

Mündliche Anhörung



gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Nivolumab (D-628) und Ipilimumab (D-629)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. April 2021
von 12:10 Uhr bis 12:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Neugebauer
Frau Dr. Kupas
Herr Dr. Pieper
Frau Friedrich

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

Herr Schwerdt
Herr Jünemann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Hahn
Frau Niemann

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

Frau Dr. Mark
Frau Dr. Thönnissen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Peters
Frau Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Buschmann
Herr Dr. Ebsen

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

Frau Dr. Sibbe
Herr Gruber

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Dr. Reinmuth

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Huber
Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:10 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit dieser kleinen Verspätung begrüße ich Sie erneut im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Stellungnahmeverfahren Nivolumab/Ipilimumab zur Kombination mit platinbasierter Chemotherapie beim metastasierten NSCLC in der Erstlinie. Wir haben es mit zwei Spiegeldossiers zu tun, mit D-628 und D-629. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März 2021, zu der Stellung genommen haben: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die DGHO, die DGP und die AIO, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme, Eisai, AstraZeneca, Roche Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir erneut ein Wortprotokoll führen und das entsprechend protokollieren müssen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, den ich noch einmal um Verständnis für die technikbedingte Verspätung bitte, müsste zunächst Herr Neugebauer da sein. – Ich sehe Herrn Neugebauer nicht, weil ich nur drei Kacheln vor mir habe, aber das spielt jetzt auch keine Rolle mehr. Herr Neugebauer sind sie da? – Herr Neugebauer ist nicht da? – Das geht nicht. Dann müssen wir die Veranstaltung noch einmal unterbrechen. Wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht anwesend ist, dann macht die Anhörung relativ wenig Sinn.

(Zuruf: Darf ich vielleicht kurz erklären, auch wenn es die Konkurrenz ist: Da ging, glaube ich, der falsche Link herum. Es kam eben ein Link mit der korrekten Einwahl. Ich denke, dass der pU auch darauf gewartet hat.)

Ja, aber dann müssen warten, bis die da sind. Ich unterbreche jetzt für fünf Minuten, in der Hoffnung, dass bis dahin das Verfahren hier in einem rechtsstaatlich geordneten Ablauf erfolgen kann, und dann würden wir noch mal neu anfangen. Tut mir furchtbar leid. Ich entschuldige mich bei Ihnen für diese Komplikation, aber es macht so keinen Sinn. Ohne Herrn Neugebauer oder zwei, drei Leute von BMS macht es keinen Sinn. Wir sind in fünf Minuten wieder da.

(Unterbrechung von 12:14 Uhr bis 12:21 Uhr)

Ich versuche es noch einmal und mache jetzt den erneuten und letzten Versuch für diese Anhörung. Ich begrüße nochmals all diejenigen, die zur Anhörung Nivolumab/Ipilimumab zur Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC in der Erstlinie da sind. Wir haben es mit zwei Spiegeldossiers zu tun, mit D-628 und D-629. Basis der heutigen ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März 2021. – So weit waren wir eben auch schon. – Dazu haben Stellung genommen: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer – der jetzt hoffentlich zugeschaltet ist, ich bitte noch einmal um Nicken, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die DGHO, die DGP und die AIO, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme, Eisai, AstraZeneca, Roche Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. – Es müssten jetzt zugeschaltet sein für Bristol-Myers Squibb Herr Neugebauer. – Herr Neugebauer, sind Sie jetzt da?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich bin da. Wir haben hier ein technisches Problem mit dem Logitech Soundsystem, weil wir extern sind. Wir sitzen zwar alle in einem Raum, aber mit entsprechender Distanz. Aber dieses funktioniert nicht. Ich höre nur über meinen Lautsprecher. Aber wir haben sehr laut gestellt und versuchen, es so zu verfolgen und Ihre Fragen zu beantworten. Die Mikrofone am Tisch funktionieren anscheinend nicht, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist es bei Ihnen so ähnlich, wie bei uns. Es braucht nicht mehr viel, dann schreie ich so, dass sie mich auch ohne Lautsprecher in München verstehen, Herr Neugebauer. Dann können wir die Kinder-Rheumastiftung sofort noch mitmachen, dann haben wir das. – Herr Neugebauer ist da. Frau Dr. Kupas ist auch da. Ich sehe Sie alle nicht, vor diesem Hintergrund müssen Sie – – Dann Herr Dr. Pieper und Frau Friedrich. Ja. Herr Dr. Reinmuth müsste für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin dabei sein, ja. Herr Professor Wörmann ist für die DGHO anwesend, Herr Professor Griesinger für die DGHO. – Herr Professor Griesinger ist nicht da. – Herr Professor Huber für die AIO, Herr Dr. Eberhardt für die AIO, Herr Schwerdt und Herr Jünnemann müssten für Boehringer da sein, Herr Hahn und Frau Niemann für Sanofi-Aventis, Frau Dr. Mark und Frau Dr. Thönnissen für MSD, Herr Peters und Frau Dr. Scheider für Eisai, Frau Dr. Buschmann und Herr Dr. Ebsen für AstraZeneca, Frau Dr. Sibbe und Herr Gruber für Roche Pharma und Herr Dr. Rasch, der uns seit gestern treu begleitet. Gut, dass es bisher besser geklappt hat, als bei dieser Anhörung.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung darzustellen, danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Ich nehme an, Sie machen das, Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ja, Herr Professor Hecken, ich mache kurz das Eingangstatement. Vielen Dank, dass Sie uns heute die Gelegenheit geben. – Wir freuen uns, zur heutigen Anhörung von Nivolumab und Ipilimumab beim Lungenkarzinom bei Ihnen sein zu dürfen. Es ist seit Langem wieder einmal eine Anhörung bei Ihnen zu Nivo und Opdivo. Ich glaube, die letzte ist zwei Jahre her. Bevor ich kurz aus unserer Sicht auf die wichtigsten Punkte eingehe, erlauben Sie mir, das Team vorzustellen, das mich heute begleitet und auf Ihre Fragen antworten wird. Das ist zum einen, Sie hatten sie vorhin vorgestellt, Frau Dr. Kupas. Sie ist für die Methodik und Statistik zuständig. Herr Dr. Pieper wird Ihre Fragen aus der medizinischen Sicht beantworten. Frau Friedrich steht Ihnen für die Fragen zum Dossier zur Verfügung. Mein Name ist Dirk Neugebauer. Ich bin in der Geschäftsleitung und leite den Geschäftsbereich Market Access bei Bristol-Myers Squibb.

Erlauben Sie mir nun, einige Anmerkungen zu Nivolumab und Ipilimumab im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, im Folgenden NSCLC genannt, zu machen, meine Damen und Herren. Das Lungenkarzinom gehört leider zu einer Krebserkrankung mit sehr schlechter Prognose. Insbesondere für Patienten mit NSCLC im Stadium 4 ist die Prognose äußerst ungünstig, und die Langzeitüberlebensraten sind trotz neuer Therapieoptionen noch immer niedrig. Daher besteht nach unserer Meinung der dringende Bedarf an weiteren effektiven Therapieoptionen mit dem Ziel einer Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitig akzeptablen Nebenwirkungen und langfristigem Erhalt bzw. – das ist wichtig – Verbesserung der Lebensqualität und Symptomatik, meine Damen und Herren.

Wir besprechen heute die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab plus zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie. Ich möchte kurz darauf hinweisen, dass wir diese der Einfachheit halber im Rahmen der heutigen Anhörung „Nivo-Ipi-Chemo“ nennen werden. Diese Kombination ist eine innovative Therapieoption in der Erstlinie des NSCLC, die den gerade beschriebenen therapeutischen Bedarf adressiert.

Damit komme ich zum Zusatznutzen der Kombination „Nivo-Ipi-Chemo“ in der Population mit PD-L1 < 50 Prozent. Für diese Population liegt eine direkt vergleichende Studie gegenüber der zVT-Option platinbasierte Chemotherapie in beiden Histologien vor, das heißt, bei plattenepithelialer und bei nicht-plattenepithelialer Histologie. Der Einfachheit halber, Meine Damen und Herren, sprechen wir heute in der Anhörung, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, von squamous und non-squamous. Wir haben in der Stellungnahme noch einmal erläutert, warum aus unserer Sicht die zVT in beiden Histologien,

insbesondere bei Squamous-Patienten adäquat umgesetzt ist. Damit sind die Daten aus unserer Sicht in beiden Histologien bewertbar.

Nun zur Quantifizierung des Zusatznutzens: Wir sehen einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben, unabhängig davon, ob wir die Population weiter nach Histologien trennen oder nicht. Die entsprechenden Auswertungen zur Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens haben wir mit der Stellungnahme wie gewünscht nachgereicht. Auf einige relevante Ergebnisse möchte ich näher eingehen: Erstens: Wir sehen, wie schon gesagt, einen statistisch signifikanten, erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben in beiden Histologien. In diesen beiden Teilpopulationen sehen wir eine Reduktion des Sterberisikos um etwa 40 Prozent. Das entspricht einer Hazard Ratio von circa 0,6.

Zweitens: Wir sehen statistisch signifikante Vorteile bei der Morbidität. In mehreren Symptomskalen des LCSS-Fragebogens zeigt die Kombination „Nivo-Ipi-Chemo“ in beiden Teilpopulationen deutliche Vorteile. Die gewählte Analysemethodenzeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist aus unserer Sicht sachgerecht. Zu diesem Punkt haben wir mit der Stellungnahme weitere Analysen bei Ihnen eingereicht, die dies noch einmal unterstreichen oder untermauern, meine Damen und Herren.

Drittens: Auch die Lebensqualität haben wir gemäß LCSS abgebildet und sehen für beide Teilpopulationen statistisch signifikante Vorteile. Wir wissen zwar, meine Damen und Herren, dass Sie diese Skalen des LCSS kritisch sehen und für die Lebensqualität nicht anerkennen, trotzdem haben wir sie zusätzlich für diese Teilpopulationen in unsere Stellungnahme aufgenommen, da wir sie als relevante Endpunkte auch für die Lebensqualität sehen. Wir werden darüber nachher sicherlich noch einmal sprechen, kann ich mir vorstellen.

Viertens: Wenn wir auch für die initiale Vierfachkombination in einzelnen Kategorien der Nebenwirkungen Nachteile gegenüber der alleinigen Chemotherapie sehen, steht dem, zumindest nach unserer Meinung, ein erheblicher Vorteil beim Gesamtüberleben und der Symptomatik gegenüber. In der Gesamtschau sehen wir daher einen erheblichen Zusatznutzen für gerechtfertigt, egal, welche Teilpopulation man betrachtet, zumindest nach unserer Meinung, meine Damen und Herren. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, nun mit Ihnen diese Aspekte zu erläutern und auf Ihre Fragen einzugehen und möchte das Wort gerne an Sie zurückgeben, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Neugebauer, für diese Einführung. Ich schaue jetzt in die Runde. Wer hat Fragen? – Herr Hastedt, GKV SV, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Guten Tag! Ich habe zwei Fragen, eine an einen pharmazeutischen Unternehmer und eine an die Kliniker. Ich beginne mit der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Uns würde interessieren, was die Rationale war, warum man bei plattenepithelialer Histologie und nicht-plattenepithelialer Histologie den Patienten unterschiedliche Platinkomponenten als Behandlungsoptionen in der Studie angeboten hat. Das ist uns so nicht klar geworden, und das spiegelt sich letztlich auch nicht in der Zulassung wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Pieper, bitte schön.

Herr Dr. Pieper (Bristol-Myers Squibb): Die Rationale dafür geht tatsächlich ein Stück weit zurück. Die hat man schon im Rahmen voriger Studienprogramme festgelegt. Hier hat man sich aus Homogenitätsgründen im Rahmen dieser globalen klinischen Studie dafür entschlossen, bei den Patienten mit plattenepithelialer Histologie nur Carboplatin und Paclitaxel als Medikation zuzulassen. Es ist bekannt,

dass das auch insgesamt die tendenziell mildere Platinkomponente ist. Plattenepitheliale Patienten sind tendenziell auch die etwas kränkeren. Das waren Überlegungen, die man insgesamt auf globaler Ebene angestellt hat, als man vorige Studien und auch diese Studie geplant hat. An diesem Punkt hat man sich konsistent bei der (akustisch unverständlich) für Carboplatin und Paclitaxel entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pieper. – Herr Hastedt, beantwortet das ihre Frage?

Herr Dr. Hastedt: Letztlich ist mir die inhaltliche Rationale immer noch nicht so ganz klar. Aber gut, erst mal soweit okay. Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Bitte schön, Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Ich wüsste gerne noch: Wie schätzen Sie den Stellenwert dieser Vierfachkombination „Nivo-Ipi“ plus Chemotherapie gerade bei älteren Patienten ein? Die EMA beschreibt bei Patienten über 75 Jahre einen zwar nicht signifikanten, aber numerisch doch recht deutlichen OS-Nachteil mit einem Hazard Ratio von immerhin 1,36. Außerdem hat fast die Hälfte der über 75-Jährigen die Therapie vorzeitig abgebrochen. Deshalb die Frage: Ist die Therapie mit „Nivo-Ipi“ bei älteren und vielleicht auch multimorbiden Patienten sinnvoll, oder ist sie das eher nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage. Wer von den Klinikern möchte dazu? – Ich kann Sie nicht sehen. Sie müssten etwas im Chat schreiben oder einfach das Mikrofon anstellen.

Herr Dr. Reinmuth (DGP): Wenn ich darf, würde ich kurz antworten. Wir haben an der Studie teilgenommen und schon die ersten Erfahrungen gesammelt. Grundsätzlich ist es so, dass Alter per se keine Grenze darstellen kann, weil es viel mehr von Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand abhängt. Es ist in der Tat so, dass ältere Patienten häufiger einen nicht mehr ganz so guten Allgemeinzustand haben. Eine Vierfachtherapie, wobei es nur im ersten Zyklus vier Medikamente sind, danach sind es nur noch drei, und dann ist die Chemotherapie schon beendet, kann bei einzelnen Patienten durchaus eine Herausforderung sein. Wir haben ältere Patienten in die Studie eingebracht, auch älter als 75 Jahre, und konnten an eins, zwei positiven Beispielen sehen, dass das durchaus möglich ist, weil gerade die Chemotherapie nur über zwei Zyklen gegeben wird. Aber die Gabe insgesamt in dem Patientenkollektiv mit etwas eingeschränktem Allgemeinzustand, denke ich, ist in der Tat eine klinische Herausforderung. Das geht nur in einem wirklich guten Setup. Dementsprechend wurde in der Studie der Performance Status nur als gut oder sehr gut entsprechend beschränkt. In dem Zusammenhang ist es ein Vorteil, dass man auf Carboplatin setzt, weil so etwas wie Fatigue und Abgeschlagenheit da nicht so ausgeprägt sind wie bei Cisplatin, was ich in diesem Kontext auch eher für einen Vorteil halte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Huber und Herr Eberhardt dazu. Fangen wir mit Herrn Huber an, dann Herr Dr. Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Meine Bemerkung geht in die gleiche Richtung, wie die von Herrn Reinmuth. Ich denke es ist wichtig, Alter nicht immer als Alter zu sehen, sondern die Komorbidität, die Gesamtsituation. Es gibt durchaus ältere Patienten, denen man diese Vierfachkombination geben kann. Aber ich denke, es muss individuell ausgewählt werden.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur noch einmal bestätigen. Es sind auch manchmal Kriterien wie zum Beispiel soziale Kriterien, ob die Patienten alleine wohnen, ältere Patienten, die alleine wohnen. Da sind wir überhaupt mit der Immuntherapie durchaus insgesamt etwas kritischer. Aber bei jüngeren Patienten haben wir von den anderen Tumoren, auch vom Melanom, mittlerweile gelernt, mit so einer Kombination klarzukommen. Wie gesagt, wir würden tatsächlich bei älteren Patienten eher kritisch sein. Da schließe ich mich allen anderen an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Jetzt habe ich noch Herrn Vervölgyi direkt dazu. Dann würden wir in der Fragerunde weitergehen. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Es ist nicht direkt dazu, sondern zu der ursprünglichen Frage von Herrn Hastedt, nämlich zu der Rationale der unterschiedlichen Platinkomponenten. Ich wollte dazu ergänzen, weil ich die Frage auch hatte, dass das auch eine methodische Komponente hat, weil die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie neben Carbocisplatin auch Pemetrexed bekommen haben, das nachher auch als Erhaltungstherapie gegeben wurde. Das heißt, dass die Behandlungsdauer im Vergleichsarm in den beiden Histologien unterschiedlich ist und das gegebenenfalls Auswirkungen auf die Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte, zum Beispiel unerwünschte Ereignisse, haben kann. Das wollte ich noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Möchte das jemand kommentieren?

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Herr Vervölgyi, Sie haben recht. Bei den non-squamous Patienten wurde Pemetrexed-Erhaltungstherapie gegeben. Wir sehen zum Teil unterschiedliche Beobachtungszeiten. Wir haben aber alle Analysen mit time-to-event ausgewertet, um für unterschiedliche Beobachtungszeiten zu justieren. Wir sehen beim Overall Survival konsistente Effekte mit dem Hazard Ratio von 0,62 und 0,61. Der Zusatznutzen ist in beiden Gruppen identisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, und danach Frau Teupen, PatV. Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Wir haben das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab, Ipilimumab sehr intensiv beim Melanom diskutiert. Jetzt kommt noch eine Platinkomponente hinzu. Sie beschreiben das Nebenwirkungsprofil in der Stellungnahme als komplex und klinisch bedeutsam. Könnten Sie dazu noch etwas genauer ausführen und vielleicht auch einen Bogen zu Pembrolizumab plus Chemotherapie spannen? Da ist sozusagen nur eine Immunkomponente in diesem Therapieprotokoll enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Ich sehe, Herr Eberhardt hat sich ohnehin direkt dazu gemeldet. Fangen wir mit Herrn Eberhardt an, und dann gehen wir durch, Herr Huber, vielleicht Herr Wörmann, Herr Griesinger – ich weiß nicht, ob er mittlerweile da ist – und Herr Reinmuth.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Vielleicht kurz zum ersten: Bezüglich des Unterschieds Cisplatin, Carboplatin ist häufiger diskutiert worden. Man muss hier aber fair sein. Ich würde sagen, bei den Klinikern, auch vielen, die hier sitzen, ist es mittlerweile Standard, bei den nicht-plattenepithelialen Karzinomen tatsächlich Cisplatin, Pemetrexed plus Pembrolizumab zu nehmen, also die Kombination Chemo-Immuntherapie, die auch zugelassen ist, und weil leider aufgrund der Zulassung und der Sitzungen hier im G-BA beim plattenepithelialen Karzinom die Kombination Carboplatin, Paclitaxel und

Pembrolizumab. Wir sind eigentlich ein wenig in die Richtung gebrannt. Das liegt daran, dass wir alle bei der Kombination Carboplatin, Pemetrexed der Meinung sind, dass die beim nicht-plattenepithelialen Karzinom nicht ganz so effektiv ist. Wenn wir jetzt an der Studie Kritik üben, dann muss man sagen, das basiert auf den ganzen Vorstudien, die gemacht worden sind, auch zu der Kombination Chemotherapie plus Pembrolizumab.

Zur grundsätzlichen Fragestellung würde ich sagen: Bei jüngeren Patienten ist die Kombination – dazu kann Herr Reinmuth sicher Stellung nehmen, weil er einige Patienten im Rahmen dieser Studie behandelt hat – Chemotherapie, zum Beispiel Cisplatin, Pemetrexed, plus die Immuntherapie, jetzt die Doppelimmuntherapie unproblematisch, weil tatsächlich nur zwei Zyklen gegeben werden, oder die Kombination Carbo/Taxol plus die Immuntherapie. Wir sind bei solchen Kombinationen mittlerweile auch durch die Kombination mit Pembrolizumab relativ daran gewöhnt, können hier Supportivtherapie machen und kommen damit klar. Ich denke, bei den jüngeren und von den Komorbiditäten akzeptablen Patienten ist das unproblematisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Dann vielleicht, weil Sie den Ball zu Herrn Reinmuth gespielt haben, Herr Dr. Reinmuth, dann vielleicht ergänzend Herr Wörmann, Herr Huber, falls es noch etwas zu sagen gibt. Bitte schön, Herr Reinmuth.

Herr Dr. Reinmuth (DGP): Ich kann das grundsätzlich bestätigen, glaube aber, in der Therapie muss man zwei Phasen unterscheiden. Das eine ist die unmittelbare Chemotherapiephase in Kombination mit der Immuntherapie und dann die hoffentlich lange Erhaltungsphase mit der Immuntherapie. Der Sinn der ganzen Kombinationen ist, möglichst viele Patienten in eine stabile und möglichst lang andauernde Krankheitsremission zu bekommen. Dem entsprechend ist eigentlich diese Kombination mit zwei verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren die Rationale, die in einer früheren Studie ähnlich verfolgt wurde.

Diese ersten zwei Zyklen sind für manche Patienten mit diesen Vierfachmedikamenten eine gewisse Herausforderung, aber das ist extrem individuell. Das sehen wir auch bei Platinkombinationen mit einem einzigen Checkpoint-Inhibitor, wie zum Beispiel Pembrolizumab. Der Anfang ist der Anfang, und dann ist man neu konfrontiert mit Chemotherapie Nebenwirkungen, möglichen Immuntherapie Nebenwirkungen und muss entsprechend darauf reagieren. Es ist allerdings vor allem Aufgabe der Kliniker, sowohl die geeigneten Patienten für diese Kombination als auch das richtige Setting zu finden. Das ist die Herausforderung, denke ich, entsprechend erfahrene Ärzte diesbezüglich einzubinden.

Zu der Diskussion zu Carboplatin kann ich nur sagen: Wir geben beim Plattenepithelkarzinom mittlerweile in der Tat fast ausschließlich Carboplatin, was der Grund dafür ist, dass die Patienten meistens lange geraucht haben und dementsprechend eine hohe kardiale Komorbidität mit sich bringen und Cisplatin da im Einsatz insgesamt schwieriger ist. Deshalb kam uns diese Kombination durchaus recht. Es ist allerdings, wie bereits ausgedrückt wurde, eine gewisse historische Entwicklung, die diese Kombination eigentlich in einem Feld etabliert hat, in dem sie in dieser Form nicht so genau evaluiert und zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reinmuth. – Ich habe bei Herrn Eberhardt und bei Herrn Huber Nicken gesehen, außer bei dem Cisplatin, da hat Herr Eberhardt ein wenig mit dem Kopf gewackelt. Jetzt hat sich Herr Huber dazu gemeldet und dann vielleicht noch Herr Wörmann, wenn es noch etwas zu ergänzen gibt. Herr Professor Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich möchte betonen, dass bei all diesen Therapien und nicht nur spezifisch die Kombination, die wir heute diskutieren, der Patient am Anfang richtig ausgewählt und gut betreut

werden muss. Das gilt für alle Kombinationen, die wir derzeit diskutieren und haben. Bezüglich des Plattenepithelkarzinoms ist es so, dass diese Patienten in der Summe anders als die Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom sind. Sie haben mehr Komorbiditäten. Sie sind älter, sodass die Wahrscheinlichkeit für eine Carboplatin-Gabe im Verhältnis zu Cisplatin und dem nicht-Plattenepithelkarzinom höher ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das gefällt jetzt auch Herrn Eberhardt. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung, damit wir das einordnen können: Ich glaube, im Moment sind wir in einer kleinen Zwischenphase – Zwischenphase dahingehend: von gar nichts machen können zu vielleicht in Zukunft wissen, welche der Therapien die bessere ist. Konkret: Im Moment ist die, glaube ich, gute Situation, dass wir beim Plattenepithelkarzinom jetzt eine zweite Immuntherapiemöglichkeit haben. Wir hatten bisher beim Plattenepithelkarzinom Pembrolizumab mit Carbo- oder Cisplatin und haben jetzt „Nivo-Ipi“ und können dabei etwas weniger Chemotherapie geben, dadurch, dass die Studie nur zwei Zyklen hat und trotzdem die guten Ergebnisse hatte.

Beim nicht-Plattenepithelkarzinom haben wir im Moment vier Möglichkeiten: Pembrolizumab plus Chemo, Atezolizumab plus Chemo – da können wir wählen, entweder nab-Paclitaxel oder Carbo-/Cisplatin und Paclitaxel – und die vierte ist „Nivo-Ipi“. Das heißt, wir haben vier Möglichkeiten für das nicht-Plattenepithelkarzinom. Ich sollte noch erwähnen: Sie haben hier wieder die Trennung mit dem hohen PD-L1 Score über 50 Prozent gemacht, und haben als Vergleichstherapie nur Pembrolizumab eingesetzt. Wir hatten schon mehrfach gesagt, das machen wir nicht mehr so. Wir haben auch viele Patienten mit aggressivem Verlauf, sowohl für Plattenepithelkarzinom als auch für nicht-Plattenepithelkarzinom, wo wir primär eine Chemotherapie kombinieren. Das wäre hier auch angemessen. Wir trauen uns auch, das kombiniert zu geben, weil wir merken, dass wir am Anfang Gewinn haben, wenn wir Chemo dazu geben, und nicht am Anfang Patienten durch längeres Ansprechen der Immuntherapie verlieren. Das hat man in der Kurve gesehen.

Das heißt im Moment: Luxusituation. Vielleicht ist es in einigen Jahren anders. Dann wissen wir, ob eine der beiden für bestimmte Gruppen besser ist. Im Moment haben wir den Luxus der Auswahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Eberhardt hat gerade im Chat geschrieben: Sehr wichtige Bemerkung von Herrn Wörmann. – Ich habe gesehen, dass auch Herr Dr. Reinmuth und Herr Professor Huber eben ausdrücklich zustimmend genickt haben, als Sie dargestellt haben, dass diese klassische Abschichtung offenbar nicht mehr die Praxis ist. – Frage an Herrn Jantschak: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. Dann habe ich Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir hätten noch eine Frage zu dem LCSS, dem Lung Cancer Symptom Scale: Da war in der Anmoderation des pU die Frage: Misst es Lebensqualität, oder misst es die Morbidität? Da würden wir noch einmal nachfragen wollen, weil es (akustisch unverständlich) der Originalfragebogen, aber doch auch die Symptome ein wenig im Vordergrund stehen. Vielleicht können Sie dazu ausführen, warum das aus Ihrer Sicht ein Instrument zur Lebensqualitätsmessung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte? Bitte, Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Der LSCC misst beides. Der hat sowohl Symptomskalen als auch Skalen, die wir als pU der Lebensqualität zugeordnet sehen. Es gibt auch eine Frage, die allgemeine gesundheitsbezogene Quality of Life misst. Wir sehen in diesen Skalen sowohl bei den Symptomen als auch bei der Lebensqualität bei der Zeit bis zur Dauer der Verschlechterung hier Vorteile. Wir wissen allerdings aus der Historie, dass der G-BA die Lebensqualitätsskalen hier nicht anerkannt hat, sondern nur die Morbiditätsskalen. Es sind aber beide Skalen im Fragebogen enthalten, und wir haben im Dossier beide dargestellt und auch in der Stellungnahme für die Teilpopulationen Analysen nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie haben in den Chat geschrieben: LCSS ist ein validiertes Instrument zur Lebensqualitätsmessung. Möchten Sie dazu noch ausführlicher?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Nein, ich finde die Bemerkung war gerade absolut richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. – Danke schön. Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja. Herr Vervölgyi hat sich schon gemeldet.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Tatsächlich bildet er Teilaspekte der Lebensqualität ab, aber nicht vollumfänglich. Das ist das Problem. Deshalb werten wir den der Morbidität zu, weil er das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität nicht vollständig abbilden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Professor Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Das ist eine lange Diskussion, die ich auch verstehe. Aber ich muss sagen, für den Patienten sind die wichtigen Symptome und die Lebensqualität beim Lungenkarzinom ganz vernünftig mit dem Lung Cancer Symptom Scale abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Fragen? Keine mehr? – Sieht noch jemand eine Wortmeldung? Ich kann den Chat nicht sehen. – Keine. Ich sehe auch keine Bilder. Wer noch etwas fragen möchte, muss schreien. – Es gibt keine mehr. Dann sind wir durch. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte hinzuweisen. Machen Sie das, Herr Neugebauer?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ja. – Herzlichen Dank, meine Damen und Herren, dass Sie uns die Gelegenheit geben, das als Abbinder aus unserer Sicht zusammenzufassen. Vielen Dank für die Diskussion. Wir hoffen, dass wir alle Fragen soweit beantworten konnten. Wie schon gesagt, wir sehen in beiden Histologien einen erheblichen Vorteil in der Mortalität durch eine Reduktion des Sterberisikos um 40 Prozent. Auch bei den Symptomverbesserungen und der Lebensqualität sehen wir signifikante Vorteile der Kombination „Nivo-Ipi+Chemo“ Demzufolge sehen wir zumindest – Sie werden sich dann zurückziehen – einen erheblichen Zusatznutzen für die Kombination „Nivo-Ipi+Chemo“ in der Erstlinie für NSCLC. Vielen Dank für die offene Diskussion. Es tut uns leid, dass wir etwas später hineingekommen sind und es sich verzögert hat. Wir haben darauf gewartet, dass wir noch in den Chatroom hereingerufen werden. Wir haben zwar an der Überschrift gesehen, dass es eine andere Anhörung ist, dachten aber, das wird sich nachher ändern, wenn Sie es aufrufen. Dafür noch einmal

Entschuldigung, dass Sie warten mussten. Nochmals herzlichen Dank für die Diskussion. Bleiben Sie gesund. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. Sie brauchen sich nicht zu entschuldigen. Uns ging es genauso. Die Ursache lag bei uns. Bei mir hat er zwischendrin angezeigt, dass ich in 3 Minuten 22 rausfliege, was aber auch meiner persönlichen Lebensplanung zupass gekommen wäre. Da war irgendwie der Wurm drin. Wir waren daran schuld, insofern ist es, wie es ist, aber es hat dann doch noch funktioniert.

Herzlichen Dank, insbesondere an die klinischen Experten, dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir haben die Kombination schon häufiger betrachtet. Vor diesem Hintergrund war in diesem Anwendungsgebiet überschaubar, was an Fragen kam. Danke, dass Sie uns zur Verfügung standen. Wir werden das zu werten haben und in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Das war auch die letzte Anhörung dieser Anhörungsreihe. Schönen Resttag noch und bis zum nächsten Mal. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 12:55 Uhr