

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Nivolumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Oktober 2017  
von 11.04 Uhr bis 11.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Ebner  
Frau Dr. Kupas  
Frau Dr. Markhauser  
Herr Pfeil

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Medac GmbH:**

Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH:**

Herr Dr. Baum  
Herr Dr. Schlichting

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Schraishuhn

Beginn der Anhörung: 11.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, für diejenigen, die jetzt neu gekommen sind, noch einmal herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im §35-a-Verfahren – Nivolumab, die 423., hätte ich fast gesagt. Nachdem bei der vorherigen Anhörung auch schon sehr häufig auf den Wirkstoff rekurriert worden ist, geht es dieses Mal um Nivolumab zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2017, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol Myers Squibb GmbH & Co. und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, also die DGHO, die DGHNO, Herr Professor Dr. Kasper vom Westdeutschen Tumorzentrum in Essen sowie Merck Serono GmbH, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Zunächst erfolgt wieder, wie üblich, die Feststellung der Anwesenheit für das Protokoll. Für Bristol Myers müssten Herr Ebner, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Markhauser und Herr Pfeil da sein – sie sind allesamt da –; Herr Professor Wörmann ist immer noch da, Frau Reim von Medac ist zwischenzeitlich eingetroffen. Dann müssten Herr Dr. Baum von Merck Serono sowie Herr Dr. Schlichtung ebenfalls von Merck Serono da sein – ja – und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner vom vfa.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Herr Werner ist gegangen, Herr Schraishuhn vom vfa ist da.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Danke schön. – Dann ändern wir das.

Wir haben, wie gesagt, eine ganze Reihe von Stellungnahmen erhalten. Wir werden zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend mit dem, was aus seiner Sicht als Anmerkungen zur Dossierbewertung zu sagen ist, Stellung zu nehmen.

Vorher der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils Mikrofon benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen bzw. Institution nennen.

Für uns sollte auf alle Fälle über die Frage gesprochen werden, wie die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt worden ist, um damit eben auch die Frage zu beantworten, ob nur die Methotrexat-Teilpopulation oder die Gesamtpopulation der Studie der Bewertung zugrunde gelegt werden sollte. Hierbei kommt es darauf an: Wie ist der Stellenwert von Docetaxel und Cetuximab, die nicht zugelassen sind, im Vergleich zum zugelassenen Methotrexat einzuordnen? Zudem sollten wir uns über die Frage unterhalten, wie der Kritikpunkt an der Studie, dass Patienten, die für eine platinhaltige Re-Therapie in Betracht kommen könnten, nicht eingeschlossen wurden, zu gewichten ist. Das ist meines Erachtens relativ wichtig für die Gesamtdiskussion, die wir hier zu führen haben.

Aber zunächst bekommt der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer möchte? – Bitte schön, Herr Pfeil.

**Herr Pfeil (BMS):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, dass ich zu Beginn einige Anmerkungen machen darf. Zuerst möchte ich Ihnen aber meine Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten. Frau Dr. Kupas ist für die Methodik und die Statistik zuständig, Frau Dr. Markhauser ist Medical Advisor und wird Ihre medizinischen Fragen beantworten, und Herr Ebner hat die Dossiererstellung insgesamt verantwortet und ist für die Epidemiologie zuständig. Mein Name ist Thomas Pfeil; ich leite bei BMS die Abteilung Preise und Erstattung.

Mit Nivolumab sind wir sehr oft hier bei Ihnen zu Gast. Mit der Indikation fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore handelt es sich schon um die sechste Indikation, die die frühe Nutzenbewertung durchläuft. Nummer sieben befindet sich gerade im Anhörungsverfahren. – Jetzt aber zur heute relevanten Indikation.

Sie haben in diesem Gremium sicherlich schon häufig über nicht gedeckten medizinischen Bedarf gesprochen, besonders bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen. Eigentlich verbietet es sich, hier eine Wertung zwischen den verschiedenen Tumorerkrankungen vorzunehmen. Wir glauben aber, wenn man über nicht gedeckten medizinischen Bedarf spricht, dann trifft das ganz besonders auf Kopf-Hals-Tumore zu. Auf diesem Gebiet hat es seit Längerem keine neuen Entwicklungen gegeben. In dem palliativen Setting nach Versagen einer Platintherapie und Ausschöpfen kurativer Maßnahmen sind die Überlebenschancen für die Betroffenen wirklich sehr schlecht. Zusätzlich zu der infausten Prognose sind die Betroffenen oft sichtbar von der Erkrankung gezeichnet.

Ich möchte mich eingangs auf folgende Punkte konzentrieren – das sind auch diejenigen, Herr Professor Hecken, die Sie eingangs genannt haben –, zum Ersten auf die Eignung unserer Zulassungsstudie CheckMate 141 für die Bewertung des Zusatznutzens und zum Zweiten auf die Aufteilung zwischen platinrefraktären und platinsensitiven Patienten als Subpopulation anhand einer Grenze von sechs Monaten.

Zunächst zu unserer Zulassungsstudie: Über das Bewertungsergebnis des IQWiG haben wir uns gefreut, da es unserer Sichtweise zum Überlebensvorteil und zur Verträglichkeit von Nivolumab ähnelt. Dabei hat das IQWiG nur einen Teil der vorgelegten Studie angeschaut, nämlich die Evidenz gegen den Komparator Methotrexat. Das ist verständlich und auch nachvollziehbar, da es der Anforderung nach einer Zulassung im Anwendungsgebiet folgt.

Wir meinen, dass in diesem Fall genau diese Anforderung aber nicht so gut die therapeutische Realität widerspiegelt. Bei Kopf-Hals-Tumoren in diesem Setting gibt es noch nicht sehr viel Evidenz. Die therapeutische Praxis hat sich eher aus der Erfahrung der behandelnden Ärzte gebildet. Dabei haben sich auch Therapieoptionen in der Praxis etabliert, für die keine explizite Zulassung für die konkrete Therapiesituation vorliegt. Das konnten wir auch in unserem Dossier anhand einer Ärztebefragung zeigen. Aus diesem Grund ist unsere Studie in der Gesamtheit gut geeignet für die Bewertung, da eben mehr Alternativen gewählt werden konnten, zusätzlich zu Methotrexat auch Docetaxel oder Cetuximab. Das heißt, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte in der vorliegenden Studie so erfolgen, wie es auch in der Versorgungsrealität in Deutschland stattfindet. Auf diese Weise können wir Ihnen Evidenz vorlegen, die für die Ärzte und Patienten eine höhere praktische Relevanz hat, als wenn man die Daten einer Teilpopulation betrachtet. Glücklicherweise ist es hierbei aber so, dass unabhängig davon, welche Population man zur Bewertung heranzieht, wir immer einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen sehen.

Jetzt zum Thema der Bildung einer Subpopulation von platinsensitiven Patienten anhand einer Grenze von sechs Monaten. Tatsächlich haben wir in unserer Studie CheckMate 141 platinrefraktäre Patienten untersucht. Als refraktär haben wir Patienten definiert, deren Progress innerhalb von maximal sechs Monaten nach der letzten Platingabe stattfand. In der Zulassung wurde die Sechsmontatsgrenze nicht in das Anwendungsgebiet in 4.1 der Fachinformation aufgenommen, sondern als Verweis in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Wir sind der Überzeugung, dass die Ergebnisse von CheckMate 141 auch für diejenigen Patienten gelten, die jenseits dieser Sechsmontatsgrenze einen Progress haben. Wir sehen diese Grenze als nur wenig praxistauglich, da letztlich der behandelnde Arzt für den Patienten individuell entscheiden

muss, zu welchem Zeitpunkt welche Therapie angezeigt ist. Zudem gibt es eben keinen Grund zu der Annahme, Nivolumab sei für die Patienten jenseits dieser Grenze weniger geeignet.

Was ist nun aus unserer Sicht zusammenfassend wichtig für die Diskussion? Kopf-Hals-Krebs ist eine Erkrankung mit vielfältigen Erscheinungsformen und einem sehr heterogenen Patientenkollektiv. Mit der CheckMate-141-Studie haben wir eine Studie durchgeführt, die diese Variabilität gut abbildet und eine patientenindividuelle Therapie umfasst. Die Ergebnisse dieser Studie sind trotz der Heterogenität sehr stimmig. Wir sehen, dass die Patienten gegenüber der Vergleichstherapie oder den Vergleichstherapien unter Nivolumab eine höhere Überlebenschance und gleichzeitig weniger Einschränkungen durch Nebenwirkungen haben.

Noch ein kurzer Kommentar zur Lebensqualität der Patienten: Hierzu haben wir auf Basis der vorgelegten Daten keinen Zusatznutzen abgeleitet. Dennoch ist es mir wichtig, an dieser Stelle festzustellen, dass wir auch hier sehr positive Daten vorlegen konnten, auch wenn sie den Ansprüchen der Nutzenbewertung nicht genügen. Wir sehen beispielsweise bei fünf von sechs Skalen der Messung mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen eine Verbesserung gegenüber der Vergleichstherapie auf Ebene der Gesamtstudie. Ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für Nivolumab in der betrachteten Indikation ist damit aus unserer Sicht gerechtfertigt.

Damit möchte ich schließen. Ich bedanke mich fürs Zuhören, und wir stehen Ihnen jetzt für die Diskussion zur Verfügung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Pfeil, für diese Einführung. – Wen haben wir jetzt? – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ebenfalls danke für die sehr kurze und klare Einführung, die auf die jetzt wesentlichen Punkte Bezug nimmt. Ich möchte gern ebenfalls zu diesen beiden Punkten kurz etwas sagen.

Erster Punkt, zweckmäßige Vergleichstherapie: Der G-BA hat in seiner Festlegung und auch bei Ihnen im Beratungsgespräch diese Punkte bereits angesprochen. In seiner Beratung hat der G-BA Ihnen dementsprechend anheimgestellt – das haben Sie dann im Dossier ja auch gemacht –, dass Sie den Zusatznutzen auf Basis der MTX-Teilpopulation ableiten – das ist so im Beratungsgespräch gesagt worden – und dass Sie zusätzlich die Gesamtpopulation fakultativ darstellen können. Nichts anderes haben wir ja auch gemacht. Ich merke dies an, weil Sie gerade gesagt haben, wir hätten uns nur die MTX-Population angeschaut. Das ist so nicht richtig. Wir haben uns auch die Gesamtpopulation angeschaut; die Daten finden Sie auch.

Zudem ist es nicht so, dass das ganz konsistent ist. Es gibt zwei wesentliche Unterschiede. Der eine Unterschied wird im Spektrum der spezifischen unerwünschten Ereignisse sichtbar. Ich glaube, dass deswegen eine Betrachtung der Gesamtpopulation mindestens so, wie Sie sie vorgenommen haben, nicht sachgerecht ist, sondern dass man eben auch für die einzelnen Substanzen anschauen müsste, die im Vergleichsarm waren – das kann man ja glücklicherweise, weil Ihre Studie so angelegt war, dass die Zuordnung vor der Randomisierung festgelegt worden war –, wie in den unterschiedlichen Vergleichen zu den einzelnen Substanzen das Nebenwirkungsspektrum dann ausfällt. So insgesamt darüberzubügeln ist in einer solchen Studie ganz offensichtlich nicht sinnvoll; das sieht man ja. Die entsprechenden Subgruppenanalysen für die spezifischen unerwünschten Ereignisse haben Sie leider nicht vorgelegt. In der Stellungnahme haben Sie das jetzt nur isoliert für drei, vier spezifische unerwünschte Ereignisse, aber nicht für das gesamte Spektrum, sodass man daraus eigentlich nichts ableiten kann.

Vielleicht noch dazu eine Ergänzung: Sie haben eben von Versorgungsrealität gesprochen. Herr Kasper, der heute, so wie ich das sehe, leider nicht da ist, der auch eine Stellungnahme abgegeben hat, Koautor der Studie, hat in seiner Stellungnahme angegeben, dass zum Beispiel Cetuximab aufgrund der Situation in Deutschland in den Zentren in Deutschland gar nicht angewandt werden durfte. Also muss man das mit der Versorgungsrealität vielleicht auch noch einmal ein bisschen infrage stellen respektive einfach mit berücksichtigen, was hier auch konkret durchgeführt worden ist, aber eben auch, was die Vorgaben des G-BA für die Vergleichstherapie und im Beratungsgespräch waren.

Der zweite Punkt betrifft den Aspekt der platinrefraktären Patienten. Ich kann völlig nachvollziehen, dass Sie sagen: Ist eine solche harte Sechsmonatsgrenze für die konkrete Versorgung eigentlich das, was die Entscheidung ausmachen würde? Ich denke, dass es das nicht ausmachen würde. Man wird nicht einfach sagen, sechs Monate minus einen Tag ist die eine Therapie, sechs Monate plus einen Tag ist eine andere Therapie; völlig nachvollziehbar. Diese Grenze kommt allerdings nicht von uns, sondern sie kommt von Ihnen. Jetzt kann man sich also fragen: Ist diese Grenze geeignet oder nicht geeignet? Wenn man sagt, die Grenze ist nicht geeignet, dann muss man sich fragen, ob Ihre Studie geeignet ist. So weit würde ich allerdings nicht gehen. Ich glaube, man kann das durchaus als eine Annäherung verstehen.

Aber unabhängig davon, ob diese Grenze so konkret geeignet oder ungeeignet ist, bleibt es dabei, dass Sie keine Studie vorgelegt haben, die dann auch für solche Patienten eine platinbasierte Therapie als Option eröffnet hätte. Es war ja nicht so, dass Sie die Studie so durchgeführt hätten, dass da auch eine platinbasierte Therapie möglich gewesen wäre; vielmehr haben Sie diese Therapie ganz explizit ausgeschlossen. Also, ganz unabhängig davon, ob man die Sechsmonatsgrenze als relevant oder nicht relevant betrachtet: Sie haben keine Studie, in der Sie Patienten eine platinbasierte Therapie hätten anbieten können.

Übrigens wäre das durchaus möglich gewesen, denn Sie haben ja in dieser Studie auch eine Auswahl „Investigator’s Choice“ – so haben Sie das ja genannt –, und dies hätten Sie unter Erweiterung der Einschlusskriterien, also nicht Beschränkung auf eine Refraktärität oder Rückfall innerhalb von sechs Monaten, durchaus auch auf eine platinbasierte Therapie erweitern können. Sie hätten also sowohl diese drei Therapien, die Sie angenommen haben, als auch eine vierte platinbasierte Therapie, wenn Sie die Einschlusskriterien an der betreffenden Stelle nicht eingeschränkt hätten.

Noch einmal: Unabhängig von der Frage, ob sechs Monate geeignet sind oder nicht, ist Folgendes Fakt: Es gibt keine Studie, in der Sie eine solche Option der platinbasierten Therapie eröffnet haben, die ja ganz offensichtlich für eine relevante Patientengruppe eine relevante Option darstellt. Ansonsten hätten Sie ja auch nicht in großem Umfang in Ihrem Dossier Modul 3 die Kosten für eine platinbasierte Vergleichstherapie ausgerechnet. Das haben Sie auch so geschrieben, dass das eine Option ist, wenn auch nicht die primär relevante Option.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte sich dazu äußern? – Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich würde mit dem ersten Teil anfangen und dann gerne an Frau Markhauser übergeben.

Zum einen ging es um die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den beiden Populationen, Gesamtpopulation versus MTX-Population. Wenn wir hier von Konsistenz sprechen, meinen wir natürlich die Ergebnisse, die wir in den UEs sehen, den Vorteil, den wir in beiden Populationen sehen. Natürlich ist es in den beiden Populationen so, dass die spezifischen UEs bei der patientenindividuellen Therapie unterschiedlich sind und sie für Nivolumab natürlich gleich sind, weil es das gleiche Medikament ist. Wir hatten im Dossier auch eine Tabelle nach SOC und PT; man hätte sich also auch alle einzelnen

spezifischen UEs da herausuchen können; sie sind alle dargestellt gewesen. Wir sehen aber insgesamt für Nivolumab einen Vorteil über diese komplett heterogene Gruppe und haben insgesamt weniger UEs unter Nivolumab gegenüber Investigator's Choice.

Subgruppen haben wir nur zu denjenigen Ereignissen herausgesucht, die im IQWiG-Bericht dann auch als die relevanten spezifischen uEs aufgeführt waren, sowohl für die MTX-Population als auch für die Investigator's-Choice-Population. Da sehen wir keine Interaktionen. Wir haben es nicht für alle SOCs und alle Preferred Terms gemacht, weil das einfach eine unheimliche Menge an Analysen ist. Aber für diejenigen, die als relevant eingestuft waren, haben wir das nachgereicht, und da waren überhaupt gar keine Interaktionen feststellbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur kurz zu dem letzten Punkt: Diese Feststellung der Relevanz ist ja auf Basis der Gesamtpopulation erfolgt, ohne dass wir entsprechende Subgruppenanalysen in Ihrem Dossier vorliegen hatten. Das heißt, das Datenmaterial, um auf dessen Basis auch Subgruppenanalysen durchführen zu können, haben Sie uns ja nicht geliefert, und das war mein Punkt. Das haben Sie auch jetzt nicht geliefert, sondern Sie haben sich dann eben auf dieses kleine Spektrum bezogen. Es ist letztendlich so, dass man die Auswirkungen oder die Aussage, wie dieses Nebenwirkungsspektrum für die verschiedenen Therapien dann im Vergleich ist, so nicht ableiten kann. Es ist auch nicht sachgerecht, wie Sie es Sie am Anfang gesagt haben, einfach auf diese Zahlentabellen zu schauen, sondern es geht doch hier um Interaktion. So würden wir doch eigentlich damit umgehen wollen.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Noch eine ganz kurze Anmerkung dazu: Natürlich haben wir Subgruppen für UE-Analysen für die Kategorien Grad III und IV, Serious, und Leading to Discontinuation und jegliche UE gemacht. Die sind sowieso drin, aber nicht auf Basis einzelner spezifischer Preferred Terms, sondern halt die, die als relevant herausgesucht werden; sie haben wir auch nachgeliefert. Zum Teil sind es ganz, ganz kleine Anzahlen an Ereignissen. Man könnte sich das natürlich alles angucken. Das haben wir nicht gemacht. Wir haben eben die relevanten nachgeliefert, und für die anderen haben wir natürlich Subgruppen gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht nur für die Zukunft, dann auch für andere Bewertungen, so ganz allgemein: Der vfa nimmt ja gerne so etwas auch mit. Wenn man das begründet auf Subgruppen beschränkt, die mehr als ein oder zwei Ereignisse haben, dann ist das ja alles sachgerecht. Damit reduziert sich die Anzahl Ihrer notwendigen Auswertungen schon deutlich.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Absolut; nehmen wir mit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweiter Teil, Frau Markhauser. – Anschließend habe ich auf der Rednerliste Frau Teupen und Frau Müller.

**Frau Dr. Markhauser (BMS):** Ja, es ist korrekt, wir haben in unserer Zulassungsstudie, der Check-Mate-141, die platinrefraktären Patienten eingeschlossen, die dadurch definiert waren, dass sie einen Progress nach einer platinbasierten Therapie innerhalb von sechs Monaten haben. Das sind auch diejenigen Patienten, die in der Praxis die schlechteste Prognose haben und bei denen der höchste medizinische Bedarf nach einer neuen Therapie besteht. Deswegen waren das auch die Patienten,

die wir in der Studie untersucht und eingeschlossen haben. Wie die Ergebnisse aus der Studie gezeigt haben, ist Nivolumab für diese Patienten auf jeden Fall eine sehr gute Option; es ist wirksam, es ist verträglich.

Für die Patienten, die als platinsensitiv eingestuft werden, wenn man eben diese Sechsmonatsgrenze auch wieder als Kriterium heranzieht, haben wir Ihnen keine Daten vorgelegt. Deswegen können wir dazu keine wirklich harte Aussage treffen, was die Wirksamkeit betrifft.

Wir erheben aktuell diese Daten, wollen also weitere Daten aus der klinischen Praxis erfassen. Das heißt, aktuell wird eine nicht-interventionelle Studie mit 385 Patienten durchgeführt, im Rahmen derer eben erfasst werden soll, wie die Patienten in der klinischen Routine behandelt werden und wie die Wirksamkeit und die Verträglichkeit bei den Patienten insgesamt ist. Das heißt, wenn diese Option in der Praxis auch bei Patienten genutzt wird, die einen Progress nach mehr als sechs Monaten haben, werden sie in dieser Studie mit untersucht.

Die relevante Frage betrifft Folgendes: Für die Durchführung der Studie war diese Sechsmonatsgrenze absolut notwendig. Wir brauchen für die Studiendurchführung eine klare Grenze, wir müssen die Patientenpopulation definieren. Deswegen haben wir uns da auch an anderen Studien in diesem Anwendungsgebiet orientiert. Zum Beispiel gab es in der EXTREME-Studie, die ja platinsensitive Patienten untersucht hat, diese Grenze entsprechend auch. Deswegen ist dies für die Durchführung der Studie, um die Patientenpopulation klar festzulegen, die richtige Entscheidung und absolut notwendig. Für den klinischen Alltag, so wie Sie es auch schon angesprochen haben, ist es natürlich ein Faktor, der zwar in die Therapieentscheidung mit einfließt, ob man einem Patienten eine Platin-Re-Therapie noch einmal geben würde; aber letztendlich ist es nicht das alleinige Kriterium. Es sind vielmehr andere Faktoren wie Begleiterkrankungen, Komedikationen, der Allgemeinzustand des Patienten, also das Gesamtbild: Wie geht es dem Patienten, kann ich ihm noch einmal Platin geben oder nicht? Der Patientenwunsch ist ein weiterer Faktor, der auf jeden Fall eine Rolle spielt. Das heißt, es ist einer von vielen Faktoren, und wir sind der Meinung, dass diese harte Grenze für die Studiendurchführung notwendig war, aber letztendlich in der klinischen Routine nicht die gleiche Rolle spielt.

Wir gehen davon aus, dass wir bei den Patienten, die platinsensitiv sind, wenn man wieder diese Sechsmonatsgrenze heranzieht, insbesondere aber bei den Patienten, die zwar über diese Sechsmonatsgrenze hinaus ihren Progress hatten, aber trotzdem aufgrund der anderen genannten Faktoren für eine Platin-Re-Therapie nicht infrage kommen, eigentlich eine ähnliche Wirksamkeit und ähnliche Ergebnisse vor allem hinsichtlich der Verträglichkeit erwarten können. Wir kennen das Sicherheitsprofil aus den verschiedenen Tumorindikationen von Nivolumab, bei denen wir in diesem Punkt ein sehr einheitliches Bild haben, und wir haben bei den Kopf-Hals-Tumoren jetzt keine neuen Signale gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich meine, es gibt erst einmal aus unserer Sicht überhaupt keinen Zweifel daran, dass die Art und Weise, wie Sie die Studie durchgeführt haben, sinnvoll war, sofern man diese Fragestellung auf die platinrefraktären Patienten beschränken möchte. Dass das an dieser Stelle eine angemessene Operationalisierung ist, steht außer Frage. Dass man sich jetzt überlegen muss, was man daraus macht oder welche Grenze oder welche Kriterien man eigentlich für die Praxis ansetzen muss, ist dann noch einmal eine andere Frage, natürlich auch hinsichtlich der Abgrenzung von Patientengruppen.

Nichtsdestotrotz möchte ich gern darauf hinweisen, dass Sie in Ihrer Ausführung gerade an vielen Stellen widersprüchlich waren. Sie haben nämlich gesagt, ja, das ist so, wir haben solche Patienten



nicht eingeschlossen, deswegen haben wir eben keine Daten vorgelegt. Das war das Erste. Das Zweite, was Sie gesagt haben, war: Jetzt führen wir eine Studie durch – eine einarmige Studie, vermute ich einmal; eben nicht vergleichend, haben Sie ja gesagt –, innerhalb derer wir uns bei diesen Patienten einmal anschauen, ob sich da bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit etwas unterscheidet. Das war das Zweite. Und das Dritte, was Sie gesagt haben: Wir glauben und gehen davon aus, dass sich das nicht unterscheidet.

Fakt ist doch: Bisher haben Sie keine Daten für diese Patientengruppe. Wenn Sie sagen, da sind bisher keine Signale aufgetreten, dann muss ich sagen: Das wissen Sie ja gar nicht, ob bei diesen Patienten Signale auftreten können, wenn Sie sie noch nicht untersucht haben. Sie haben vielleicht in der jetzigen Gruppe keine neuen Signale gesehen; das war aber durchaus auch schon bei verschiedenen Indikationen unterschiedlich. Das haben wir hier ja auch diskutiert, dass da in einzelnen Indikationen auch noch einmal ganz spezifisch etwas anderes gekommen ist, auch in Subindikationen von Anwendungsgebieten.

Fakt ist also letztendlich: Ich kann nachvollziehen, dass Sie die Studie so durchgeführt haben. Ich glaube, man hätte sie auch anders durchführen können, nämlich mit einer Erweiterung und dann mit einer stratifizierten Randomisierung und einer Eröffnung für diese andere Gruppe. Aber das ist so nicht gemacht worden. Sie haben keine Daten zu den platinsensiblen Patienten. Das muss man einfach feststellen, und alles andere ist erst einmal nur Glauben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Wollen Sie zu dem Glaubenssatz noch etwas sagen, Herr Pfeil? – Bitte.

**Herr Pfeil (BMS):** Ich glaube, Herr Dr. Kaiser, auch wir sind da gar nicht anderer Meinung als Sie. Letztlich war es natürlich hier die Frage der Praxisrelevanz, die uns umgetrieben hat und bezüglich derer wir gesagt haben: Eine Grenze von sechs Monaten aus Sicht einer Erstattungsinstitution in einen Beschluss hineinzuschreiben, halten wir eben für eine nicht so gute Idee. Was letztlich das Datenmaterial betrifft, können wir Ihnen leider auch nicht mehr vorlegen als das, was wir haben. Darauf haben Sie natürlich zu Recht hingewiesen; das ist auch absolut verständlich.

Im Übrigen ist es auch tatsächlich so gewesen, dass das ursprünglich von uns beantragte Anwendungsgebiet gar nicht einmal so breit war –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Pfeil (BMS):** – und dann aber natürlich dadurch, dass eben die europäische Zulassungsbehörde eine nicht so harte Grenze in ihre Fachinformation oder in den zugelassenen Bereich der Substanz hineinschreiben wollte, erweitert wurde. Insofern stehen wir natürlich gemeinsam vor dem Dilemma: Wie bewerten wir das jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Frau Müller, Frau Grell und Frau Groß. – Bitte schön, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Wir haben noch eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben ja gerade in Bezug auf den QLQ-C30 erwähnt, dass Sie ihn für die Nutzendarstellung nicht hätten einbeziehen können. Können Sie noch einmal erklären, was der Hintergrund dafür war? Waren es die Rücklaufquoten? Ich frage danach, weil es an dieser Stelle ja doch sehr schade ist, dass wir dazu keine Aussagen machen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Also, es ist so: Wir haben die Lebensqualitätsdaten im Dossier dargestellt. Wir sehen da auch einen Vorteil. Wir haben in dieser Studie einfach das Problem, dass zwar an Baseline über 70 Prozent der Patienten den Fragebogen zurückgegeben haben, diese Patienten aber sehr schnell die Therapie abgebrochen haben und wir deswegen bereits am ersten Zeitpunkt nur noch 50 Prozent der Patienten hatten, die überhaupt einen Fragebogen ausfüllen konnten. Damit haben wir den hiesigen Anforderungen in der Nutzenbewertung nicht entsprochen. Es waren relativ wenige zu analysierende Patienten. Wir sehen aber total positive Ergebnisse für diejenigen, für die wir Daten haben. Wir haben hierbei wirklich in fünf von sechs Lebensqualitätsskalen einen Vorteil bei den Patienten. Wir haben aber keinen Zusatznutzen abgeleitet, eben weil es eine kleine Anzahl ist, die wir auswerten konnten.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Nur kurz zur Ergänzung, weil Sie sagen, für die Nutzenbewertung erforderlich. Das ist ja keine isolierte Situation hier in Deutschland. Wir nehmen an einer internationalen Arbeitsgruppe teil, und selbstverständlich ist es klar, dass man ausreichende Mengen von Werten braucht; das wissen Sie genauso wie wir. Insofern ist das jetzt keine besondere Situation.

Nur ein ergänzender Hinweis, weil Sie sagen, wir sehen durchweg positive Ergebnisse: Dadurch, dass das dann in den verschiedenen Zeitpunkten auch so ausdünnert, sehen Sie zum Beispiel beim EQ 5D VAS zum dritten Auswertungszeitpunkt – genau, das ist dann der nach Baseline – bereits numerisch einen Unterschied zuungunsten von Nivolumab: überhaupt nicht zu interpretieren, weil Sie nur ganz wenige Patienten haben. Aber seien Sie deswegen auch etwas vorsichtig mit der Aussage, das sei alles komplett durchweg positiv. Sie haben ja auch manche Ergebnisse, die sich eigentlich – – Da kann man wegen dieser geringen Quoten nichts mehr interpretieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, dann sagen Sie uns jetzt auch noch einmal, dass man es nicht interpretieren kann. Diese Art von Harmonie bin ich gar nicht gewöhnt. – Dann kommt Herr Wörmann, um wieder ein bisschen Unfrieden zu stiften, und dann gucken wir einmal weiter.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Vielleicht ganz kurz als Entgegnung dazu: Wenn wir in der MTX-Teilpopulation sind, ist es ganz klar: Da haben wir nur neun Auswertepatienten in dem MTX-Arm; da kann man wirklich nichts interpretieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** In dem anderen Arm sitzen ein paar mehr, und da sehen wir schon durchweg positive Ergebnisse gegen die gesamte Investigator's-Choice-Gruppe, und sie habe ich gerade zitiert.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte noch zu dem Punkt Refraktärität/Sensitivität etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz grundsätzlich stellen Refraktärität und Sensitivität eine Gradierung dar. Insgesamt gehören die Tumore zu den wenig cisplatin sensitiven Entitäten, wie wir gesehen haben. Die Remissionsraten von sechs Monaten und viel kürzer, ein Rezidiv von zwei Monaten zeigen das grundsätzlich. Anders als andere Tumore, wie Hodentumore und Keimzelltumore, die eine 95-prozentige Sensitivität auf Platin haben, gehören sie grundsätzlich zu den schwierigen Entitäten. Die eine Gruppe ist ein bisschen weniger refraktär als die andere; sie haben möglicherweise eine Remissionszeit von über sechs Monaten.

Deswegen ist für uns diese Grenze so schwierig. Diese Grenze von sechs Monaten ist einmal festgelegt worden, aber schon vor mehr als zehn Jahren und aufgrund der Auswertung anderer Studien – wer es mitbekommen hat, es gab einmal eine Afatinib-Studie beim Kopf-Hals-Tumor dazu, es gab Antikörper, die getestet wurden –, die alle negativ ausgefallen sind, und immer ist diese Grenze von sechs Monaten akzeptiert worden, zumindest auch jeweils bei den Zulassungsbehörden. Insofern ist es konsequent, das so zu machen. Aber es ist eine völlig artifizielle Grenze.

Wir werden jetzt in unseren Empfehlungen für die Therapie so vorgehen, dass wir bei Patienten, die länger als sechs Monate im Remission sind, die Frage stellen werden: Ist er wieder für Platin geeignet oder nicht geeignet? Diejenigen, die wieder geeignet sind, würden wir jetzt als erste Empfehlung wieder mit einem Platinregime behandeln lassen. Für Platin geeignet heißt eben: Längere Remissionsdauer als der Durchschnitt und keine kritische Toxizität. Gerade bei Cisplatin ist das nicht unkritisch. Kurz zur Erinnerung: Die meisten dieser Patienten sind Patienten, die keine zufälligen Kopf-Hals-Tumore haben, sondern die ein Rauchproblem haben, Nikotinproblem haben, manchmal auch ein Alkoholproblem haben. Insofern sind viele von ihnen komorbide. Insofern sind auch viele von ihnen sehr platin sensitiv, was Nebenwirkungen angeht.

Unsere Einteilung wird also sein: Für diejenigen, die länger als sechs Monate da sind, werfen wir den Antikörper nicht heraus – das ist eine Immun-Checkpoint-Therapie –, sondern wir gradieren danach, ob die Patienten wieder für Platintherapie geeignet sind. Da werden eine Reihe von Kollegen entscheiden, wenn er so gut angesprochen hat, ist er wieder dafür geeignet ist, und dann ist es eben kein primärer Patient für einen Immun-Checkpoint-Inhibitor, wenn das so ist. Ich wiederhole nur noch einmal: Das ist hier eine besonders schlechte Gruppe. Wir hatten vorhin im Vergleich dazu die Hodgkin-Patienten im vierten Rezidiv gesehen. Hier beträgt das mittlere progressionsfreie Überleben im Kontrollarm zwei Monate, egal, was man macht.

Was wir noch sagen sollten – Herr Kaiser hat Herrn Kasper zitiert –, ist von uns Folgendes, nachdem wir herumgefragt haben: Wir haben unsere Stellungnahme mit Absicht mit den HNO-Ärzten gemacht. In Deutschland wird neben Methotrexat auch nicht selten Cetuximab eingesetzt und offensichtlich auch in dieser Situation von den Kassen erstattet. Insofern wäre es spannend gewesen, es auch in Deutschland gegen diesen Vergleichsarm zu testen, auch wenn er formal in der Studie in Deutschland nicht möglich war. Ganz praktisch wird Cetuximab in dieser Patientengruppe relativ breit eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht erst einmal zu dem letzten Punkt. Dann ist die Frage, ob das genau in der Konstellation und als Monotherapie gewesen wäre oder ob das in der Situation eben in der Kombinationstherapie ist; denn in der Monotherapie ist das ja unstrittig.

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Monotherapie!)

Die Delphi-Befragung, die der Hersteller selber gemacht hat, jetzt einmal unabhängig davon, wie sie methodisch zu beurteilen ist, zeigt ein etwas anderes Bild insofern, als Cetuximab zwar angewandt wird, aber im Vergleich zu anderen Präparaten nicht besonders häufig. – Dies äußere ich einfach nur als eine Feststellung. Ihre Umfrage bei den HNO-Ärzten kann dazu ja ein anderes Ergebnis gebracht haben.

Herr Wörmann, noch einmal: Ich kann die Argumentation hinsichtlich der sechs Monate völlig nachvollziehen, dass dies keine Grenze ist. – Herr Pfeil, Sie haben gesagt, es sei vielleicht ein bisschen ungünstig, sechs Monate in einen solchen Beschluss oder so etwas hineinzuschreiben. Das ist alles nachvollziehbar. Fakt ist nur: Sie haben keine Vergleichsdaten gegenüber diesen Patienten, egal, wie man sie dann definiert. Das heißt, entweder sagt man: Diese Studie hat nicht alle Optionen eröffnet, und es ist deswegen fraglich, ob sie überhaupt relevant ist, also fragliche Umsetzung der individuellen Therapie, weil sie die platinbasierte Therapie nicht eröffnet hat. So weit würde ich aber nicht gehen, sondern sagen: Für diejenigen Patienten, für die klar ist, dass Platin nicht infrage kommt, unabhängig davon, welche Grenze man nimmt, kann sie eine gute Aussage treffen. Es bleibt aber dabei, dass Sie für den Vergleich für diejenigen Patienten, von denen Herr Wörmann jetzt gesagt hat, dazu werde darin stehen, größer sechs Monate, und dann sei zu gucken, ob sie platingeeignet sind oder nicht; keine Vergleichsdaten haben. Das ist nur die Feststellung hier. Wie man dann Patientenzahlen abgrenzt, ob man das auch nach der Sechsmontatsgrenze oder anhand anderer Kriterien macht, ist ja eine ganz andere Frage.

Vielleicht noch als Ergänzung, weil Herr Wörmann die Afatinib-Studie erwähnt hat: Da ist explizit MTX als einziger Komparator eingesetzt worden, weil das eben ein zugelassener und häufig verwendeter Komparator ist; dies nur als Hinweis. Auch dort als Begründung, MTX häufig in Studien auch als einzelner Komparator.

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Darf ich kurz antworten?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, dann Frau Müller; sie brennt schon.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das klinische Problem mit dem MTX ist, dass eine der Hauptnebenwirkungen schwere Mukositis ist. Das ist bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die in dem Bereich vorbestrahlt sind, oft ohnehin die kritische Nebenwirkung, –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** – und deswegen ist MTX eben nicht das Wunschmittel. Deswegen brauchen wir die Alternativen, und deswegen gehe ich auch davon aus, dass in Deutschland zum Beispiel Cetuximab erlaubt wird, wenn das so ist, und bei einigen eben auch von den Kassen bezahlt wird, oder Docetaxel erlaubt wird, was genau diese Nebenwirkungen nicht hervorruft. Es ist einer Reihe von Patienten einfach nicht zumutbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, dann Frau Grell und Frau Groß.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte jetzt nichts mehr zu der Frage platin sensitiv oder nicht sagen, was ja hier scheinbar auch nicht so ganz passend ist. Aber vielleicht eine allerletzte Anmerkung. Ist es richtig, dass die Daten zu dieser Grenze vom Ovarialkarzinom kommen, oder gibt es da auch wirklich Daten in dieser Indikation überhaupt je? Ich vermute nicht, wie ich das gehört habe. – Also, diese Sechsmontatsgrenze ist eine übertragene Grenze. Ist das richtig, oder ist das falsch?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist falsch. Es gibt eine Reihe von retrospektiven Analysen von großen Studien, wobei geschaut worden ist, wie die Prognose bei Patienten ist, die auf Platin nicht angesprochen haben. Da ist die Grenze festgelegt worden. Für das Platin bei Ovarialkarzinom First-line ist sie auch länger als diese Grenze; das ist eine andere Indikation.

**Frau Dr. Müller:** Die Grenze gibt es tatsächlich aus dieser Indikation; sie ist bloß – –

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das alles sind retrospektive Daten, bei denen ein Cut gemacht wurde und man dann gesehen hat, dass es ein so deutlicher Unterschied ist, sodass man diese Sechsmonatsgrenze akzeptiert hat und nicht nach unten gegangen ist. Wenn Sie sich die Daten angucken, könnte man sich auch eine Dreimonatsgrenze vorstellen. Da hat man sich auf eine Sechsmonatsgrenze verständigt. Beim Ovarialkarzinom wäre die Grenze deutlich höher.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank; gut, das war die erste Frage. – Die zweite Frage bezog sich jetzt noch einmal – ich meine, Sie haben sich dazu schon ausgelassen – auf die Rolle der Taxane. In den Stellungnahmen ist es ja ein bisschen unterschiedlich diskutiert worden, welche Vergleichstherapie hier in Deutschland üblich ist. Es ist klar, Methotrexat wird verwendet; zu Cetuximab haben Sie eben was gesagt. Wie ist es mit den Taxanen in Deutschland?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben kein gutes Register, um das zu sagen. Wir machen Einzelbefragungen, wir fragen Zentren. Deswegen haben wir, wie eben schon erwähnt, die Stellungnahme mit der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde gemacht, und da sehen wir, dass es ein ganz buntes Bild ist. Aber wir haben keine belastbaren Registerdaten, die publiziert wären. Wir bekommen also einfach zurückgespielt: Es gibt Leute, die Docetaxel einsetzen, und ganz offensichtlich gibt es Praxen, die das nicht gerne mögen, weil es deutlich schwieriger zu handhaben ist. Offensichtlich ist es so, dass die internistischen Onkologen es häufiger einsetzen, weil sie es besser kennen als die HNO-Ärzte; sie kommen mehr mit dem Cetuximab zurecht, weil wir das auch kennen von der Begleittherapie zur Strahlentherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Sie würden dann nach dem, was Sie jetzt geäußert haben, sagen, dass das, was hier verwendet wurde, auch wenn man keine belastbare Evidenz hat, in der Gesamtheit durchaus dieses bunte Bild in der deutschen Anwendungspraxis wiedergeben könnte?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das sehen wir auf jeden Fall so, und deswegen hätten wir uns auch gewünscht, dass auch die nicht zugelassene Vergleichstherapie ausgewertet worden wäre, was den Vergleich der Nebenwirkungen angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frage dazu, Herr Dr. Bartmann?

**Herr Dr. Bartmann:** Ja. Als Ergänzung sei nachgefragt, welches Regime man bei einer Therapie oder einer platinsensitiven Situation nach sechs Monaten nehmen würde. Würde man da auch wieder das Cetuximab in die Therapie einbeziehen? Können Sie vielleicht zu dieser Situation noch etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Da es wirklich eine Patientengruppe mit einer schlechten Prognose ist, werden wir es explizit so festlegen, dass wir an erster Stelle fragen: Ist Platin noch einmal möglich? Bei solchen Patienten, die gut darauf angesprochen haben und von denen es hinsichtlich der Nebenwirkungsrate gut vertragen wird, würden wir uns, wenn sie länger in Remission sind, eine Platin-Re-Therapie vorstellen; der Rest ist dann ganz individualisiert, so, wie er jetzt auch stattfindet. Bessere Daten gibt es dazu nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich Frau Grell, anschließend Frau Groß.

**Frau Dr. Grell:** Ich brauche jetzt einfach einmal ein paar Antworten. Deswegen würde ich meine Fragen gerne so formulieren, wenn ich darf, dass Sie auch die Möglichkeit haben zu antworten.

Erstens. Professor Kasper – wir hatten es ja schon ausgeführt – hat in seiner Stellungnahme gesagt, dass Cetuximab nicht in der Studie in Deutschland gestattet war. War das im Protokoll festgelegt? Das ist ja eine Ja-/Nein-Frage. Zweitens: Für welche anderen Länder war das dann gegebenenfalls auch festgelegt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Markhauser.

**Frau Dr. Markhauser (BMS):** Ja, es war im Protokoll festgelegt, dass Cetuximab in den Ländern, in denen es als Monotherapie zugelassen ist, auch als Vergleichstherapie gegeben werden kann, und in den Ländern, in denen es nicht zugelassen ist, entsprechend nicht.

**Frau Dr. Grell:** Das bedeutet dann, dass es nur in den USA eingesetzt werden konnte?

**Frau Dr. Markhauser (BMS):** Ja, das ist korrekt.

**Frau Dr. Grell:** Das ist ja für uns auch sehr relevant, weil dann ja gar nichts patientenindividuell war, was Cetuximab angeht; vielmehr hing es vom Zulassungsstatus ab. Das ist ja insofern auch von Relevanz, weil Sie, wenn Sie die Gesamtstudie angucken, ja in Europa kein Overall Survival wirklich geschafft haben, und Europa haben Sie ja definiert als EU. Was ist eigentlich der Rest der Welt, und warum haben Sie nicht die EU ausgewertet? Das wäre uns doch sehr nahe gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich würde erst einmal zu dem Nicht-Vorteil in Europa anfangen. Es ist eine Subgruppenanalyse, die da gemacht wurde, und wir sehen in dieser Subgruppenanalyse keinen Beleg auf Interaktion. Deswegen werten wir diese Subgruppe eben nicht isoliert aus, sondern gucken uns die gesamte Studie an, und da haben wir den Überlebensvorteil.

**Frau Dr. Grell:** Also, wir haben den Unterschied, dass die USA als einziges Land Cetuximab hatten? Das ist ja schon ein inhaltlicher Unterschied, unabhängig davon, wie ich mir in mathematischer Hinsicht anschau, ob es Interaktionen gab oder nicht. Das ist ja noch erstaunlicher: Bei Cetuximab ist ja genauso wie bei Methotrexat in der Subgruppe ein signifikantes Overall Survival, aber bei Docetaxel nicht. Ob dann überhaupt noch gerechtfertigt ist zu rechnen, ist etwas anderes. Trotzdem ist die Frage: Was ist der Rest der Welt? Das habe ich nirgendwo gefunden. – Sie müssen doch festgelegt haben, welche Länder Sie darunter zählen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Da müssen wir jetzt passen. Wir haben es nicht im Kopf, welche Länder darin waren. Wir würden es nachgucken. Oder vielleicht weiß es Herr Kaiser?

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser. – Er weiß es mit Sicherheit.

**Herr Dr. Kaiser:** Unsere Dossierbewertung ist ja immer gleich aufgebaut; deswegen kann man das da nachlesen: Die Länder stehen in der Tabelle 6 unserer Bewertung.

**Frau Dr. Grell:** Gut. Dann danke ich. – Außerdem habe ich noch eine zweite Frage. Sie hatten Nasopharynx- und Speicheldrüsenkarzinome ausgeschlossen. Warum?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Markhauser.

**Frau Dr. Markhauser (BMS):** Nasopharynx-Karzinome und Speicheldrüsenkarzinome gehören von der Lokalisierung her zu den Kopf-Hals-Tumoren, werden aber oft auch als andere Tumorentitäten gezählt. Die Nasopharynx-Karzinome sind häufig auch einfach Nicht-Plattenepithelkarzinome, haben also eine andere Histologie. Bei den Speicheldrüsenkarzinomen ist es auch so. Da ist der Großteil gutartig und eben auch nicht-epithelialer Histologie.

**Frau Dr. Grell:** Das hätte dann doch dazu geführt, dass Sie die Plattenepithelkarzinome hätten einschließen können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zunächst einmal Herr Professor Wörmann zur Histologie, dann Frau Kupas.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Derselbe Punkt: Das sind kleine Entitäten; es hätte sehr heterogene Subgruppen gebracht. Speicheldrüsenkarzinome sind sehr selten, Nasopharynxkarzinome auch. Da hätte ich Sorgen, ob sie etwas mit EBV zu tun haben. Wir würden das als andere Biologie werten, wenn das so ist.

Noch einmal zu der Frage in Bezug auf Cetuximab mit der Auswertung und dem signifikanten Unterschied: Nach unseren Daten aus der Primärpublikation waren nur 15 Patienten im Vergleichsarm der Cetuximab-Studie. Das macht es wirklich schwierig, da Signifikanzen auszurechnen. Mehr waren es nicht im Vergleichsarm.

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

**Frau Dr. Grell** Sie haben angesprochen, dass diese Tumoren, Nasopharynx und Speicheldrüse, eine andere Prognose haben. Es gibt in Ihrer Studie eine hohe Disbalance, was die Mundhöhle als Ursprungsort angeht. Gibt es Unterschiede bezüglich des Risikos, Mundhöhle zu nicht Mundhöhle? Das sind immerhin 10 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Markhauser. – Sie sind freudig erregt, dass Sie es beantworten dürfen.

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Frau Dr. Markhauser (BMS):** Ich habe die Information leider nicht da; das müssten wir nachreichen.

**Frau Dr. Grell:** Sie haben doch Baseline da. Das fällt doch bei jedem sofort auf, dass zwischen Komparator und Verum dieser große Unterschied ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Aber wir haben im Moment keine Informationen, ob die Prognose für sie schlechter oder besser ist. Das müssten wir nachreichen. Die Baselinedaten kennen wir natürlich.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Auch wieder aus der Primärpublikation: Die Hazard Ratio war in allen drei Entitäten, also Larynx und verschiedene Lokalisationen, immer zwischen 0,7 und 0,75. Da hat sich zumindest in den Daten, die ich aus dem *New England Journal* kenne, kein Unterschied gezeigt.

**Frau Dr. Grell:** Professor Wörmann, darf ich noch einmal nachfragen? Und generell Mundhöhle, etwas günstiger prognostisch – das ist ja die größte Gruppe, nicht? –, auch wegen der Toxen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir machen bisher keinen Unterschied, weil wir die Unterschiede für nicht signifikant halten; wir machen es in allen Studien gleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell, weitere Fragen?

**Frau Dr. Grell:** Nein, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann danke schön. – Dann Frau Groß.

**Frau Groß:** Meine Frage war im Prinzip die gleiche, die auch Frau Müller hatte, ob die zur Auswahl stehenden Therapien auch die deutsche Versorgungsrealität abgedeckt haben, und das wurde ja auch schon bestätigt. Insofern erübrigt sich die Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Frau Geier, bitte.

**Frau Dr. Geier:** Ich habe noch einmal eine Nachfrage zur Therapie in der Studie: Wurden auch nicht medikamentöse Verfahren in Kombination eingesetzt, und wenn ja, in welchem Umfang?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Es waren sowohl Resektionen als auch Bestrahlungen in der Studie erlaubt. Wir haben zuerst, weil wir uns die subsequenten Therapien angeschaut haben, gedacht, es wurde gar nicht eingesetzt. Es ist aber eine ganz kleine Anzahl von Fällen, in denen es eingesetzt wurde, relativ verschwindend gering. Die genauen Zahlen müsste ich jetzt noch einmal nachgucken. – Acht mit Bestrahlungen und drei mit Resektionen, also ganz, ganz wenige Patienten. Aber es war eine Option für den Arzt: Er konnte das machen, es war erlaubt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich frage, weil jetzt gerade immer wieder über MTX-Population und Gesamtpopulation diskutiert wurde: Herr Wörmann, Sie sagten eben, Sie hätten sich gewünscht, dass das ausgewertet worden wäre. Wir haben es ja ausgewertet; in unserer Bewertung ist ja die Gesamtpopulation auch ausgewertet, damit man sich diese Informationen entsprechend anschauen kann.



Da vielleicht nur zu dem Punkt der Schleimhautentzündung. Sie sehen exakt dasselbe Bild in der MTX-Teilpopulation, das Sie auch in der anderen Teilpopulation sehen; dies erst einmal nur als Hinweis. Dazwischen gibt es überhaupt keine Interaktion. Damit will ich es nicht kleinreden, insbesondere will ich auch keinen Effekt von Nivolumab kleinreden, weil es sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der MTX-Teilpopulation einen Vorteil gibt. Sie sehen, dass das insbesondere auf Basis nicht schwerwiegender Ereignisse so ist. Aber, wie gesagt, zwischen MTX-Stratum und dem anderen Stratum besteht überhaupt kein Unterschied; es sind an dieser Stelle praktisch identische Zahlen.

Ich habe aber eine andere Frage, wenn es um die Gesamtpopulation geht. Wir haben in unserer Bewertung ja auch geschrieben, dass es eben doch einen sehr relevanten Effektmodifikator gibt; das ist die Cetuximab-Vorbehandlung. Da sehen Sie nämlich, dass Patienten, die eine Cetuximab-Vorbehandlung hatten, nicht von Nivolumab bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren. Wie würden Sie diese Daten interpretieren? Zudem ist das die größere Gruppe, 60 Prozent, wenn ich mich recht entsinne, also ungefähr fifty-fifty. Aber ich glaube, die Gruppe ist ein bisschen größer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich fange vielleicht damit einmal an: Ja, wir haben diesen Beleg auf Interaktion in der Subgruppe gesehen, das ist richtig. Wir sehen da gleichgerichtete Punktschätzer, aber eben keinen signifikanten Effekt mehr in der Gruppe der Vorbehandelten. Wir sehen es in der MTX-Gruppe nicht, obwohl wir in ihr auch mit Cetuximab vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten haben. Von daher haben wir diese Subgruppe nicht separat ausgewertet, weil wir das unter die Zufallsbefunde sortiert haben und wir auch keine Rationale dafür haben, warum dieser Effekt aufgetreten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich finde es ein bisschen widersprüchlich, dass Sie jetzt eine MTX-Population zur Untersuchung heranziehen, um zu sagen, bei der Gesamtpopulation betrachten wir das dann nicht. Dieser Effekt ist ja erst einmal in der Gesamtpopulation da. Man muss sich dann fragen, wodurch er zustande kommt. Vielleicht hätten Sie dann an dieser Stelle auch eine Interaktionsuntersuchung innerhalb des anderen Stratums machen können. Wenn Sie das nämlich bei MTX nicht sehen, haben Sie möglicherweise bei den anderen Therapien, Docetaxel und Cetuximab, hier einen wesentlichen Unterschied. Genau die Tatsache, dass Sie bei MTX eine solche Interaktion nicht sehen, macht es ja sehr wahrscheinlich, dass Sie genau bei den Therapien, die nicht zugelassen sind, die Cetuximab-Vorbehandlung als einen sehr starken und noch relevanteren Effektmodifikator als in der Gesamtpopulation haben. Aber das haben Sie offensichtlich nicht untersucht, nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir haben uns natürlich irgendwie Baseline-Kriterien angeschaut, haben angeschaut, ob da irgendwelche Imbalancen sind, wodurch dieser Effekt zustande kommt, aber die Untersuchung haben wir tatsächlich nicht gemacht. Das ist ein guter Punkt. Sie könnten wir auch noch machen und könnten sie auch nachreichen, wenn es interessant ist. Wir haben zumindest keine direkte Rationale gefunden, weshalb wir gesagt haben, dieser Effekt ist für uns ein echter Effekt. Deswegen haben wir da auch keine separate Ableitung gemacht. Aber wir haben uns das natürlich angeschaut, und gerne reichen wir diese Analyse noch nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend? – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Leitlinienmäßig gucken wir noch ein bisschen weiter, wenn das so ist. Eine der kritischen Fragen bei diesen Tumoren ist zurzeit die Bedeutung des humanen Papillomvirus. Ein Teil ist damit assoziiert, und die Patienten haben eine andere Prognose, ein anderes Ansprechen auf Chemotherapie. In den USA ist die Rate von HPV-Positiven höher als in Deutschland, als in Europa oder in Mitteleuropa. Trotzdem ist das eine deutlich zunehmende Population, in den Publikationen immer als P16 bezeichnet. Auch dort scheint sich eine Relevanz abzuzeichnen. Nur halten wir die Gruppe für zu klein, um daraus jetzt eine Interpretation zu machen. Das betrifft ein bisschen auch die Cetuximab-Diskussion, weil auch dort eine Interaktion mit P16-Expression bekannt ist. Wenn wir dann obendrein auch noch die PDL-1-Expression einbeziehen, die unter 1 Prozent hatten, die in der retrospektiven Analyse auch schlechtere Ergebnisse hatten, wird es relativ komplex, und dafür ist die Studie zu klein. Spannend ist das, und ich glaube, mittelfristig wird es da Untergruppen geben, die für uns klinisch relevant sein werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, ergänzend.

**Herr Dr. Kaiser:** Ergänzend dazu: Das ist nachvollziehbar. Wir haben ja folgenden Punkt: Bei Cetuximab-Vorbehandlung haben wir eine 100-Prozent-Erhebung bei den Patienten. Bei den anderen beiden Parametern, die Sie genannt haben, HPV und PDL-1, haben Sie eine 60- und 70-Prozent-Erhebung. Sie haben da also schon in den Subgruppenanalysen ganz große Probleme, weil Sie keine Vollerhebung haben und sich die Erhebung des Merkmals zwischen den Gruppen auch noch deutlich unterscheidet: Sie haben in Nivolumab eine andere Erhebungsquote, als Sie das in dem Vergleichsarm haben. Deswegen wäre ich sehr zurückhaltend mit diesen beiden Punkten, HPV und PDL-1; aber das andere ist eine 100-Prozent-Erhebung, und da sehen Sie eine deutliche Effektmodifikation.

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

**Frau Dr. Müller:** Noch einmal ganz kurz eine Nachfrage, weil Sie, Frau Dr. Kupas, eben angekündigt haben, dass Sie diese Daten, die Herr Kaiser eben ansprach, nachliefern könnten. Wie schnell könnten Sie sie nachliefern, in welchem Zeitraum? Also, für die Gesamtpopulation eben, diese Effektmodifikation.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Für die Gesamtpopulation haben wir ja diese Effektmodifikation gesehen. Das wäre jetzt der Vergleich Methotrexat gegen Docetaxel und gegenüber Cetuximab noch einmal für diese Subgruppe.

(Frau Dr. Müller: Genau!)

Üblicherweise gewährt uns der G-BA eine Frist von einer Woche, und die würden wir auch einhalten können, wenn das in Ordnung wäre.

**Frau Dr. Müller:** Das wäre möglich in der Zeit. – Gut, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Weitere Fragen? – Da sehe ich keine. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, Herrn Pfeil oder wer auch immer möchte, aus Ihrer Sicht die letzten 55 Minuten zusammenzufassen. – Bitte schön.

**Herr Pfeil (BMS):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank, meine Damen und Herren, für die offene Diskussion. Wir haben uns heute viele verschiedene Themen heute angeschaut, insbesondere zum Aspekt Eignung der Studie.

Herr Dr. Kaiser, Sie haben unter anderem eine Frage gestellt, die ich jetzt zum Schluss gerne noch einmal aufgreifen würde, ob die Studie als Ganzes geeignet sei, eben diese Population, die die Zulassung darstellt, vollumfänglich darzustellen, insbesondere im Zusammenhang mit folgender Frage: Haben wir Daten über sechs Monate hinaus? – Wir haben keine Daten; das haben Sie völlig korrekt festgestellt. Was wir aber haben, sind sehr gute Daten in dem Bereich bis sechs Monate bei Patienten, die eben für eine Plattenepitheltherapie nicht infrage kommen. Das sind diejenigen Patienten, die, wie wir gehört haben, einen sehr hohen medizinischen Bedarf haben und für die es insbesondere den Bedarf für neue und sehr wirksame Therapien gibt.

Ich glaube, wir haben es tatsächlich bei Kopf-Hals-Tumoren mit einem sehr heterogenen Patientenkollektiv zu tun, sodass eigentlich eine klinische Studie kaum jemals in der Lage sein kann, jede denkbare Therapiesituation letztlich mit statistischer Signifikanz zu beleuchten. Dennoch haben wir eben mit CheckMate 141 eine Studie, die in einem aus unserer Sicht sehr versorgungsnahen Setting zeigt, dass die Patienten mit Nivolumab in zweifacher Hinsicht profitieren, nämlich von einer verbesserten Chance auf Überleben bei einer besseren Verträglichkeit.

Mit diesen Vorteilen sowohl bei der Wirksamkeit als auch bei der Verträglichkeit trägt Nivolumab zu einer Verbesserung der Situation der betroffenen Patienten bei. Daher halten wir den mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab im gesamten Anwendungsgebiet für gerechtfertigt. – Das war es von unserer Seite. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Diskussion und für die Beantwortung der Fragen, die wir jetzt selbstverständlich in unsere Entscheidung einzubeziehen haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.57 Uhr