

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Nivolumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. November 2017  
von 10.02 Uhr bis 11.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Ebsen

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

Frau Dr. Herrmann

Herr Dr. Kusick

Herr Pfeil

Herr Dr. Schwenke

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

Herr Dr. Emig

Herr Dr. Schymura

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

Frau Dr. Sahakyan

Frau Wieland-Schulz

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

Herr Dr. Buhck

Herr Hildebrandt

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):**

Herr Prof. Dr. Roigas

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

Herr Dr. Schraishuhn

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich bitte Platz zu nehmen, damit wir in die Anhörung einsteigen können. – Ich begrüße alle jetzt neu in den Saal Gekommenen herzlich an diesem schönen Morgen. Wir widmen uns dem Thema Nivolumab von BMS mit einem neuen Anwendungsgebiet, dem Urothelkarzinom.

Sie kennen im Grunde die routinemäßigen Bemerkungen, die wir zu Anfang machen. Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen. Sie wissen, es wird ein Wortprotokoll geführt wird; es läuft auch ein Tonband mit. Meine Bitte wäre, dass Sie dann, wenn Sie sich melden, das vertretene Unternehmen oder die Institution entsprechend nennen, und vor allem, dass Sie das Mikrofon benutzen, damit auch die Protokollanten das recht gut verstehen können.

Ich stelle zunächst einmal ganz formell fest, wer heute jetzt hier anwesend ist. Ich fange an mit Bristol-Myers Squibb: Ich sehe, Frau Dr. Hermann ist da, ebenso Herr Dr. Kusick. Herrn Pfeil habe ich gerade gesehen, Herrn Schwenke habe ich eben schon die ganze Zeit gesehen. – Herzlich willkommen! – Herrn Professor Ludwig habe ich gesehen, Herrn Dr. Spehn habe ich auch schon gesehen.

Dann fahre ich fort mit AstraZeneca: Herr Dr. Ebsen ist da, sehe ich gerade. Herr Wörmann hat sich entschuldigt. Von der Deutschen Gesellschaft für Urologie sehe ich Herrn Professor Roigas. Lilly Deutschland wird von Herrn Dr. Emig und Herrn Dr. Schymura vertreten – beide sind anwesend. Von MSD Sharp & Dohme sind – ich bitte um Nachsicht; falls ich den Namen falsch aussprechen sollte, dann korrigieren Sie mich bitte entsprechend – Frau Dr. Sahakyan sowie Frau Wieland-Schulz anwesend. Entschuldigt haben sich von Pierre Fabre Pharma Frau Dr. Edlich und Herr Dr. Rosé; sie mussten absagen, weil sie verhindert sind. Von Roche Pharma sind Herr Dr. Buhck und Herr Hildebrandt anwesend. Vom vfa habe ich Herrn Dr. Werner und Herrn Schraishuhn gesehen. Herzlich willkommen!

Dann können wir in die Anhörung einsteigen. Zugrunde liegt eine IQWiG-Nutzenbewertung, die am 2. Oktober 2017 veröffentlicht worden ist. Das IQWiG kam zu dem Ergebnis, das ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Hierbei geht es insbesondere um die Frage der Verwertbarkeit des indirekten Vergleiches. Im historischen Vergleich wird man tatsächlich im Grunde einen Themenschwerpunkt setzen müssen. Andere Themen haben Sie schon erwähnt: Kritik an der Selektion der dargestellten uEs etc. pp.; ich will das jetzt nicht im Einzelnen wiederholen. Für uns sind wichtige Punkte für die Anhörung die Frage, wann mit vergleichenden Studiendaten gerechnet werden kann, sowie insbesondere Fragen an die Kliniker, für welche Patienten Nivolumab eine erforderliche Therapieoption ist. Das sind die Schwerpunkte, die wir momentan gesehen haben.

Sie kennen das übliche Prozedere. Ich muss noch darauf hinweisen, wer Stellungnahmen abgegeben hat. Das waren natürlich BMS, dann die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Kombination mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie, MSD Sharp & Dohme, Merck Serono, Pierre Fabre Pharma GmbH, Roche Pharma AG, AstraZeneca, Lilly und der vfa.

Wir steigen jetzt in die Anhörung ein, und wie üblich hat der pU als Erster das Wort. – Wer möchte es ergreifen? – Frau Dr. Hermann, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Hermann (BMS):** Sehr geehrter Herr Dr. Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich danke Ihnen erst einmal dafür, dass Sie uns zu Beginn der heutigen Anhörung die Möglichkeit geben, einige Anmerkungen zu Nivolumab im Anwendungsgebiet metastasiertes Urothelkarzinom zu machen. Dazu möchte ich Ihnen zuerst einmal meine heute anwesenden Kollegen vorstellen. Ganz au-

ßen sitzt Herr Dr. Schwenke für Methodik und Statistik, daneben Herr Dr. Kusick, verantwortlich für die Medizin, und links von mir sitzt Herr Pfeil aus dem Bereich Market Access. Mein Name ist, wie ich schon sagte, Dr. Hermann; ich komme auch aus dem Bereich Market Access.

In der Indikation fortgeschrittenes Urothelkarzinom ist Nivolumab der erste zugelassene Wirkstoff mit einem neuen Wirkprinzip. In diesem Anwendungsgebiet hat es seit vielen Jahren keine neuen Entwicklungen gegeben. Für BMS war es daher wichtig, Patienten das Produkt frühzeitig zur Verfügung zu stellen und die Zulassung auf Basis der einarmigen Studien CheckMate 032 und CheckMate 275 zu beantragen. Jenseits der grundsätzlichen methodischen Fragen ist es uns wichtig zu zeigen, dass Nivolumab bei der Behandlung im Indikationsgebiet Urothelkarzinom eine wichtige Therapieoption darstellt und innerhalb kürzester Zeit nach der Zulassung bereits einen festen Platz in der Behandlung von schwerkranken Patienten mit einer schnell progredienten Erkrankung hat. Genau diesen Punkt betonen wir, nicht so sehr die technisch-methodischen Aspekte oder die Frage, in welche Kategorie der Zusatznutzen einzuordnen ist.

Wir sprechen heute nicht über die gut behandelbaren Patienten, sondern wir sprechen heute über die Patienten mit dem fortgeschrittenen Stadium, für die nichts anderes als Vinflunin zugelassen ist. Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst das fortgeschrittene Krankheitsstadium des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie. Neben der schlechten Prognose sind die Betroffenen oft extrem durch Nebenwirkungen der bisherigen Therapie belastet. Der ungedeckte medizinische Bedarf besteht somit vor allem im Vermeiden der schweren Nebenwirkungen. Diesen Anforderungen entspricht Nivolumab.

Wir sehen diverse Vorteile in einzelnen unerwünschten Ereignissen, insbesondere bei der Leukopenie und der Neutropenie mit dem CTCAE-Grad 3 bis 4. Bei eben klinisch sehr ernst zu nehmenden Komplikationen der bisherigen Chemotherapie erreicht Nivolumab Vorteile, die als dramatische Effekte klassifiziert werden können. Für das unerwünschte Ereignis febrile Neutropenie mit schwerem lebensbedrohlichem Grad, auch wieder CTCAE Grad 3 bzw. 4, erreicht Nivolumab einen erheblichen Vorteil für die Patienten. Zudem gibt es bei den für Nivolumab spezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen keine signifikanten Effekte zuungunsten von Nivolumab gegenüber Vinflunin. Zur Mortalität zeigte sich in den Daten der eingeschlossenen Nivolumab-Studien ein numerischer Vorteil zuungunsten von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinflunin.

Bei der Lebensqualität zeigt sich das Bild wie folgt: Für Nivolumab waren Daten zur Lebensqualität sowie zur Symptomlast mit dem EORTC QLQ-C30 und die generische Lebensqualität anhand des EQ-5D, erhoben mit der Visual Analog Scale, erhoben worden. Es zeigte sich für ähnlich viele Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung wie auch Verbesserung zum Ausgangswert. Vor dem Hintergrund einer progredienten Erkrankung ist der in der Studie gezeigte Erhalt der Lebensqualität ein Gewinn für Patienten. Damit sehen wir die Daten zur Lebensqualität als unterstützend für die positiven Effekte von Nivolumab bei der Verträglichkeit.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, dies spiegeln die Gespräche mit den behandelnden Ärzten zur Anwendung von Nivolumab beim Urothelkarzinom wider. Die Rückmeldungem zu den klinischen Erfahrungen sind sehr wichtig, die die Bedeutung für die Patienten und so letztlich den klinischen Stellenwert eines Medikaments für deren Versorgung in Deutschland maßgeblich mitbestimmen, wie sie sich auch aus dem täglichen Leben ergeben.

Schließlich zur Frage nach dem Zusatznutzen von Nivolumab. Nach Ansicht von Bristol-Myers Squibb besteht ein deutlich patientenrelevanter klinischer Zusatznutzen, besonders im Hinblick auf die deutlich verbesserte Verträglichkeit bei spezifischen unerwünschten Ereignissen für Nivolumab mit mindestens vergleichbaren Überlebenschancen bei einer stabilen Lebensqualität. Wir sind davon über-

zeugt, dass Nivolumab für die Versorgung von Patienten im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom eine wichtige Therapieoption darstellt, aufgrund eben der klinisch relevanten Vorteile.

Ich habe jetzt noch einmal alle wesentlichen Punkte aufgezeigt, die uns zu unserer Einschätzung geführt haben. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Hermann. – Ich eröffne den Kreis der Fragenden. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Daten zur Lebensqualität. Können Sie etwas zu den Rücklaufquoten sagen, die Sie aus den Studien erzielen konnten? Außerdem habe ich noch eine Frage zu den ECOG-Angaben, die sich laut IQWiG-Bericht ja doch deutlich unterscheiden. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Gibt es bei der Lebensqualität Hinweise darauf, dass es mit den Leukopenien und Neutropenien Zusammenhänge gibt? Gibt es da irgendwelche Effektmodifikationen? Ich frage dies, weil Sie auch sagten, es gebe verbesserte Daten, Verschlechterungen in der Lebensqualität, aber auch Erhalt. Vielleicht können Sie das noch einmal kurz ausführen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (BMS):** Vielleicht fange ich erst einmal mit Aussagen zur Lebensqualität an. Dort haben wir zwei Fragebögen, zum einen den QLQ-C30 und zum anderen den EQ-5D. Dort haben wir uns hauptsächlich die Visual Analog Scale angeschaut. Die Rücklaufquoten waren vergleichsweise hoch. Wir lagen also über 70 Prozent bei Patienten, die mindestens einen Baselinewert und einen Folgewert hatten, sodass man eben auch die Zeit bis zur Verschlechterung sich vernünftig anschauen kann oder vielmehr die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung und Verbesserung sich anschauen kann. Zusätzlich haben wir uns im Modul 4 den Verlauf über die Zeit angeschaut, weil die reinen Eventraten eben nicht alles aussagen. Insbesondere in diesem Fall, da wir nur eine einarmige Studie haben und leider keinen Vergleich zu Vinflunin machen konnten, sieht man in diesem Zeitverlauf sehr schön, dass die Lebensqualität im Mittel sehr stabil ist.

Die zweite Frage bezog sich auf den ECOG-Status, richtig? – Dort war es so, dass wir bei den Nivolumab-Studien ungefähr im Verhältnis von 50 zu 50 Prozent ECOG-0- und ECOG-1-Patienten haben. Ein ähnliches Verhältnis sehen wir bei der Vinflunin-Studie Vaughn 2009 auch. In der Tat sehen wir dieses Verhältnis nicht bei der Bellmunt-Studie. Bei der Bellmunt-Studie von 2009 ist es eben so, dass das Verhältnis von ECOG 0 zu ECOG 1 deutlich zu ECOG 1 verschoben ist, weswegen wir dann auch die Studie von Bellmunt 2009 nur als Sensitivitätsanalyse mit aufgenommen haben, weil es da eben eine Verschiebung gibt und damit das Gesamtüberleben wirklich nicht mehr vergleichbar ist, weil die Prognose unter ECOG 0 und ECOG 1 sehr verschieden ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Teupen, war das ausreichend? – Okay. – Weitere Fragen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich würde gerne zwei Punkte ansprechen. Das eine ist das, was eben gerade diskutiert wurde, der Allgemeinzustand der Patienten. Sie haben gerade darauf hingewiesen, dass in einer der Studien zu Vinflunin, das Sie als Vergleich heranziehen möchten, die Patienten einen schlechteren Allgemeinzustand hatten. Vielleicht könnten die Kliniker dazu noch etwas sagen, inwiefern der hohe Anteil an Patienten mit ECOG 1 in dieser Indikation repräsentativ ist; wir haben hier ja ein fortgeschrittenes Stadium. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund interessant für uns, da ja der pharmazeutische Unternehmer hierbei auf Safety-Vorteil abstellt und damit den Zusatznutzen be-

gründet, unterstützt durch einen numerischen Overall-Survival-Vorteil und insofern folgende Frage natürlich eine besondere Rolle spielt: Ist das Patientenkollektiv repräsentativ? Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage geht auch noch einmal an den Unternehmer. Sie haben es ja schon kurz angerissen. Sie sehen Vorteile bei den spezifischen uEs, also den typischen zytopenischen uEs unter Chemotherapie. Noch einmal: Wie sehen Sie das? Insgesamt haben sich ja bei den Gesamtraten von schweren uEs bei den schwerwiegenden uEs keine großen Unterschiede gezeigt; nicht adjustiert. Wie sehen Sie das vor diesem Hintergrund, wenn es da so große Vorteile gibt, warum sich insgesamt da eigentlich kein Unterschied zeigt? Ist das dann mehr ein Unterschied im Profil, oder ist es ein Vorteil bei der Safety insgesamt?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich schlage vor, dass wir beide Fragen hintereinander beantworten. – Frau Hermann, wollen Sie zunächst einmal beginnen, und dann gehen wir zu den Klinikern? – Oder wer macht das? Herr Schwenke? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (BMS):** Ich fange einfach bei dem letzten Punkt an. Sie hatten angesprochen, wir sähen deutliche Vorteile bei einzelnen unerwünschten Ereignissen. Wir sehen allerdings auch einen signifikanten Vorteil in der Gesamtkategorie unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder 4. Diese sind signifikant, aber erfüllen eben nicht den Tatbestand dramatisch, so wie es das IQWiG mit einem Punktschätzer unter 0,1 definiert. Das ist so. Wir sehen eben insgesamt diesen Vorteil in der Safety, wenn man sich die gesamte Kategorie uE Grad 3/4 anschaut. Wir sehen einige sehr starke Vorteile in den Neutropenien/Leukopenien, wie Sie auch schon angesprochen haben. Wir sehen insgesamt ein sehr vergleichbares Sicherheitsprofil für Nivolumab, wie wir es auch bei anderen Indikationen schon haben, so beim Nierenzellkarzinom, bei dem sehr, sehr ähnliche Nebenwirkungsraten auftreten, sehen, dass auch da der Anteil der Patienten, die uE mit Grad 3 oder 4 haben, sehr ähnlich ist, sodass wir hier sagen können – das hat ja auch die EMA bestätigt –, dass das Sicherheitsprofil für Nivolumab bekannt ist, dass es bei dieser Zulassung keine neuen Sicherheitsaspekte gab und dass wir insgesamt aber bei den einzelnen uEs deutliche Vorteile sehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Ganz kurze Nachfrage. Also, Sie begründen es so, dass Sie praktisch die typischen Nebenwirkungen unter Checkpoint-Inhibitoren, zum Beispiel immunvermittelte uEs, gar nicht mehr genauer angesehen haben, weil Sie vom Nierenzellkarzinom übertragen und nur die für Vinflunin spezifischen uEs angesehen haben. Oder habe ich das jetzt falsch verstanden?

(Herr Dr. Schwenke [BMS] schüttelt den Kopf.)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Schwenke hat den Kopf geschüttelt. – Herr Schwenke, Sie sind dran.

**Herr Dr. Schwenke (BMS):** Wunderbar. – Wir haben uns in der Tat auf der einen Seite alle unerwünschten Ereignisse angeschaut, die für Vinflunin berichtet sind; denn nur für sie kann man einen historischen Vergleich machen. Auf der anderen Seite haben wir uns natürlich alle uEs angeschaut, die unter Nivolumab aufgetreten sind. Hier war es aber so, dass die immunvermittelten Nebenwirkungen alle in einem Bereich von unter 2 Prozent Inzidenzrate waren, sodass wir darauf in dem Dossier nicht weiter eingegangen sind. In der Stellungnahme haben wir das eben noch einmal aufgegriffen, weil es ja im IQWiG-Report angesprochen wurde. Da haben wir wirklich noch einmal den Vergleich mit der sehr konservativen Annahme gerechnet, dass unter Vinflunin wirklich gar nichts auftritt, das heißt wirklich gegen 0 Prozent Inzidenzrate verglichen, und da kommt kein Unterschied heraus.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frage eins. Frau Müller hatte zwei Fragen gestellt.

**Frau Dr. Müller:** Da ging es noch einmal um den ECOG-Status und darum, ob er für diese Population repräsentativ ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kusick. – Wir wollen erst den pU fragen und dann die Kliniker.

**Herr Dr. Kusick (BMS):** Vielleicht kann ich ganz kurz von unserer Seite etwas zum ECOG-Status sagen. Es ist richtig, dass in diese beiden Studien Patienten mit einem ECOG-Status von 0 und 1 eingeschlossen wurden. Allerdings ist es so – das darf man bei dieser Indikation nicht unterschätzen –, dass dies extrem kranke Patienten sind, die letztlich schon eine oder mehrere Therapielinien durchlaufen haben. Die Patienten in dieser Therapielinie, auch in unseren Studien, obwohl sie sozusagen nur einen ECOG-Status 0 oder 1 hatten, haben in über 80 Prozent viszerale Metastasen und eben bis zu 30 Prozent Lebermetastasen. Das heißt, es ist kein Kollektiv, das gesund wäre.

Es ist natürlich auch so – das ist vielleicht an dieser Stelle auch noch einmal deutlich zu machen –: Die EMA hat das Label unabhängig von einem ECOG-Status befürwortet, eben auch deshalb, weil es natürlich schwierig ist, auch ECOG-2-Patienten möglichst zügig in Studien einzuschließen; denn bei dieser sehr, sehr aggressiven Tumorerkrankung muss man schon sagen, dass auch zeitlich ein gewisser Therapiezwang herrscht, um die Patienten möglichst effektiv mit einer Therapieoption zu versorgen. Angesichts dessen haben wir uns, um auch klare Behandlungseffekte von Nivolumab sehen zu können, die wir ja auch sehen, eben dazu entschlossen, dass wir in diesen Studien ECOG-Patienten mit 0 und 1 eingeschlossen haben. Wenn die Frage ist, ob das repräsentativ für dieses Patientenkollektiv ist, lautet die Antwort: Aus unserer Sicht ja, denn es gibt natürlich diese Patienten auch in der Klinik. Vor allen Dingen sind die Studien repräsentativ und auf den deutschen Versorgungskontext gut zu übertragen, weil vor allen Dingen von der CheckMate 275, von der Zulassungsstudie, ungefähr 20 Prozent der Patienten auch in deutschen Studienzentren behandelt wurden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kusick, ich habe Sie so verstanden: Sie sagen, Sie haben im Übrigen die schwerkranken Patienten im Fokus, im Grunde als nur eine Gruppe. Auf der anderen Seite sagt die AkdÄ, dass insgesamt, gerade mit Blick auf die uEs, die Kollektive im Grunde sehr heterogen waren. Ich sehe da noch eine Diskrepanz zwischen den Auffassungen. – Bitte, Herr Kusick.

**Herr Dr. Kusick (BMS):** Dazu ist zu sagen, dass wir natürlich in Studien probieren müssen, um den gerade angesprochenen Behandlungseffekt deutlich zu sehen, dass wir uns ein relativ homogenes Patientenklientel suchen. Das ist sehr schwierig, denn aufgrund von vielen Begleiterkrankungen ist gerade bei diesem aggressiven Tumor, dem fortgeschrittenen Urothelkarzinom, das Patientenkollektiv sehr heterogen. Wie gesagt, wir haben in den Studien ECOG-Patienten mit 0 und 1 eingeschlossen. Die EMA hat das Label sehr breit gefasst, sodass es immer eine individuelle Entscheidung des Arztes natürlich auch aus interdisziplinären Tumorkonferenzen ist, welche Therapieoption mit einem jeweiligen Patienten am besten durchgeführt wird. Da sind wir der Meinung, dass wir mit Nivolumab, gerade, was die Verträglichkeit angeht, eine sehr gute Alternative zu Vinflunin zur Verfügung stellen können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay – Wie sieht das die AkdÄ? – Herr Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich beginne bei dem ECOG: Sie haben gesagt, es gibt in der Klinik Patienten mit dem ECOG 0; ja, die kennen wir auch. Aber deren Anteil ist gering, deren Anteil ist nicht 54 Prozent, sondern eher noch niedriger als das, was bei Bellmunt in der ersten Studie war; da hatte er 29 Prozent Patienten mit ECOG 0. ECOG 0 heißt, dass die Patienten keinerlei Beschwerden durch die Erkrankung haben; die haben ihren Allgemeinzustand so, wie sie ihn ohne die Erkrankung auch hätten. Also ist hier hoch selektioniert worden. Wenn Sie 29 Prozent und 54 Prozent vergleichen, ist das schon deutlich.

Der ECOG hat einen gesicherten Einfluss auf die Überlebensprognose; das ist je nach Studie. Das geht bis hin zur Halbierung der Überlebenszeit in den fortgeschritteneren Stadien. Das ist auch in den Studien von Pembrolizumab enthalten. Also, es ist ein klarer, harter Prognosefaktor.

Die ECOG-Einstufung beeinflusst auch die Toxizität. Wir haben da einmal nachgelesen und haben gefunden, dass eben die Inzidenz von Nebenwirkungen auch mit dem ECOG korreliert. Also verzerrt der ECOG nicht nur die Mortalitätsdaten – das haben Sie ja eingeräumt, dass Sie sie deswegen nicht benutzen können –, sondern Sie haben auch noch eine gewisse Verzerrung im Bereich der Toxizität zu gewärtigen, was ja auch plausibel ist, dass die Patienten, die schlechter dran sind, eine Therapie ein Stück schlechter vertragen.

Die Frage geht ja dahin, ob ein Vergleich mit historischen Kontrollarmen ausreicht, um die Wirksamkeit oder einen Zusatznutzen zu belegen. Wir sehen das, wie wir auch geschrieben haben, so nicht, und zwar zum Ersten, weil dieser Vergleich nicht ausreichend untermauert ist. Das Zweite ist, dass man jetzt die Surrogate nimmt: Wirksamkeit von Nivolumab beim Urothelkarzinom 20 Prozent Remissionsrate, 3 Prozent davon Vollremission, Überleben von achteinhalb Monaten, ein progressionsfreies Überleben von zwei Monaten, und nach sechs Monaten sind noch 26 Prozent der Patienten ohne Progression. Das heißt also, dass nach einem halben Jahr drei Viertel der Patienten progredient sind. Das ist nicht signifikant besser als die vorherigen Daten von Vaughn und Bellmunt mit Vinflunin. Da muss man sagen, dass die Vergleichstherapien ja äußerst unbefriedigend sind. Es gab bis vor einem halben Jahr keine Substanz, die in einer Studie gezeigt hat, dass die Patienten in der zweiten Linie unter dieser Therapie länger leben als unter einer Vergleichstherapie. Auch Vinflunin hatte erst einen Vorteil angenommen; bei der Nachauswertung, fünf Jahre später, war das nicht mehr signifikant. Zur Morbidität gibt es keine überzeugenden Daten.

Ein Stück hat es sich nach dem Pembrolizumab geändert; das werden alle wissen. In diesem Zusammenhang wurden Daten zur Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms veröffentlicht. Da gibt es einen Überlebensvorteil von drei Monaten – die Kurven gehen bis jetzt nicht auseinander –, der signifikant ist; das ist ja im *New England Journal* in diesem Jahr publiziert worden.

Eine dritte Compagnie hat Atezolizumab in eine Phase-III-Studie geschickt. Da wurde dann im Mai als Presseerklärung herausgegeben, dass der primäre Endpunkt des Overall Survivals verfehlt worden ist. Das ist im Oktober in Florenz einmal auf einem Kongress gebracht worden. An die Effektivität sind sie nicht herangekommen. Also, der Stand ist, dass es bis vor ganz Kurzem keinerlei Therapie gab, die bei diesen Patienten patientenrelevante Endpunkte beeinflussen kann.

Zur Toxizität ist unsere Einschätzung: Ja, es ist weniger hämatotoxisch. Das ist aber automatisch da. Wenn Sie ein Immuntherapeutikum mit einer zytostatischen Chemotherapie mit einem komplett anderen Wirkungsprinzip vergleichen, dann müssen Sie eine unterschiedliche Hämatotoxizität haben. Die Frage ist, was dabei an Lebensqualität herauskommt. Dazu haben wir keine Daten mangels Vergleichsgruppe. Aber Sie haben Therapieabbruch wegen unerwünschter Nebenwirkungen erwähnt, und das ist in Ihren historischen Armen und in den Nivolumab-Studien gleich. Von daher ist die Toxizität bisher nur für die Laborbefunde belegt, nicht für die Lebensqualität, nicht für die Abbruchrate,



sodass wir meinen, dass man daraus keinen tragfähigen Vorteil gegenüber der historischen Vergleichstherapie entnehmen kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Spehn. – Bevor sich jetzt vielleicht von BMS jemand dazu melden will, frage ich: Herr Professor Roigas, wie sehen Sie das? Teilen Sie die Einschätzung der AkdÄ, oder wie ist Ihre Position?

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Herr Vöcking, vielen Dank. – Ich bin klinischer Urologe hier aus Berlin und Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Wir haben hier gemeinsam mit der DGHO auch eine Stellungnahme abgegeben, und ich möchte noch einen kurzen Blick in die klinische Situation werfen.

Wenn wir uns Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom anschauen, die eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie hinter sich haben, dann sind das in aller Regel Patienten, die hochgradig auf der einen Seite durch die Vortherapie, aber auf der anderen Seite auch durch die Erkrankung an sich gezeichnet sind. Insofern kann man meines Erachtens in der klinischen Situation so eine gewisse Unterscheidung treffen, einerseits in diejenigen Patienten, die es weiter mit einer Chemotherapie schaffen werden, die angesprochen haben – so ist das jetzt auch gemacht worden; man spricht von den Patienten, die nach sechs Monaten in die Progression kommen und in der Lage sind, vielleicht erneut eine cisplatinbasierte Chemotherapie als eine Option zu bekommen –, und andererseits in die sehr große Gruppe von Patienten, bei denen man immer überlegt, ob man ihnen überhaupt noch eine Therapie gibt, also sowohl Vinflunin als auch jegliche andere Option, wie man es bisher zum Beispiel mit Docetaxel oder mit Taxanen versucht hat.

Das ist eine sehr große Gruppe von Patienten, und ich glaube, wenn man dieser Gruppe von Patienten eine Möglichkeit offerieren kann, eine Therapie anzubieten, die relativ wenig Nebenwirkungen verursacht, insbesondere keine Nebenwirkungen, die nun wieder chemotherapie-assoziiert sind, dann kann das durchaus für den Verlauf der Erkrankung bei diesen Patienten einen positiven Effekt haben.

Das Grundproblem, mit dem wir uns hier herumschlagen – ich sage es einmal vielleicht sogar etwas lapidar –, ist die fehlende Vergleichbarkeit, bezogen auf Effektivitätsparameter. Das ist sehr schwierig. Aber ich denke auch, dass wir bei der Substanz Nivolumab Effekte sehen, die wir auch bei anderen Immuntherapeutika beobachten können, zum Beispiel eine höhere Rate zwölf Monate nach Therapie, so ein Ausgleiten der Überlebenskurve in einen Bereich von 15 bis 20 Prozent Überleben. Das deutet darauf hin, dass möglicherweise Patienten wirklich in Langzeit von einer solchen Immunmodulation profitieren. Solche Patienten sieht man auch in der Klinik bei verschiedenen Entitäten – ich kann das nur für urologische Tumore sagen –, und ich glaube schon auch, dass es ein Unterschied ist; da teile ich nicht ganz die Meinung der Nebenwirkungsbeurteilungen.

Es ist ein Unterschied, ob ich einen Patienten mit Hämatoxizität konfrontieren muss, die bis zu einer Umkehrisolation, bis zu einer multiplen Gabe von antibiotischen Medikamenten führen kann und die Lebensqualität erheblich beeinflusst, bis dahin, dass es potenziell auch zu einer lebensgefährlichen Situation kommen kann, und dies im Gegensatz zu relativ gut verträglichen Substanzen, darunter das Nivolumab, die nur in seltenen Fällen lebensbedrohliche Nebenwirkungen erzeugen. Also, ich persönlich ebenso wie viele Kliniker, die das meiner Meinung nach teilen, sehen schon die gute Verträglichkeit der neuen Substanzen, auch des Nivolumab, als ein Argument zur Behandlung bei dieser ganz schlechten Patientengruppe, mit der wir es sehr viel zu tun haben, hinsichtlich derer ich vorhin sagte, man überlege, ob man diesen Patienten überhaupt noch irgendeine Therapie anbiete.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Ich komme auf meine Frage zurück, die ich ganz am Anfang gestellt habe. Für welche Patientengruppe ist denn dann Nivolumab im Grunde das richtige Mittel? Kann man das eingrenzen, kann man das gar nicht eingrenzen, oder wie sehen Sie das?

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Das ist meines Erachtens schwierig einzugrenzen, weil es formal halt für die Patienten grundsätzlich nach einer Chemotherapie zur Verfügung steht. Ich sehe das Nivolumab mehr in der Ecke für Patienten, die keine andere gute therapeutische Alternative haben, also für die Gruppe, die nicht noch einmal cisplatinbasiert eine Chemotherapie bekommen kann. Da hat man im Vergleich mit dem nur moderat wirksamen Vinflunin meines Erachtens mit dem Nivolumab eine gute Alternative, gerade in Bezug auf die Parameter Lebensqualität, Komplikationen, AEs, all das, was wir gerade diskutiert haben. Ich würde vielleicht nicht für jeden Patienten, der in einer sehr guten Konstitution ist, der vor anderthalb Jahren eine cisplatinbasierte Chemotherapie bekommen und darauf gut angesprochen hat, sofort an Nivolumab denken; da würde ich schon auch überlegen, ob ich vielleicht noch einmal mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie im Sinne dieses Rechallenging-Konzeptes einsteige, eben weil nicht so viele therapeutische Optionen zur Verfügung stehen. Also, ich persönlich sehe schon das Nivolumab bei diesen schwerkranken, in der hinteren Linie der Erkrankung befindlichen Patienten als etwas wertvoller an als in der Gruppe davor, bei den gut behandelbaren. Aber grundsätzlich glaube ich, dass es schon, insgesamt gesehen, eine sehr gute Erweiterung des therapeutischen Spektrums für die Behandler bedeutet, dass man überhaupt jetzt so eine Substanz einsetzen kann, wo man sonst den Patienten immer nur chemotherapeutische Substanzen anbieten konnte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Roigas. – Wie sehen Sie das, Herr Spehn? Ähnlich?

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir kennen die Patienten ja auch, die schwerkrank sind, denen man häufig auch das Vinflunin nicht mehr leicht geben kann. Aber hier geht es um die Beurteilung eines neuen Medikamentes, das mit einem viel, viel besseren Patientenkollektiv untersucht worden ist, was eben nicht auf die Realität übertragbar ist, die Sie geschildert haben. Die Alternativen, die wir haben, sind bei den klassischen, nämlich Vinflunin, Docetaxel, Taxol – diese drei haben Sie ja genannt –, sicherlich etwa von der Wirksamkeit her ähnlich bis gleich. Im Überleben haben wir hier für Nivolumab keinerlei Hinweise, dass es daran etwas ändert. Wir haben aber eben ein Präparat, einen PD1-Inhibitor, der einen Überlebensvorteil gezeigt hat. Das heißt, dass es durchaus möglich ist, mit einem gegebenenfalls anderen PD1-Inhibitor auch eine Verbesserung der Prognose zu erreichen. Hier, bei Nivolumab mit diesen Studien, aus diesen Daten, die wir hier haben, können wir keinen Hinweis oder Beleg für eine Verbesserung der Morbidität oder der Überlebenszeit erkennen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kusick.

**Herr Dr. Kusick (BMS):** Vielleicht erlauben Sie mir einige Anmerkungen dazu und auch zu den Punkten, die Sie vorhin angesprochen hatten.

Zum einen ist festzuhalten, dass momentan in den aktuell gültigen S3-Leitlinien in dem Therapiesetting, in dem wir uns gerade bewegen, Vinflunin die einzige Substanz ist, die überhaupt laut Leitlinien zugelassen ist. Über die anderen Therapieoptionen kann man sich unterhalten, aber über Offlabel-Einsatz. Die zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren ist nun einmal Vinflunin.

Ich würde gerne auf die Ansprechrate, die Sie vorhin anmerkten, kurz eingehen. Wenn man sich jetzt einmal diese Therapielinie und auch die Patienten vor Augen hält, um die es ja im Endeffekt geht, so sind es Patienten, die eigentlich so keine andere Option mehr haben. Wenn man sich da überlegt, dass aber ein Fünftel der Patienten, nämlich in den gepoolten Daten 21 Prozent, immerhin ansprechen, dann ist das für diesen aggressiven Tumor, der sehr schnell fortschreitet, ein Meilenstein; das muss man tatsächlich an dieser Stelle einmal sagen. Wenn man sich zudem überlegt, dass weitere 24 Prozent unter dieser Therapie eine stabile Erkrankung haben, dann sind Sie da knapp – das ist jetzt etwas aufgerundet – bei der Hälfte der Patienten, und da man muss sagen, es ist schon schwierig, dieses Therapieziel so auch mit Vinflunin zu erreichen.

Ein anderer Punkt war das progressionsfreie Überleben; darauf möchte ich gerne eingehen. Es stimmt, in den Studien beträgt das progressionsfreie Überleben zwischen zwei und drei Monaten. Das ist ein sehr wichtiger Endpunkt, für uns auch; allerdings ist natürlich auch das Gesamtüberleben sehr wichtig.

Eine Bemerkung vielleicht noch zum progressionsfreien Überleben: Man sieht ja in der Bildgebung zum Beispiel die Zunahme bestimmter Läsionen um 30 Prozent oder mehr und sagt dann, dieser Patient hat einen Progress. Aber dieser Patient merkt in den meisten Fällen nur deshalb, weil die Bildgebung dort einen Progress angibt, ja noch nicht, dass er deutlich progredient ist. Das ist etwas, worauf ich gerne noch einmal eingehen würde. Gerade bei den Therapieansprechern, die wir haben, bleibt ja die Lebensqualität zunächst stabil und steigt zum Ende mit einer leichten Tendenz an. Das heißt, diese Patienten, die ansprechen, haben sehr wohl eine gute Lebensqualität. Vielleicht noch eine Zahl, die ganz interessant ist: Das Einjahresüberleben bei denjenigen Patienten, die ansprechen, unabhängig vom PD1-Status, beträgt 96 Prozent. Das wollte ich an der Stelle noch erwähnen.

Die spezifischen unerwünschten Ereignisse sind uns eben deshalb so wichtig, weil es tatsächlich in dieser Indikation massiv patientenrelevant ist; denn es macht schon einen Unterschied – Herr Professor Roigas hat das gerade aus der klinischen Sicht erklärt –, ob Sie sich bei ungefähr der Hälfte der Patienten über die Hämatotox Gedanken machen müssen oder ob Sie das eben nicht müssen. Da sehen wir hier einen sehr deutlichen Vorteil für das Nivolumab, und es hat deshalb auch deutlich eine klinische Relevanz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Kusick. – Herr Spehn, wollen Sie noch einmal darauf erwidern? – Nicht mehr. Dann gehe ich jetzt in der Liste weiter. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. – Ich habe eine ganze Reihe von Punkten. Zunächst noch einmal, Herr Kusick: Ihre Begründung, warum Sie in Ihre Studien nur Patienten mit ECOG 0/1 eingeschlossen haben, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen. Sie sprechen von Behandlungsbedürftigkeit und von der Notwendigkeit, zügig Patienten einzuschließen. Das können Sie mit ECOG-2-Status-Patienten genauso erreichen. Auch weiß ich nicht, warum Sie, wenn Sie eine nicht vergleichende Studie machen, jetzt unbedingt ein homogenes Patientenkollektiv brauchen. Wenn Sie Overall Survival als Endpunkt haben, wird das noch einmal unerklärlicher. Also, aus meiner Sicht ist es nicht nachvollziehbar, dass sie in diese Studie ausschließlich Patienten mit ECOG-Status 0 und 1 eingeschlossen haben.

Ich möchte auf die Daten zurückkommen, die wir zu den unerwünschten Ereignissen haben. Das Ganze krankt ja daran, dass wir nicht in der Lage sind, weder Mortalität noch Morbidität, aber auch die Nebenwirkungen zwischen dem Testpräparat und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Sie haben die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse angesprochen. Dazu möchte ich nur kurz darauf hinweisen, dass wir keine Gesamtrate der immunvermittelten unerwünschten Er-

eignisse haben – wir wissen also nicht, wie viele Patienten insgesamt betroffen sind –, sondern es lediglich nach Einzelereignissen aufgesplittet ist. Auch die Einzelereignisse sind auf solche beschränkt, in denen immunmodulierende Medikation zur Behandlung des Ereignisses eingesetzt wurde; also ist auch das lediglich ein Ausschnitt.

Überhaupt nicht gesprochen haben wir bisher über weitere schwere unerwünschte Ereignisse, die unter Ihrem Präparat, unter Nivolumab, aufgetaucht sind. Da möchte ich insbesondere Infektionen und parasitäre Erkrankungen ansprechen, die in beiden Armen, die Sie vorgelegt haben, 17 bis 18 Prozent betreffen. Es gab also schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei einem hohen Prozentteil der Patienten und darüber hinaus schwere Erkrankung des Gastrointestinaltrakts noch einmal bei etwa 13 Prozent der Patienten. Es ist also nicht so, dass Sie unter Nivolumab keine schweren Nebenwirkungen haben. Sie haben natürlich – darauf hat Herr Spehn schon hingewiesen, und das ist erwartbar – nicht die hämatotoxischen Nebenwirkungen, weil Sie keine Chemotherapie einsetzen. Sie haben aber andere Nebenwirkungen, und da sehen wir zum einen substantielle Nebenwirkungen und zum anderen nicht die Möglichkeit, das tatsächlich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

Darüber hinaus möchte ich darauf hinweisen, dass Sie bei 6 Prozent der Patienten Tod nach unerwünschtem Ereignis haben, zusätzlich zu dem Versterben aufgrund der Grunderkrankung. Das halte ich für eine solche Population in einer derartigen Studie auch für einen sehr hohen Prozentsatz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (BMS):** Vielleicht fange ich erst einmal an. Sie haben ja viele Punkte aufgeführt, unter anderem – Ich springe einmal in den Safety-Teil, in den Sicherheitsteil. Dort hatten Sie angesprochen, dass unter Nivolumab natürlich auch schwere unerwünschte Ereignisse auftreten; ja, das sehen wir genauso. Wir sehen aber auch – das hat ja auch die EMA bestätigt –, dass nichts Überraschendes aufgetreten ist. Das heißt, alle Nebenwirkungen, die aufgetreten sind, sind vergleichbar zu anderen Indikationen. Es gibt also kein neues Sicherheitssignal.

Auf der anderen Seite hatten Sie angesprochen, dass bei gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen 13 Prozent der Patienten von einem solchen unerwünschten Ereignis betroffen waren. Das ist richtig. Wir sehen aber unter anderem auch unter Vinflunin knapp 16 Prozent der Patienten, die eine Verstopfung hatten, also auch eine Verstopfung Grad 3/4. Allerdings sind – das muss man dazu sagen – unter Vinflunin nur die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in der Publikation aufgeführt. Das heißt, vermutlich ist die Rate noch höher, nur diese 16 Prozent sind berichtet. Wir haben das im Modul 4 nicht mit aufgenommen, weil es eben nur die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse sind, man also nicht sagen kann, wie hoch die Rate wirklich ist. Es gibt auch keine sogenannten nach System Organ Classes kategorisierten unerwünschten Ereignisse, sodass wir da gar keinen direkten Vergleich durchführen können.

Sie sprachen ferner die Infektionen und parasitären Erkrankungen an. Das ist auch eine System Organ Class, also ebenfalls eine Zusammenfassung von mehreren unerwünschten Ereignissen, bezüglich derer wir diesen Vergleich auch nicht ziehen können. Dort sehen wir aber unter Nivolumab hauptsächlich das unerwünschte Ereignis Infektion des Harnblasentrakts, also des Harnleiters, mit knapp 7 Prozent; das ist richtig. Da haben wir in der Tat keine Daten zu Vinflunin, um diesen Vergleich anstellen zu können. Auf der anderen Seite vergleichen wir aber bei Neutropenie/Leukopenie Zahlen von 0 bis 1 Prozent gegenüber 50 bis 58 Prozent Eventraten für Nivolumab gegenüber Vinflunin. Als medizinischer Laie, der ich als Statistiker nun einmal bin, muss ich sagen: Das ist durchaus eine deutliche Hausnummer, zumindest für mich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Was ist mit den Todesfällen? 6 Prozent? – Herr Kusick.

**Herr Dr. Kusick (BMS):** Ein paar Anmerkungen zu den Todesfällen. Es trifft zu, dass wir in dieser Patientenpopulation tatsächlich eine hohe oder höhere Todesrate haben. Aber das lässt sich auch dadurch erklären – darauf ist auch die EMA eingegangen –, dass es natürlich Patienten gibt, die sehr, sehr viele Begleiterkrankungen haben. Wenn Sie sich dieses Patientenkollektiv anschauen, so sind die meisten, weil es nun einmal auch der primäre Risikofaktor ist, Raucher. Das bedeutet hohen Blutdruck und Gefäßsklerose; die meisten Patienten sind tatsächlich voroperiert. Wenn Sie sich anschauen, dass dann die Todesrate nach 30 Tagen nach Beendigung der Therapie etwas höher ist, so ist das die Realität. Aber die EMA hat auch ganz klar gesagt: Es sind keine neuen Sicherheitsrisiken identifiziert worden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Das nehme ich jetzt so zur Kenntnis. Wir haben jetzt immer das Problem: Es gibt keine vergleichenden Daten. Sind denn nun die Daten zu erwarten, oder wie sieht es aus? – Herr Kusick.

**Herr Dr. Kusick (BMS):** In dieser speziellen Indikation, in der wir uns jetzt bewegen, sind von BMS keine neuen Daten geplant. Das hat mehrere Gründe. Zum einen haben wir uns entschieden, weil wir in der Multibasket-Studie, in dieser CheckMate 032, ein sehr gutes Ansprechen und eine sehr gute Aktivität gesehen haben, direkt mit einer Phase II einarmig, wie Sie alle wissen, in die Zulassung zu gehen. Das hat auch die EMA letztlich so gesagt: Es ist in dieser Indikation, hinsichtlich derer jahrelang nichts passiert ist, in Ordnung, dass man keine Phase-III-Daten nachgefordert hat. Das ist also auch bei uns nicht der Plan. Im Übrigen ist es auch ethisch heute in diesem Therapiesetting gar nicht mehr machbar, da noch eine Phase-III-Studie gegen Vinflunin nachzureichen.

Wir haben uns dazu entschlossen, dass wir sehr schnell mit Phase-III-Studien weiter nach vorne in die Therapielinien gehen. Das heißt, es laufen bereits mehrere Studien – eine im Erstlinientherapiebereich, eine im adjuvanten Bereich bei Hochrisikopatienten –, und es wird noch weiter nach vorne gehen in den Bereich des nichtmuskelinvasiven Blasenkarzinoms, um eben diese dann im metastasierten Zustand extrem aggressive Erkrankung früher zwar nicht zu verhindern, aber letztlich vom zeitlichen Verlauf her aufzuhalten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Professor Ludwig, Sie haben sich gerade spontan gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde gerne drei, vier Punkte anmerken. – Zunächst zu Herrn Roigas. Ich kann sehr gut nachvollziehen, obwohl ich sicherlich weniger urotheliale Tumore behandelt habe als er, dass man in der Situation mit den Chemotherapeutika derzeit nicht besonders glücklich ist, dass man wenig Alternativen hat; absolut d'accord. Ich kann ihm nicht zustimmen, was die Umkehrisolation angeht. Mit Hämatotoxizität kennt sich ein Hämatologe relativ gut aus, und die Zahl der Patienten, die ich behandelt habe, glaube ich, reicht aus, um zu sagen, dass das kein so gravierendes Problem ist, wie es dargestellt wurde.

Ich würde aber gern auf einen ganz anderen Punkt eingehen, der auch ein bisschen bei Ihrer Frage durchleuchtete. Wir müssen uns doch jetzt folgende Frage stellen: Wir haben in Amerika im Augenblick fünf zugelassene Wirkstoffe für die Behandlung, auch in den dortigen Guidelines empfohlene. Wir haben in Deutschland bald auch mehrere zugelassene Checkpoint-Inhibitoren oder letztlich Liganden-Inhibitoren. Was sind wir bereit zu akzeptieren oder wie wenig Evidenz fordern wir heute noch

bei der Zulassung eines Arzneimittels, um diese Arzneimittel dann auf den Markt zu bringen und letztlich damit unsere Patienten zu behandeln? Viele von Ihnen werden die Auswertung – –

Immer kam das Argument von dem pharmazeutischen Unternehmer, „die EMA sagt“. Wir wissen heute – viele von Ihnen werden die Arbeit im *British Medical Journal* gelesen haben –, dass die Zulassungen häufig eine ganz lange Latenz haben, bis wir etwas mehr zur Lebensqualität und zum Überleben sagen können. Bei den Analysen, die jetzt gerade publiziert wurden, dauerte es mehrere Jahre. Sie planen keine weiteren Studien, weil die EMA etwas sagt; das heißt, wir werden letztlich das, was wir heute nicht wissen, auch in absehbarer Zeit nicht wissen. Das ist unbefriedigend.

Der zweite Punkt, den ich als sehr unbefriedigend empfinde, ist, dass wir bald viele Alternativen haben werden, aber mit Sicherheit keine Head-to-Head-Studien haben. Herr Spehn ist auf die besseren Daten für Pembrolizumab eingegangen. Woran orientieren sich die Kliniker eigentlich, wenn wir immer mehr akzeptieren, dass so wenig Evidenz zu einer Zulassung ausreicht und die Hersteller anschließend wenig motiviert sind, weitere vernünftige Daten nachzuliefern? Das ist eine extrem unbefriedigende Situation. Ich sage dies, ohne damit den Stellenwert von Checkpoint-Inhibitoren generell infrage stellen zu wollen. Ich glaube, es ist angesichts der wenigen wirksamen Chemotherapeutika extrem wichtig, dass wir Alternativen haben, und ich kann da Herrn Roigas durchaus folgen.

Eine kleine Spitze, Herr Kusick, muss ich doch äußern, oder ich glaube, Herr Schwenke hat es gesagt. Ich finde Folgendes sehr interessant: Wir haben hier so lange diskutiert, dass das PFS in der Onkologie häufig kein so wahnsinnig aussagekräftiger Parameter ist. Jetzt kommt das Argument, wir wissen doch, wenn das PFS sozusagen nur kurz ist, dass es aber für den Patienten überhaupt keine Auswirkungen hat, dass er keine großen Symptome hat, dass es bildgebende Befunde sind. Damit bestätigen Sie indirekt, warum wir das PFS als einen Surrogatendpunkt und nicht als einen sehr aussagekräftigen primären Endpunkt bezeichnen; das empfand ich als interessant zu hören, und da freue ich mich, dass diese Erkenntnis bei der Industrie angekommen ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die letzte Bemerkung lasse ich so im Raume stehen. Das Thema PFS ist natürlich fast eine Never Ending Story, im Grunde auch in diesem Raum hier. Okay. – Herr Kusick, Sie wollen darauf erwidern.

**Herr Dr. Kusick (BMS):** Zu der von Ihnen angesprochenen Spitze wollte ich eigentlich nur ganz kurz sagen und das klarstellen, damit es auch so stehen bleibt, auch im Wortprotokoll: PFS ist ein sehr wichtiger Endpunkt.

(Zurufe: Oh!)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gut, ich lasse auch das jetzt so stehen. – Frau Wieseler, Sie haben eine Nachfrage.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte nur noch einmal das Studienprogramm, das Sie uns hier vorstellen, infrage stellen. Sie haben hier den einen Arm aus einer RCT vorgelegt, in der Sie Nivolumab mono mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab getestet haben. Diese Studie haben Sie 2014 begonnen. Das ist die einzige randomisierte Studie in diesem Anwendungsgebiet, die uns aber keinerlei Daten zu Therapiestandards gibt. Danach haben Sie eben diese einarmige Studie mit 270 Patienten gemacht, die Sie 2015 begonnen haben. Jetzt hören wir dieses Argument, dass es nicht ethisch sei, vergleichend zu testen. 2013 ist eine RCT mit Vinflunin versus Cabazitaxel begonnen worden, 2014 die RCT Pembrolizumab gegen Chemotherapie, 2015 Atezolizumab gegen Vinflunin, also genau die Fragestellung, die wir hier betrachten. Ich sehe nicht, dass es ein ethisches Problem sein soll, aussagekräftige Daten zur Verfügung zu stellen. Diese Tatsache, dass wir hier nur einarmige Evidenz ha-

ben, bringt uns ja genau in die Situation, in der wir hier sind: Wir können nicht sagen, welchen Stellenwert das Präparat in der Behandlung hat. Sie beschreiben immer wieder, dass es aus Ihren Daten kein neues Sicherheitssignal gibt. Das mag für die Zulassung beruhigend sein; uns hilft es aber nicht, das Präparat im Vergleich zu den verfügbaren Therapieoptionen zu beurteilen. Das heißt, aus dieser Situation kommen wir überhaupt nicht heraus. Wie gesagt, da helfen auch diese indirekten historischen Vergleiche nicht, insbesondere nicht in dieser Qualität, also nicht adjustiert. Wir haben einfach nicht die Studien, die wir brauchen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, das stelle ich auch fest. – Herr Kusick. – Gut, eine Frage an die Runde: Hat es von Ihnen Überlegungen gegeben, oder hat es eine Ethikkommission gegeben, die etwas abgelehnt hat, oder wie manifestiert sich da Ihr Hinweis?

**Herr Dr. Kusick (BMS):** Beim ersten Punkt war mir wichtig, das klarzustellen. Das habe ich auch gerade, glaube ich, deutlich gesagt. Das mit dem ethischen Hintergrund bezieht sich auf die jetzige Zeit; das bezieht sich nicht auf die Zeit von vor zwei, drei, vier Jahren. Das heißt, wenn Sie jetzt – das ist natürlich zweifelsohne so – das heutige Therapieumfeld anschauen, Status quo heute, dann ist es letztlich so, dass es dort eine große Dynamik gibt, was auch dem Patienten zugutekommt. Aber jetzt, in der heutigen Zeit – das meinte ich –, kann man ethisch keine Studie mehr gegen Vinflunin aufsetzen. Was vor drei, vier Jahren war und entschieden wurde, das ist richtig, dass wir bei uns eben eine große Effektivität, eine große Aktivität in der Multibasket-Studie gesehen haben und eben deshalb direkt dort weitergegangen sind, um dieses Medikament den Patienten möglichst schnell zur Verfügung zu stellen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, aber es taucht natürlich genau das Problem auf, das Herr Professor Ludwig geschildert hatte: Es wird immer schneller zugelassen, ohne dass wir wirklich im Grunde eine tiefgreifende Evidenz attestieren können. – Herr Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Sie sind zu spät dran, ja. Unsere Frage war ja, warum nicht wie bei den Mitbewerbern vor zwei, drei, vier Jahren eine solche Studie aufgelegt worden ist.

Jetzt noch einmal zu der Situation, die wir haben: Wir haben eine Studie mit dem PD1-Inhibitor Pembrolizumab, die positiv ist, deutlich positiv. Ich sage nur, die Kurven gehen nicht zusammen. Wir haben eine Studie mit einem anderen Medikament, mit Atezolizumab, wobei der primäre Endpunkt des Überlebens verfehlt wurde; die Studie läuft, glaube ich, noch weiter, aber er wurde verfehlt. Zudem haben wir eine dritte Substanz, für die es solche Daten überhaupt nicht gibt. Wenn wir Pembrolizumab und Atezolizumab vergleichen, haben wir einen Hinweis, dass wir nicht bei Substanzklassen aus dem positiven Ergebnis des einen – Pembrolizumab – auf eine Gleichwertigkeit des anderen – Nivolumab – schließen können. Beim Bronchialkarzinom hatten wir eine ähnliche Entwicklung. Also sind Sie nach unserer Auffassung in der AkdÄ eigentlich in der Bringeschuld. Die anderen Compagnies haben es ja vorgemacht. Die Daten müssen wir ja nur bewerten; aber bringen müssen Sie sie.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Hermann.

**Frau Dr. Hermann (BMS):** Ich möchte im Moment eine kleine Anmerkung machen. Heute treffen wir uns, um eben Nivolumab gegen Vinflunin zu vergleichen. Das ist ja etwas, was der G-BA so vorgeschlagen hat, und es ist der Gegenstand der heutigen Diskussion. Ich denke, die Diskussion Pembrolizumab/Nivolumab führen wir, soweit ich richtig informiert bin, in der nahen Zukunft. Insofern sollte man heute wieder auf das Gespräch von heute fokussieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, aber ich habe den Hinweis von Herrn Spehn im Grunde genommen umfassender gesehen. – Okay, gut. – Auf der Liste habe ich jetzt Herrn Müller, Herrn Rodewyk und dann Frau Müller. – Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich wollte noch einmal kritisch nachhaken an die DGU. Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme eben angedeutet, dass Sie den Patienten in der palliativen Situation auch Aussicht auf Überlebensvorteile machen könnten; das habe ich zumindest so verstanden. Ich habe jetzt in der Stellungnahme von Bristol die Aussage, dass es keine Unterschiede gibt, wohlgernekt zu Vinflunin, jetzt gar nicht einmal die anderen PD-L-Antagonisten betrachtend. Ich richte noch einmal an die DGU, aber auch an die AkdÄ eine Frage, die sich vor folgendem Hintergrund stellt: Wenn ich mir den Keynote-Vergleichsarm zu Vinflunin angucke, sind es etwa sieben Monate, und wenn ich mir angucke, was die einarmigen Studien zu Nivolumab im Überleben haben, sind es etwa acht bis neun Monate. Mit welcher Evidenz können Sie, wenn man noch die Aussage von Herrn Spehn hinzunimmt, dass der ECOG-Status ganz maßgeblicher Risikofaktor für die Überlebenszeit ist, denn den Patienten tatsächlich beraten, dass er in der palliativen Situation auch einen Überlebensvorteil erwarten kann, immer im Vergleich zu Vinflunin?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Roigas.

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Diese Frage nehme ich gerne auf, weil wir genau dieses Problem haben, dass wir eben nur sehr wenige Daten letzten Endes zur Verfügung haben. Was wir gemacht haben, DGHO und DGU, ist Folgendes: Wir haben wirklich formal einfach einmal die Zahlen nebeneinander gehalten, wohl wissend, dass das jetzt keine evidenzbasierte Herleitung von Therapieempfehlung ist, ganz und gar nicht. Das ist richtig. Auf der anderen Seite beobachtet man aber Patienten unter einer PD1-/PD-L1-Inhibition, die lange von einer solchen Therapie profitieren. Das sind einzelne Fälle, das mag sich ausdrücken in einer vielleicht etwas erhöhten – ich sage „vielleicht“ bewusst, auch wieder wegen dieser fehlenden Vergleichbarkeit – 12-Jahres-Überlebensrate, die kalkuliert wird und die wir auch bei anderen Substanzen sehen –

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Monate, nicht Jahre.

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** – Monate, Entschuldigung; 12-Monats-Überlebensrate –, die wir aber vielleicht auch ein wenig als Klasseneffekt dieser Substanzen bewerten können. Auf der Basis dieser Daten sind wir zu unserer Empfehlung gekommen.

Was den ECOG angeht: Ja, das ist richtig, aber auch da möchte ich ganz vorsichtig vielleicht einmal hinterfragen. Erstens ist auch die ECOG-Beurteilung nicht immer objektiv. Zweitens habe ich schon gesehen, dass in den Vergleichsstudien die Rate von Patienten mit einer viszeralen Erkrankung, mit einer Lebermetastasierung – also auch sehr wichtige Faktoren, die einen Eindruck geben, wie es dem Patienten geht – nicht so stark unterschiedlich waren. Diese ECOG-Diskussion kann man und sollte man sicherlich führen; aber ich bin mir nicht sicher, ob wir in der Lage sind zu beurteilen, inwieweit das wirklich zu einer Verzerrung geführt hat. Auch das können wir eigentlich nicht gut, meine ich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** An Herrn Roigas noch einmal: Sie haben vorhin den Patienten geschildert, der bei Ihnen in einer solchen Therapiesituation ist, der multimorbide ist, und dann überlegen Sie, was Sie tun. Aber das ist nicht der Patient mit ECOG 0 und 1, denke ich. Wenn wir dann hören, dass wir bei ECOG 0 und 1 durchaus auch tödliche Nebenwirkungen haben – – Bei dem polymorbiden Patien-



ten, den Sie dann haben, sagen Sie dann, okay, wir haben ja nichts anderes, oder? Ich habe ein wenig das Problem: Wie bringen Sie dem Patienten ein Medikament bei, was schon bei relativ Gesunden relativ starke Nebenwirkungen hat? Ich sehe einfach: Wir haben hier zwei unterschiedliche Klientelen, wir haben die Studienpopulation, und wir haben das, was Sie uns vorhin geschildert haben, der Patient, der bei Ihnen in der Klinik ist, der behandelt werden muss. Ihn haben Sie mir als sehr polymorbide beschrieben, und wir haben hier eben durchaus auch eine nebenwirkungsreiche Therapie.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Roigas.

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Auch hier lässt sich die Frage nicht für Sie mit letzter Konsequenz positiv beantworten. Es ist doch ganz klar, dass das Patientengut extrem heterogen ist. Ich weiß gar nicht, ob der Begriff der Multimorbidität jetzt heute hier von mir oder von Herrn Kollegen Ludwig kam. Fakt ist eines: Wenn ich für einen Patienten nach einer Chemotherapie – egal jetzt erst einmal, in welchem Zustand er sich befindet – mit einem metastasierten Urothelkarzinom nach einer weiteren Therapie suche, dann bin ich froh, wenn ich mehr Alternativen habe als nur das Vinflunin.

Dann kommen viele, viele anderen Dinge mit dazu, um eine Entscheidung zu fällen, ob dieser Patient überhaupt therapiert werden kann. Da würde ich sagen, ab ECOG 2, ab hohem Komorbiditätsindex, wird das ganz schwierig und geht sehr in Richtung Best Supportive Care. Bei allen anderen Patienten, die irgendwo zwischen 0 und 1 sind, muss ich mich dann irgendwie entscheiden. Ich glaube schon, dass ich persönlich oft die Entscheidung für eine neue Substanzklasse im Gegensatz zu einer altbekannten, aber nicht sonderlich hilfreichen Chemotherapie treffen würde, so wie ich persönlich das Vinflunin beurteile, natürlich mit dem ganzen Desaster der fehlenden Evidenz – das ist ja irgendwo ein bisschen so –, dass ich trotzdem bei diesen Patienten so argumentieren würde, dass ich sagte, es ist allemal eine Therapie, die man Ihnen anbieten kann, weil es eine moderne Therapie ist und sie relativ gut verträglich für Sie sein wird. Wir haben sehr wenige Daten, um die Effektivität zu einem Vergleichsprotokollarm zu beurteilen. Also, Sie merken, das bleibt sehr individuell. Es ist einfach sehr individuell bei diesen Patienten, und da gibt es nur schwer irgendwie ganz klare Richtlinien, die man in der Klinik wirklich allgemein für die Patienten einsetzen kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Roigas. – Nur zu Ihrer Information: Herr Dr. Rodewyk ist wie Sie Mediziner. Insofern glaube ich, dass Sie an der Ecke großes Verständnis füreinander haben. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich ziehe zurück, weil die Fragen eben gerade von den Vorrednern schon gestellt wurden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? Also, wir stellen fest, das Problem ist im Grunde fehlende Evidenz, und ich habe Sie hier, Herr Professor Roigas, so verstanden, das sei halt nun die Praxiserfahrung, und danach müssten Sie Entscheidungen treffen. Aber Sie stellen eben auch fest, die Evidenz könnte besser sein, um es einmal ganz positiv auszudrücken.

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Herr Vöcking, absolut, ja. Wenn wir darüber reden, kommen wir automatisch auch wieder in den Bereich, dass wir Vergleichsmedikamente, die uns vielleicht in naher Zukunft zur Verfügung stehen, mit bewerten. Das ist natürlich eine Situation, die in der Zukunft dann auch noch einmal sehr stark zeigen wird, welchen Stellenwert jetzt konkret das Nivolumab bei dieser Patientengruppe haben wird.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Meine Frage jetzt an die Runde: Gibt es noch Bemerkungen und Fragen anderer Art? – Ich sehe, das ist nicht der Fall. Dann ist das routinemäßige weitere Vorgehen so: Frau Dr. Hermann, Sie haben, wenn Sie es wünschen, das letzte Wort. – Die Entscheidung trifft aber der Ausschuss.

**Frau Dr. Hermann (BMS):** Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. – Meine Damen und Herren, vielen Dank für die offene Diskussion. Ich hoffe und denke, wir konnten Ihre Fragen weitgehend beantworten. Wie im Eingangsstatement bereits erwähnt, war für uns hier wichtig, mit Ihnen nochmals in den Dialog zu treten. Ich denke, wir konnten aufzeigen, dass und welche Daten wir in der Zukunft zur Verfügung stellen werden und wie das Studienprogramm aussieht; davon konnten Sie sich sicherlich ein Bild machen. Meines Erachtens konnten wir auch ausführlich über die unerwünschten Ereignisse diskutieren und Klarheit schaffen.

Es besteht unserer Auffassung nach eine Verbesserung für die Patienten besonders im Bereich der Verträglichkeit. Hier sind es besonders die unerwünschten Ereignisse Neutropenie und Leukopenie, die wir auch gerade diskutiert haben, mit mindestens vergleichbaren Überlebenschancen bei stabiler Lebensqualität bei Patienten mit einer fortschreitenden Erkrankung. Mit diesen Vorteilen trägt Nivolumab zu einer Verbesserung der Situation der betroffenen Patienten bei. Daher sehen wir einen Zusatznutzen für Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet, und das war der Punkt, den ich hier noch einmal betonen wollte. – Herzlichen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Hermann. Sie können davon ausgehen, dass natürlich die Anhörung in die weiteren Beratungen einfließen wird. Inwieweit Sie insofern überzeugend waren, werden Sie selbst feststellen.

Schönen Dank, danke, dass Sie da waren. Ich schließe damit die Sitzung zu diesem Punkt.

Schluss der Anhörung: 11.08 Uhr