen Transplantation zugeführt werden können und dann in einem guten Allgemeinzustand sind und jung genug sind und, und, und.

Ich kann das nur schätzen. Ich halte eine Schätzung – vielleicht sagen Sie auch etwas dazu – von einem knappen Drittel der Patienten für realistisch.

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Oberste Grenze!)

– Ja, das ist oberste Grenze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, Herr Wörmann ergänzt – ich sage das für das Protokoll –, dass knapp ein Drittel aus seiner Sicht die Maximalgröße wäre, die oberste Grenze. – Okay?

Boah, jetzt haben wir jede Menge Wortmeldungen. Dann nehmen wir zuerst Frau Plesnila-Frank und dann Herrn Kaskel.

Frau Plesnila-Frank (BMS): Ich kann natürlich nur für unsere Ableitung sprechen, die wir auch in Modul 3 hergeleitet haben. Die liegt in der Größenordnung in dem, was gerade auch erwähnt worden ist: die 92 Patienten, also ein bisschen unter 100 Patienten als Gesamtpopulation sind ja genannt. Wir haben abgeleitet, dass 40 davon noch für eine Transplantation infrage kommen und 52 – also jeweils die obere Grenze; wir haben auch noch eine Range angegeben – nicht mehr für eine Transplantation infrage kämen. – So viel zu unseren Daten, die man auch aus dem Modul 3 heraus nachvollziehen sollte.

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

Herr Dr. Kaskel (MSD): Ich wollte nur, weil der Name MSD gefallen ist, zu Herrn Kuhn ergänzen, dass wir uns über das Alter deswegen genähert haben, weil wir uns über die Fitness nicht nähern konnten; wir hätten lieber die Fitness als Diskriminator genommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn? – Die Patientenvertretung, bitte. Frau Dr. Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Das ist eine Frage an Herrn Borchmann und Herrn Wörmann. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme eine Gruppe von 307 Patienten beschrieben, zwischen 2005 und 2016, von denen kein einziger eine zweite Autologe bekommen hat. Wissen Sie denn was darüber, wie viele von diesen 307 allogenen Stammzellentransplantiert worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann, geben Sie alles.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Nein, das weiß ich nicht, weil die Frage, auf die hin wir uns das angeguckt haben, eine andere ist, und zwar haben wir uns dieses Kollektiv aus datentechnischen Gründen herausgesucht und schauen uns in diesem Kollektiv den Erfolg der Induktionstherapie vor der autologen Transplantation an. Es war nicht die Frage, ob die dann allogene transplantiert werden oder nicht. Das könnte ich aber liefern; die Daten sind da. Aber das kann ich jetzt nicht beantworten.

Frau Dr. Holtkamp: Das wäre natürlich interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Würden Sie uns die noch informell hereingeben, bitte?

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Noch einmal Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte auch auf die allogene Stammzelltransplantation eingehen. Sie sind da ja insgesamt sehr zurückhaltend; das ist deutlich geworden. Der Unterschied ist aber, dass es hier ein kuratives Potenzial gibt. Sie hatten die hohe Morbidität und Mortalität beschrieben. Das ist leider so. Das ist natürlich auch aus Patientensicht nicht so schön. Aber wenn 60 Prozent ein Rezidiv haben, heißt das mit anderen Worten ja auch, 40 Prozent sind geheilt in einer sehr späten Therapielinie. Das ist immer auch für Patienten eine schwierige Abwägung zwischen kurativem Potenzial oder eben dieser hohen Morbidität und Mortalität. Würden Sie denn ein ähnliches Potenzial auch für Nivolumab sehen?

Sie haben im Prinzip ja schon gesagt, eine Bridge to Transplant, wie man es bei anderen Indikationen hat, würden Sie ja hier eher nicht sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich beantworte die Frage gerne, aber ich werde sie Ihnen nicht zu Ihrer Zufriedenheit beantworten können, weil es wirklich so ist, dass wir in dieser Situation in einem Nichtwissen arbeiten. Es ist so: Die Rechnung ist schon einmal nicht korrekt. Also wenn 60 Prozent rezidivieren, dann sind es nicht 40 Prozent, die nicht rezidivieren; sondern davon müssen sie 15 bis 20 Prozent abziehen, die an der Transplantation sterben, sodass langfristig weniger übrig bleiben. Das ist schon einmal das erste Problem. Also die langfristigen Heilungsraten sind klein.

Dann kommt der systemische Fehler dazu, wenn man das immer beurteilen will, wie viel bringt die Allo jetzt. Ich weiß es wirklich nicht. Es sind vorzugsweise Patienten, die in die Allo gehen, die eine komplette Remission erreicht haben. Die haben schon keine Krankheit mehr; dann geht man in die Allo. Das ist eigentlich die notwendige Voraussetzung – manchmal ist die nicht voll erreicht –, die versucht man, zu erreichen. Das heißt, das sind Patienten, wenn man die nicht transplantiert oder irgendwie anders konsolidiert, würden sie vielleicht langfristig auch davon profitieren; das wissen wir nicht. Es gibt keine vergleichenden Daten. Deswegen kann man dieses kurative Potenzial, an das wir auch glauben – wir machen es ja auch manchmal –, nicht beziffern. Es ist auf jeden Fall nicht überwältigend groß. Das kann man, glaube ich, so sagen. Es ist dann eine Chance. Aber wie groß sie genau ist, das kann ich nicht sagen, wenn man das vergleicht zu Nivolumab.

Würde man jetzt sagen, man macht Nivolumab stattdessen mit derselben Aussicht auf eine Kuration, dann muss ich ganz ehrlich sagen: Das kann ich hier nicht sagen. Dafür haben wir das Medikament nicht lange genug. Es gibt Patienten, die auch nach Absetzen in der kompletten Remission bleiben; aber es sind auch nicht viele, die überhaupt eine komplette Remission erreichen. Ob das dann so sein wird, dass die vielleicht geheilt werden können oder nicht, und wie viele das sind, das ist reine Spekulation. Das kann man jetzt wirklich nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Frau Holtkamp, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Holtkamp: Mich wundert Ihre Skepsis auch so ein bisschen, weil es einen relativ positiven IQWiG-Bericht zum Thema Allo-Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom und dementsprechend auch einen positiven G-BA-Beschluss gibt. Wie erklären Sie sich das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erklären Sie uns einmal unsere Beschlüsse und die vom IQWiG. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ach, jetzt haben Sie es mir weggenommen. Das ist nicht unsere Aufgabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie bringen das aber sicher mit Charme. – Ja, es ist nicht Ihre Aufgabe, uns das zu erklären. Das ist aber schade.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir sind ja dankbar für das IQWiG und den G-BA und wie die Feststellung dazu ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Toll. Das unterstreichen wir fett im Protokoll.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Und dass diese Option für die Patienten wirklich da ist, gerade bei den jungen Leuten, und wenn es einen perfekten Spender gibt, einen 10/10-Spender, dann ist es perfekt, das zu tun. Deswegen sind wir dankbar.

Wenn ich einen Analogieschluss zu heute mache: Die Daten sind nicht besser für die Allo-Transplantation als für Nivolumab in den Vergleichen. Die Datenbasis war auch nie randomisiert, sondern immer ein hoch selektioniertes und sehr individuelles Patientenkollektiv. Aber wenn das die Grundlage für die heutige Diskussion ist, dann sind wir nicht unzufrieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, jetzt danken Sie für die freudige Erregung über das IQWiG.

(Heiterkeit)

Sie sind doch heute gut gelaunt, trotz des schlechten Wetters. Das ist irgendwie komisch. Wir sind heute alle gut gelaunt, trotz des schlechten Wetters.

Herr Dr. Kaiser: Es ist ja auch eine ganz sachliche Diskussion. Das ist ja nicht immer so. Insofern ist das auch gut, dass wir die Stunde nutzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schön.

Herr Dr. Kaiser: Ich wollte nur darauf hinweisen, dass sich in dieser texanischen Studie – bei allem Vorbehalt dazu – erhebliche Unterschiede bezüglich des Überlebens zwischen den Patienten zeigen, die dann später eine Stammzelltherapie bekommen und denen, die keine bekommen. Deswegen ist es auch so wichtig, diesen Unterschied zu machen und diese Patientengruppen zu unterscheiden

nicht nur bei den Patientenzahlen und den Kosten, wie es der Hersteller gemacht hat, sondern auch bei der Bewertung, und das nicht einfach zu übertragen, sondern die Daten aus den Studien, der texanischen, aber auch der eigenen, für Patienten zu nehmen, die für eine Stammzelltherapie infrage kommen, auf der einen Seite, und für die, die nicht infrage kommen, auf der anderen Seite, haben ganz unterschiedliche Prognosen. Der G-BA macht ja nicht nur eine Aufteilung nach einer Vergleichstherapie, sondern macht eine Aufteilung nach einer Prognose, weil die Voraussetzung für die Durchführung einer Stammzelltherapie mit der Prognose so unmittelbar verknüpft ist. Deswegen kann man auch nicht einfach von Gruppe 2, wie Sie es gemacht haben, auf Gruppe 1 Zusatznutzen übertragen. Wir sprechen hier ja nicht darüber, ob Nivolumab einen Nutzen hat. – das war ja die Frage eben bei dem IQWiG-Bericht Stammzelltherapie: Soll es in die Erstattungsfähigkeit kommen? –, sondern wir sprechen da über Zusatznutzen, und das ist eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Frau Holtkamp, und dann Frau Bickel.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage zu Bridge to Transplant. Sehen Sie das im Prinzip gar nicht, oder muss es noch im Rahmen von Studien weiter untersucht werden?

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Wir, alleine von Berufs wegen, würden natürlich immer sagen, es muss in Studien gemacht werden, damit Wissen entsteht und wir nicht weiter spekulieren müssen.

Tatsächlich ist es so, wie ich es gerade gesagt habe. Wir bieten das und haben das unseren Patienten, wenn wir Spender hatten, angeboten, also auch bis jetzt. Und die Patienten haben es bei uns nicht wahrgenommen, sie möchten es dann nicht, wenn die aufgeklärt sind. Das ist unsere Erfahrung; das kann man sicherlich nicht verallgemeinern. Es gibt Zentren, in denen das anders läuft, weltweit läuft es sicherlich anders. Es sind ja in den Studien zahlreiche Patienten allogene transplantiert worden; es wird also so gemacht. Und die Erfahrung, sage ich einmal, von Brentuximab Vedotin, der Substanz, die davor zugelassen wurde, die außerordentlich wirksam war und Remissionen erreicht hat, wo man auch nicht wusste, ob Patienten dann geheilt sind oder nicht, lehrt ja, dass diese Medikamente dann eigentlich immer als Bridging benutzt werden. Das ist so tief in den ärztlichen Handlungsabläufen drin. Dann hat man die Hoffnung auf die Heilung und dann wird es doch häufig so gemacht. Ich würde erwarten, auch wenn man die Daten aus der Studie sieht, dass es vielen Patienten unverändert angeboten und die allogene Transplantation auch durchgeführt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Ergänzungen dazu. Frau Schreiner, dann Frau Bickel und Herr Mayer.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Nur wieder ganz kurze ergänzende Worte: Ich wollte sagen, dass wir aus Firmensicht sehr daran interessiert sind, diese Patienten zu verfolgen. Das heißt, wie Herr Borchmann gerade schon gesagt hat, haben wir mittlerweile einige Patienten, die aus den Zulassungsstudien im Hodgkin-Lymphom nach Nivolumab allogene transplantiert wurden, und es wurde ein neuer Datenschnitt vor Kurzem auf dem EBMT-Kongress gezeigt. Je länger das Follow-up ist, desto mehr können wir natürlich auch hier dazu sagen. Der historische Vergleich zu Patienten, die eine allogene Transplantation ohne vorherige Nivolumab-Therapie erhalten haben, sah in dem neuen Update so aus, dass wirklich kein Unterschied bei der akuten GvHD und bei den transplantationsassoziierten Mortalitäten war. Hinzu kommt – uns ist bewusst, dass das natürlich ein wichtiges Thema ist –, dass wir, wie ich eingangs schon gesagt habe, ein Register haben, eine Datenerhebung, die jetzt läuft, wo genau diese Patienten angeschaut werden. Wir versuchen also schon, so viele Daten wie möglich auch als Firma zu sammeln, um die Sicherheitsaspekte zu klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Nachfrage, Frau Holtkamp, dann Frau Bickel, dann Herr Mayer.

Frau Dr. Holtkamp: Wann kann man denn mit diesen Daten rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schreiner.

Frau Dr. Schreiner (BMS): Das Register hat gerade erst gestartet. Da kann ich Ihnen keine konkrete Zeitleiste geben.

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

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften: Haben Sie schon Erfahrungen, ob Sie das Medikament absetzen können? Und wenn ja, wann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Wir haben das Medikament noch bei keinem einzigen Patienten abgesetzt, der nicht Nebenwirkungen gehabt hätte, also man sagt, der hat diese komplette Remission erreicht und wir machen mal stopp, um zu gucken, wie es geht, sodass ich da keine persönliche Erfahrung habe und nennen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann? – Nein. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Nachfrage an Frau Schreiner oder Herrn Wörmann. Da hatte ich jetzt so nicht ganz klar den Unterschied festgestellt. Herr Wörmann, Sie hatten doch vorher gesagt, Sie sehen es noch sehr fraglich oder wissen nicht, was nach Nivolumab passiert, ob nicht die Immunkompromittierung möglicherweise hier die GvHD erhöhen würde. Kennen Sie die Daten von Frau Schreiner noch nicht? Frau Schreiner hatte gerade gesagt, eher vielversprechend oder keine Unterschiede nach Nivolumab bezüglich GvHD bei der Allo-Transplantation. Sie waren da eher sehr, sehr viel vorsichtiger gerade ein paar Minuten vorher. Also diese Frage eben heißt: Bridge to Transplant, ist das sozusagen auch ein erreichbares Ziel? Bei Brentuximab kann ich mich erinnern, war es ein großes Thema, Patienten hinzuführen zu einer potenziellen Stammzelltransplantation. Hier bei Nivolumab hatte ich jetzt von Herrn Wörmann so die Idee, wir wissen es noch gar nicht, ob wir es überhaupt wollen, also sprich, ob wir überhaupt eine Transplantation durchführen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit Herrn Wörmann an; dann Frau Schreiner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal deutlich gesagt, damals bei Brentuximab Vedotin haben wir das auch so betont: Wir wissen, dass sich das Ergebnis kompromittiert hat, wir eine Chance gehabt haben, eine relativ hohe Zahl von Patienten überhaupt wieder in eine Remission zu bringen, sodass man transplantieren kann. Im Moment ist es so, dass, wenn wir Patienten unter Nivolumab in Remission bekommen, wir auch zurzeit bei uns nicht die allogene Transplantation als Nächstes empfehlen, sondern die Patienten darin lassen. Das heißt, die Diskussion kommt dann erst wieder auf, wenn wir merken, dass es doch Progress darunter gibt. Dann würde man wieder induzieren müssen, eine Remission machen und dann allogene transplantieren.

Die Sorge, die kam, ist nicht vom Hodgkin; aber es gibt ein paar Berichte von anderen Erkrankungen, wo Patienten nach Nivolumab allogene transplantiert worden sind und relativ ausgeprägte GvHD-Reaktionen hatten. Aber wirklich: Wir reden über kleine Zahlen, über Einzelfallbeobachtungen, keine einzige randomisierte Studie. Aber im Moment ist es für uns kein Standard, wenn jemand eine Nivolumab-Remission hat, ihm dann die Allogene zu empfehlen.

Herr Prof. Dr. Borchmann (DGHO): Ich möchte das ergänzen. Es ist aus meiner Sicht eine sehr interessante Diskussion. Es sind sehr wesentliche Fragen, die wir uns auch im Alltag immer stellen. Bei den Patienten, die wir unter Nivolumab sehen, die dann rezidivieren, ist dieses klinische Rezidiv von

der Qualität her ganz anders als das, was wir nach einer Chemotherapie kennen. Nach einer Chemotherapie ist es häufig so, insbesondere nach Hochdosistherapien, dass die Rezidive massiv auftreten, schnell sind, sodass man direkt handeln muss. Unter Nivolumab ist es ganz häufig so, dass wir mehrere Bilder machen in der Sequenz und nach dem dritten Bild, nach vier, fünf Monaten sagen müssen, das ist jetzt doch ein Progress. Dann sind es so einzelne Lymphknoten. Deshalb: Es ist wirklich ein ganz anderes klinisches Bild. Der Patient ist in der Regel noch nicht krank, also er merkt es selbst nicht, man kann es bildgebend schon feststellen, und der Patient sagt in der Regel dann, wir machen noch weiter, sodass wir – je nach Anlass, das ist auch wirklich neu und anders – das Gefühl haben, wenn wir diese Therapie ausreizen und einmal gucken, ob überhaupt ein Rezidiv kommt, und wenn es dann kommt, haben wir immer noch so wenig Tumorlast, dass man die allogene Transplantation immer noch angehen kann, weil immer noch nur wenig Tumor da ist. Das ist wirklich eine ganz andere Kinetik, und deswegen werden dann auch andere Entscheidungen getroffen im Alltag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schreiner, hat sich erledigt, nicht? – Okay, ich schaue einmal in die Runde. – Keine Fragen mehr. Dann können Sie, Herr Neugebauer, wenn Sie möchten, die letzte Stunde und 15 Minuten zusammenfassen, damit wir das mit dem Protokoll abgleichen können, und dann sind wir gegen 12.30 Uhr fertig, wenn Sie es sauber wiederholt haben.– Bitte.

Herr Neugebauer (BMS): Ich glaube, Herr Professor Hecken, Herr Vorsitzender, wir sind schneller fertig; ich habe nichts mehr zu ergänzen. Ich bedanke mich noch für die gute Diskussion hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bedanke ich mich bei allen, die Fragen gestellt haben. Ich bedanke mich auch bei allen, die hier eben Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu wägen haben und werden dann unsere Entscheidung zu treffen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 11.25 Uhr