

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Nivolumab (D-618)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Mai 2021
von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Löser
Frau Dr. Kupas
Frau Dr. Hartmann
Herr Nouvertné

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

Frau Judin
Herr Becker

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

Frau Yearley
Frau Frank-Tewaag

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Dr. Thuss-Patience

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Möhler

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

Herr Prof. Dr. Lordick
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Das Wetter ist eigentlich viel zu schade, um drinzuhoeken; aber es ist alternativlos. Wir machen heute Anhörungen und beginnen mit Nivolumab. Das ist mittlerweile ein bekannter Wirkstoff und ständiger Gast des Hauses, heute im Anwendungsgebiet Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, §-35-a-Verfahren, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anwendung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie üblich die lästige Feststellung der Anwesenheit, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Bristol-Myers, also den pharmazeutischen Unternehmer, müssten da sein Frau Dr. Löser, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Hartmann und Herr Nouvertné, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Lordick, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Thuss-Patience, für die DGVS Herr Professor Möhler, für Roche Pharma Frau Judin und Herr Becker, für MSD Frau Yearley und Frau Frank-Tewaag sowie Herr Dr. Rasch für den vfa als treuer Gast des Hauses. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Keiner; wird jetzt eigentlich auch nicht freiwillig hierher kommen.

Dann beginne ich damit, dass der pharmazeutische Unternehmer wie üblich aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zur Erweiterung des Anwendungsgebietes vorstellt, und danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Bristol? – Bitte schön, Herr Nouvertné.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns, heute wieder mit einer Anhörung zu Nivolumab bei Ihnen zu sein. Bevor ich meine Kollegen vorstelle, möchte ich gerne auf die Fragen eingehen. Wir würden gern über die Thematik der zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen, ob diese mit der Studie ATTRACTION-3 korrekt umgesetzt wurde und ob die Daten aus der Studie ATTRACTION-3 auch für den deutschen Versorgungskontext passen.

Zum Team: Frau Dr. Kupas ist heute für die Methodik und Statistik zuständig, Frau Dr. Löser deckt die medizinischen Aspekte ab und Frau Dr. Hartmann hat die Erstellung des Dossiers geleitet und steht hierzu für Fragen zur Verfügung.

Worum es geht heute? Diese Anhörung betrifft die Anwendung von Nivolumab in einer für die Betroffenen und Behandler herausfordernden Therapiesituation, nämlich die Zweitlinientherapie des plattenepithelialen Speiseröhrenkarzinoms. Die Patienten und Patientinnen sind schon mit einer sehr belastenden Chemotherapie vorbehandelt, jedoch wurde das Fortschreiten der Erkrankung festgestellt. Die zu erwartende Überlebenszeit in dieser Lage wird in der Literatur mit unter sechs Monaten beschrieben. Krankheitsbedingte Symptome sind eher die Regel als die Ausnahme. In dieser palliativen Behandlungssituation sind die Behandlungsoptionen deutlich limitiert. In nationalen und internationalen Leitlinien wird Best Supportive Care empfohlen. Best Supportive Care heißt in dieser Situation, dass in der weit überwiegenden Mehrheit der Fälle auch eine Monochemotherapie mit Taxan angewendet wird.

Die Europäische Arzneimittelbehörde beschreibt die Anwendung einer Monochemotherapie als etablierte Option in der Zweitlinientherapie. So werde die Taxanmonotherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel von klinischen Leitlinien empfohlen und stelle eine weltweit häufig verwendete Chemotherapieoption in

diesem Setting dar. Das Minimalziel der Anwendung dieser Chemotherapeutika ist in dieser Situation die Symptomkontrolle, da bislang eine Verlängerung der Überlebenszeit oder die Beibehaltung der Lebensqualität in Phase-III-Studien nicht gezeigt wurde. Mit der auf der Phase-III-Studie ATTRACTION-3 beruhenden Zulassung von Nivolumab hat sich jetzt die Situation geändert. In der Folge wurde die Therapie mit Nivolumab in der Zweitlinientherapie des Plattenepithelspeiseröhrenkarzinoms bereits weltweit in einschlägige Leitlinien aufgenommen.

Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ATTRACITON-3 korrekt umgesetzt? Der G-BA hat für diese Indikation Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und ergänzend festgestellt, dass darunter auch eine gegen die Symptome gerichtete Chemotherapie fallen kann. Das spricht auch aus Sicht vom BMS der Therapierealität in Deutschland, erhalten doch rund 80 Prozent der Patienten und Patientinnen eine Monochemotherapie. Vor dem Hintergrund der Daten-situation wurde die zVT von uns konkretisiert. Die Studie ATTRACTION-3 schließt ausschließlich Betroffene ein, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt. Für Patienten und Patientinnen, die als BSC ausschließlich eine sonstige supportive Therapie erhalten, liegen in der Studie ATTRACTION-3 zur Behandlung im Vergleich mit Nivolumab keine Daten vor. Die in der Studie als Vergleichstherapie zur Auswahl stehenden Taxane Paclitaxel und Docetaxel werden, wie bereits erwähnt, in den Leitlinien als die relevanten Therapien in dieser Situation empfohlen und sind daher aus unserer Sicht als zVT angemessen operationalisiert. Im Rahmen der Studie ATTRACTION-3 waren palliative Begleittherapien möglich und wurden auch eingesetzt. Aus Sicht vom BMS ist die zVT damit in der Studie entsprechend der Vorgabe des G-BA und des deutschen Versorgungskontextes für die Betroffenen, die eine weitere Chemotherapie erhalten können, korrekt umgesetzt.

Bildet ATTRACTION-3 den deutschen Versorgungskontext ab? Das plattenepitheliale Speiseröhrenkarzinom ist eine Erkrankung, die in asiatischen Ländern wesentlich häufiger auftritt als in westlichen Ländern. Die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie ATTRACTION-3, nämlich 96 Prozent, stammen aus dieser Region. Unter den Teilnehmern und Teilnehmerinnen aus westlichen Ländern waren aufgrund der Beteiligung deutscher Zentren an der Studie auch aus Deutschland stammende Betroffene. Biologisch gesehen handelt es sich beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre unabhängig von der ethnischen Abstammung um die gleiche Erkrankung. Darüber hinaus sind die Risikofaktoren für die Entstehung der Erkrankung unabhängig von der Herkunft ähnlich. Die Pharmakokinetik von Nivolumab ist bei Menschen aus asiatischen und westlichen Ländern vergleichbar, sodass auch aus dieser Perspektive von der Übertragbarkeit ausgegangen werden kann.

Schauen wir uns die Daten aus der Studie ATTRACTION-3 an, sind in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen Kaukasiern und Asiaten in Bezug auf das Gesamtüberleben festzustellen. Bei Kaukasiern ist der Effekt numerisch sogar größer. Aus Sicht von BMS sind die Ergebnisse dieser Studie, der pivotalen Zulassungsstudie, für diese Migration zweifellos auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassend ist aus Sicht von BMS die Eignung der Studie ATTRACTION-3 für die Nutzenbewertung gegeben, weil die zVT-Festlegung des G-BA im Kontrollarm der Studie für den größten Teil der Betroffenen, nämlich diejenigen, die eine BSC mit einer Monochemotherapie erhalten, widergespiegelt wird und die Ergebnisse damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie zeigt signifikante Vorteile für Nivolumab, und zwar im Gesamtüberleben, die bisher nie gezeigte Reduktion des Sterberisikos um 23 Prozent, in der Morbidität EQ-5D-VAS, unabhängig von der verwendeten MID und bei unerwünschten Ereignissen Grad 3 und höher einen Rückgang um 67 Prozent und damit sogar erhebliche Vorteile. In der Summe sehen wir daher einen eindeutigen Zusatznutzen im Vergleich zur bisherigen äußerst unbefriedigenden Behandlungssituation. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Nouvertné, für diese Einführung. Sie haben die beiden zentralen Punkte angesprochen, deshalb auch meine erste Frage an die Kliniker. Das betrifft zum einen die zVT und die Umsetzung der zVT und dann die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext. Also Frage an die Kliniker – Herr Nouvertné hat es angesprochen –: Wie schätzen Sie die Behandlung im Vergleichsarm der Studie ein, für die ausschließlich aus den von Herrn Nouvertné dargelegten Gründen Paclitaxel und Docetaxel vorgesehen sind, und weitere Behandlungsoptionen, die gemäß den Leitlinien zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden können, nicht erlaubt waren? Das ist die entscheidende Frage für die Betrachtung der Studie ATTRACTION-3.

Und dann: Wir sehen, dass in der Zulassungsstudie 96 Prozent der Patienten aus dem asiatischen Raum kamen. Herr Nouvertné hat dargelegt, dass aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers das Patientenkollektiv trotzdem geeignet sei, weil die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien und die ethnische Abstammung keine Auswirkungen auf mögliche Therapieerfolge hätte. Das ist, glaube ich, etwas, das wir aus klinischer Sicht noch einmal erörtern müssten, weil damit die Frage steht und fällt, ob man sich ATTRACTION anschaut oder nicht. – Ich habe jetzt Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Lordick. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen, alle zusammen! – Ich muss zuerst eine Vorbemerkung zu dem machen, Herr Hecken, was Sie am Anfang sagten. Sie haben infrage gestellt, ob jemand freiwillig zur Anhörung kommt. Ja, wir gehören dazu, wir sind freiwillig hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der inhaltliche Punkt ist: Wir hatten in unserer und in unseren Stellungnahmen eindeutig mit Ja beantwortet, dass wir für die Patienten, die behandlungswillig und behandlungsbedürftig sind, Taxane für eine angemessene Vergleichstherapie halten, weil sie in der Versorgung eingesetzt werden. Die Experten, die wir dazu haben, sind so zusammengesetzt. Vielleicht kurz, damit Sie wissen, wie wir sie einordnen: Herr Professor Lordick war auch bei der EMA in dieses Verfahren involviert, Herr Professor Möhler ist für die Gastroenterologie zuständig und Erstautor der Magenkarzinomleitlinie, und Professor Thuss hat an der Charité Patienten in die Studie eingebracht. Das ist für uns deshalb wichtig, weil das durch die Ethikkommission durchgegangen ist. Das heißt, wir können hier schwierig Studien schlechtmachen, bei denen die Ethikkommission gesagt hat, der Vergleichsarm Taxane wäre korrekt gewesen. Ich wollte das als Vorbemerkung machen. Ich glaube, wir können sonst in der Reihenfolge so vorgehen, wie sich die Kollegen selbst in die Liste eingetragen haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, Herr Wörmann. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Lordick, danach würde ich Herrn Professor Thuss und Herrn Möhler nehmen und dann Frau Wieseler. – Bitte schön, Herr Professor Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Vielen Dank, dass Sie mir kurz das Wort erteilen. – Vielleicht einfach ein Blick in die angewandte Praxis: Es ist tatsächlich so, dass wir diese Patientengruppe mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, wenn eine Behandlungsindikation in der zweiten Linie vorliegt und wenn sie entsprechend der typischen Kriterien behandlungsfähig sind, mit einem der genannten Taxane behandeln. Es ist korrekt, dass wir in den Leitlinien die Option des Irinotecan benannt haben. Das ist auch eine Option insgesamt mit etwas mehr Studiendaten aus dem asiatischen als aus dem deutschen Raum, aber die Behandlungsrealität in Deutschland, in Europa ist traditionell mehr auf die Taxane fokussiert.

Dann die Frage der Population: Es ist so, dass der Anteil der Patienten in der ATTRACTION-4-Studie aus dem westlichen Raum sehr gering war. Das liegt wahrscheinlich daran, dass diese Studien im ostasiatischen Raum viel schneller rekrutieren, weil dort das Plattenepithelkarzinom besonders häufig ist und bei uns doch sehr selten. Trotzdem: Wenn man mit den Kollegen aus dem asiatischen Raum in Kontakt steht: Es sind wirklich die gleichen Patientenkollektive. Es sind auch dort Patienten, die über viele Jahre Alkoholabusus, starken Tabakkonsum betrieben haben. Es sind die gleichen symptomatischen Voraussetzungen; es ist das gleiche Patientenkollektiv. Wir haben, anders als beim Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltraktes, auch biologisch in den bisherigen Untersuchungen keine wirklichen Unterschiede zwischen ostasiatischen Patienten und Patienten aus dem europäischen Raum gesehen. Das sind die gleichen genetischen Veränderungen. Also, klinisch wie genetisch, wie auch nach allem, was wir bisher wissen, was die Response auf Immuncheckpointinhibitoren und Chemotherapie betrifft, sind hier keine nennenswerten Unterschiede.

Man muss zugeben, dass die Patientenzahl in ATTRACTION-3 aus dem westlichen Raum wirklich gering ist. Aber vielleicht sollte man doch den Blick ein wenig auf eine Vielzahl von Studien öffnen, die im Moment beim Ösophaguskarzinom zu Immuncheckpointinhibitoren veröffentlicht werden, auch adjuvant Nivolumab, auch in der metastasierten Situation Pembrolizumab. In der Summe haben wir mittlerweile sehr viele Informationen, auch persönliche Anwendungserfahrungen zu Immuncheckpointinhibitoren in dieser Indikation. Ich glaube, wenn man nicht ganz immanent auf die ATTRACTION-3-Studie mit den sehr wenigen europäischen Patienten schaut, sondern den Gesamtkontext der Studien sieht, kann man mittlerweile doch eindeutig sagen, dass Immuncheckpointinhibitoren beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus deutliche Wirksamkeit haben, sowohl messbare in objektiven Parametern als auch was den Patientenbenefit betrifft. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. – Dann Herr Professor Thuss, Herr Professor Möhler und Frau Wieseler. – Bitte schön, Herr Professor Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (AIO): Ich kann dem, was mein Vorredner, Herr Lordick, gesagt hat, nur beipflichten. Vielleicht kann ich es aus der klinischen Praxis ergänzen. Das Wissenschaftliche, was Herr Lordick gesagt hat, würde ich 100-prozentig unterstützen. In der Charité haben wir vielleicht 40 Patienten mit Plattenepithelkarzinom metastasiert pro Jahr, wir waren an dieser Studie beteiligt und außerhalb Asiens sozusagen das größte Zentrum mit kaukasischen Patienten, die dazu beigetragen haben. Wir nehmen auch an anderen parallelen Studien, also Folgestudien, aus der AIO zu einer ähnlichen Indikation teil, sodass ich ungefähr 30 Patienten überblicke, die ich mit Checkpointhemmern in Studien behandelt habe. Es ist in der Tat so, dass das nach den eigenen Erfahrungen eine gut verträgliche und wirksame Therapie ist. Ich glaube schon, dass das im Vergleich zu einer Chemotherapie, die man sonst geben würde, eine große Bereicherung ist. Es ist in der Tat so, dass wir in der Second Line nicht eine chemotherapiefreie Best Supportive Care wählen, bei Patienten, die das wünschen, Monotherapie als Alternative einsetzen. Insofern sehen wir das von der klinischen Seite her als eine wirkliche Bereicherung an.

Zu den wissenschaftlichen Aspekten mit Asiaten und Kaukasiern hat Herr Lordick ausführlich Stellung genommen, und ich möchte unterstützen, dass das nicht die einzige Studie ist, sondern ein Großteil von parallelen Studien, dass zwischen Kaukasiern und Asiaten kein Unterschied zu sein scheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Thuss. – Dann Herr Professor Möhler, dann Frau Wieseler, danach Frau Pitura und Frau Groß. – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen Dank für die Möglichkeit, kurz im Rahmen DGVS und der AIO Stellung zu nehmen. Auch bei uns in der Universitätsmedizin Mainz haben wir im Jahr 20 bis 40 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die wir vornehmlich bestrahlen und dann immer die Frage nach Operation stellen. Wir haben gemeinsam mit der AIO und der EOTC eine palliative Erstlinienstudie publiziert, erst kürzlich in *Annals of Oncology*. Aus dieser Studie haben wir gesehen, dass 30 bis 40 Prozent der Patienten nach Erstlinie mit Cisplatin/5-FU in einer Zweitlinie behandelt wurden; das sind also europäische Daten. Tatsächlich ist es so, dass wir bei den Patienten mit gutem Allgemeinzustand ECOG 0 und 1 in 30 bis 40 Prozent die Zweitlinie einsetzen wie die Taxane, und das führt mich letztendlich zu der ATTRACTION-3-Studie.

Es ist ganz klar so, dass die Patienten profitieren, und die Kontrollgruppe in der ATTRACTION-3 war sozusagen eher die guten Patienten, die eine Chemotherapie noch vertragen und somit eine sehr gute Kontrollgruppe. Wenn man die Best-Supportive-Care-Patienten genommen hätte, wäre das Ergebnis für Nivolumab wahrscheinlich noch signifikant besser ausgefallen, weil die Patienten wahrscheinlich noch schneller gestorben wären. Insofern glaube ich, wir haben in der Zweitlinie keine Alternative außer ein Taxan oder, wie kurz angesprochen, das Irinotecan, wobei das Irinotecan in Deutschland bei den Plattenepithelkarzinomen nicht so häufig eingesetzt wird. Insofern muss ich ehrlich sagen, ist es für uns ein ganz wichtiger Baustein in der Therapie der Zweitlinie, gerade für die Patienten, wie sie im Protokoll beschrieben sind, die noch in gutem Allgemeinzustand sind und auch die Diskussion, ob die Patienten mit Vorbestrahlung profitieren oder nicht. Dann wird es eher so sein wie zum Beispiel bei HNO- oder Lungentumoren, auch die Plattenepithelkarzinome haben und zum Beispiel da die Immuntherapie bereits zugelassen ist mit einem großen Effekt, würde ich auch so sehen, dass, auch wenn das seltene Patienten sind, dass die doch profitieren. Ich selber habe im Prinzip zwei Patienten im Rahmen einer ähnlichen Studie behandelt, die dann mit dem anderen Checkpointinhibitor klar profitiert haben. Insofern ist das für die Plattenepithelkarzinome, glaube ich, ein wirklich wichtiger Schritt nach vorne. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Jetzt habe ich Frau Wieseler vom IQWiG, dann Frau Pitura von der KBV und Frau Groß vom GKV-Spitzenverband. – Bitte schön, Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Hecken. – Herr Nouvertné, ich habe aus Ihrer Einführung mitgenommen, dass sie jetzt im Gegensatz zu Ihrer Darstellung im Dossier eigentlich für beide Patientengruppen, die Sie beschreiben, BSC als Teil der zu wählenden Therapie einschätzen. Sie hatten im Dossier noch zwei Gruppen voneinander abgetrennt und für die erste Gruppe ausschließlich die Monochemotherapie als zVT benannt, für die zweite Gruppe ausschließlich die BSC. Sie beschreiben jetzt in Ihren Stellungnahmen, dass Sie auch für die Gruppe, die eine Monochemotherapie erhält, diese Monochemotherapie innerhalb einer BSC als angemessene Therapie ansehen. Da sind wir uns vollkommen einig, auch wir sehen gemäß der Leitlinien und der Festlegung des G-BA die Monochemotherapie als einen Bestandteil der BSC an. Insofern kann ich festhalten, dass wir uns bezüglich dieser Abweichungen, die wir in der Einschätzung hatten, in unserem Bericht im Vergleich zu Ihrem Dossier jetzt auf gemeinsamen Grund befinden, ist mein Eindruck.

Das Problem, das wir aber nach wie vor haben, ist die Frage, ob in der ATTRACTION in der Tat die Monochemotherapie im Rahmen einer BSC, also ergänzt um die anderen Komponenten der BSC, wie sie in den Leitlinien beschrieben wird, eingesetzt wird. Das sehen wir nach wie vor nicht. Sie haben das auch in Ihrer Stellungnahme beschrieben. Es geht aus dem Studienprotokoll hervor, dass Sie eine ganze Reihe von Komponenten, die laut Leitlinien Bestandteil dieses multimodalen Konzepts der BSC

sind, für die Studie ausgeschlossen haben und damit auch aus dem Kontrollarm. Das sind so relevante Komponenten wie eine Dauerbehandlung mit Kortikosteroiden, da sind Bestrahlung und OP ausgeschlossen, da sind Bisphosphonate ausgeschlossen. Sie beschreiben in Ihrem Protokoll und auch erneut in Ihrer Stellungnahme, dass Sie diese Therapien ausschließen, weil Sie vermeiden möchten, dass diese Therapien den Effekt beeinflussen. Das kann man so machen, wenn man in einer Studie den Nivolumab-Effekt isolieren möchte. Das kann man aus unserer Sicht nicht machen, wenn man den Vergleich dieser Therapie von Nivolumab gegen eine BSC gemäß Leitlinien durchführen möchte. Also, aus unserer Sicht ist dieser Kontrollarm nicht geeignet, die BSC gemäß Leitlinie abzubilden, und deshalb kann diese Studie unsere Frage bezüglich des Zusatznutzens von Nivolumab in dieser Indikation aus unserer Sicht nicht beantworten.

Vielleicht eine kurze Anmerkung zu Ihrer Einführung, Herr Wörmann: Ich würde aus der Tatsache, dass eine Studie durch die Ethikkommission zugelassen ist, nicht ableiten wollen, dass wir das automatisch als geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens akzeptieren müssten.

Ich habe noch eine Anmerkung zu der Frage der Eignung der Population, was die Ethnie angeht. Die klinischen inhaltlichen Punkte, die ausgeführt worden sind, kann ich nachvollziehen. Ich würde nur kurz darauf hinweisen wollen, Herr Nouvertné hatte beschrieben, dass es in der Studie keine Interaktion nach Ethnie gibt, also dass die Studiendaten nicht zeigen, dass es einen Unterschied zwischen den Ethnien gibt. Ich denke nicht, dass die Studie aus methodischen Gründen dahin gehend aussagekräftig ist. Sie haben jeweils nur neun Patienten in den beiden Gruppen gegenüber 200 asiatischen Patienten. Also in einer solchen Datenkonstellation ist ein Interaktionstest nicht aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt habe ich vom pharmazeutischen Unternehmer, der zunächst und primär angesprochen war, eine Wortmeldung von Frau Dr. Löser, danach habe ich von den Klinikern Herrn Professor Thuss und Herrn Professor Wörmann. – Frau Dr. Löser, ich würde Ihnen als erste das Wort geben. – Wir hören Sie nicht, Frau Löser.

Frau Dr. Löser (Bristol-Myers Squibb): Es waren symptomlindernde Begleittherapien im Rahmen der BSC innerhalb der Studie zulässig. Aufgrund der Lokalisation des Tumors in der Speiseröhre und der damit einhergehenden Belastung der Patienten spielen Linderung von Schmerz, Übelkeit, Dysphagie eine wichtige Rolle. Wir sehen auch, dass in der Studie alle Patienten Begleittherapien erhalten haben. Dazu zählen Analgetika, Psychoepileptika, Medikamente für das Atmungssystem und die angesprochenen systemischen Kortikosteroide. Topische Kortikosteroide waren die ganze Zeit erlaubt, aber auch systemische Kortikosteroide, zum Beispiel zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei 94 Prozent der Patienten eingesetzt. Lediglich die hochdosierte kontinuierliche Gabe von Kortikosteroiden war ausgeschlossen, was man aufgrund des Wirkmechanismus von Nivolumab erklären kann.

Sie haben weiter die OP bzw. Radiochemotherapie oder Strahlentherapie angesprochen. Eine OP ist in diesem Krankheitsstadium eher eine Ausnahme als die Regel und wird im adjuvanten Stadium häufig durchgeführt. Bezüglich Bestrahlung: 70 Prozent der Patienten wurden schon vorher bestrahlt. Radiochemotherapie ist eine wichtige Maßnahme bei dieser Erkrankung im frühen Stadium, aber nicht so in diesem fortgeschrittenen Stadium. Ein Punkt noch: Natürlich war es zulässig, Patienten jegliche Maßnahmen zugutekommen zu lassen und sie damit auch frühzeitig aus der Studie herauszunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Wieseler dazu, dann Herr Thuss, Herr Wörmann, Herr Möhler, dann Frau Pitura und Frau Groß. – Bitte schön, noch mal Frau Wieseler dazu.

Frau Dr. Wieseler: Sie haben jetzt eine Reihe von medikamentösen Begleitbehandlungen angeführt, die gegeben worden sind; das ist richtig. Nach wie vor gibt es aber diese Ausschlüsse, die Sie in Ihrem Protokoll diskutieren, insbesondere die Bestrahlung und chirurgischen Eingriffe. Die Tatsache, dass Sie das erlauben, wenn die Studie abgebrochen wird, zeigt nur, dass Sie versuchen, die Effekte dieser Behandlung aus der Studienanalyse herauszuhalten. Wenn wir uns die Folgetherapien ansehen, dann hat doch ein erheblicher Teil der Patienten im Anschluss an die Studie, gegebenenfalls nach Studienabbruch, eine Bestrahlung und chirurgische Eingriffe bekommen. Zwischen 10 und 15 Prozent in den Gruppen sind nachfolgend bestrahlt worden, und 3 bis 7 Prozent haben nachfolgend einen chirurgischen Eingriff erhalten. Also, die Tatsache, dass Sie das nach Studienabbruch erlauben, weist für mich eigentlich eher darauf hin, dass das gegebenenfalls etwas gewesen wäre, von dem die Patienten auch schon während der Laufzeit der Studie profitiert hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt noch mal Frau Dr. Kupas vom pharmazeutischen Unternehmer dazu, und dann können gebündelt die drei Kliniker, die sich gemeldet haben, dazu Stellung nehmen. – Frau Dr. Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Zu den klinischen Einordnungen kann ich nichts sagen, aber die Folgetherapien gehen in die Schätzung des Overall Survivals ein. Wir beobachten weiter, und diese Maßnahmen, wenn sie klinisch notwendig waren, sind alle in unseren OS-Effekten enthalten. Wir sehen den signifikanten Vorteil im OS. Wir schließen diese Effekte nicht komplett aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis. – Jetzt habe ich Herrn Professor Thuss, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Möhler, dann wären mit weiteren Fragen Frau Pitura und Frau Groß dran. – Bitte schön, Herr Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (AIO): Frau Wieseler hat recht, dass bestimmte Sachen ausgeschlossen worden sind, wie Stents oder Bestrahlung gleichzeitig zu der Studie. Was bedeutet das? Ich glaube nicht, dass die Patienten, wenn sie in der Studie sind, schlechter behandelt werden, sondern das ist primär eine Selektion, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Bestrahlung brauchen, nicht eingeschlossen worden sind. Wenn die Patienten im Verlauf der Studie eine Bestrahlung benötigen, verstehe ich das Protokoll so, dass sie dann als klinisch progredient gelten und aus der Studie herausfallen und dann die Bestrahlung bekommen. Insofern glaube ich, dass das ein Effekt ist, der die Patienten, die eingeschlossene Patientengruppe, anders formt, aber nicht den Ausgang der randomisierten Patienten. – Des Weiteren glaube ich, dass der Anteil der Patienten, die danach bestrahlt worden sind, nicht so groß ist. Das sind 14 Prozent in der Nivolumab-Gruppe und 11 Prozent in der Chemotherapie-Gruppe. Also, ein kleiner Teil entwickelte sozusagen unter der Behandlung symptomatische Knochenmetastasen, wurde aus der Studie ausgeschlossen und danach bestrahlt. Ein zweites Argument: Der Anteil ist, glaube ich, klein. Und die dritte Frage ist: Ändert so eine Bestrahlung von Knochenmetastasen irgendetwas an dem primären Endpunkt, dem Gesamtüberleben? Das glaube ich eben nicht. Es ist in der Tat die Bestrahlung einer schmerzhaften Knochenmetastase. Es ist ein symptomatischer Benefit für den Patienten, aber das hat nach allem, was wir wissen, null Effekt auf das Gesamtüberleben. – Das sind meine Gedanken zu diesen Punkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Thuss. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich ergänze nur einen Punkt. Ich stimme allem zu, was Herr Thuss gesagt hat. Es gibt keinen Hinweis, dass Bisphosphonate beim Ösophaguskarzinom die Prognose

verändern. Wir haben solche Daten beim Myelom, ansatzweise beim Prostatakarzinom und vielleicht früher beim Mammakarzinom. Beim Ösophaguskarzinom gibt es keine Hinweise. Das liegt aber auch daran, weil sich der positive Effekt von Bisphosphonaten zum Beispiel auf die Überlebenszeit erst nach etwa zwölf Monaten manifestiert. Das liegt leider außerhalb der mittleren Überlebenszeit dieser Patienten. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich wollte kurz zur Best Supportive Care Stellung nehmen. Es ist so, dass wir gerade in der Klinik, auch in der Endoskopie, häufig Stents setzen, und die palliative Bestrahlung, wie sie früher als Best-Supportive-Care-Therapie genutzt wurde mit Implantation bzw. durch lokale Bestrahlung, ist ein Standard aus den 80er-, 90er-Jahren, was wir eigentlich heutzutage kaum noch machen. Die Bestrahlung als solche, wie es Herr Thuss gut formuliert hat, ist nur für Knochenbefall sinnvoll. Das ist etwas, was beim Ösophaguskarzinom sicher sehr selten gemacht wird. Insofern ist die Strahlentherapie maximal für 5 bis 10 Prozent unserer Patienten wirklich relevant. Die prinzipielle Frage ist – und das war in der Studie entscheidend richtig gemacht worden –: Wenn wir Patienten haben, die bestrahlt werden oder entsprechend Kortison bekommen, liegt häufig ein Infekt vor, der im Hintergrund die Patienten regelmäßig nicht gut behandeln lässt. Insofern war es eigentlich richtig, diese Patienten auszuschließen. Zum Beispiel ist ein guter Allgemeinzustand ganz klar ein entscheidender Punkt, dass Patienten eine Chemotherapie oder Immuntherapie bekommen. Insofern waren die Einschlusskriterien aus meiner klinischen Sicht für die Population richtig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Jetzt hat Frau Wieseler eine Rückfrage dazu. Ich bitte Frau Pitura und Frau Groß um Geduld, aber ich glaube, das sollten wir an der Stelle ausdiskutieren. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Noch eine Anmerkung und eine Frage: Frau Kupas, Sie haben gesagt, dass die Patienten in die Auswertung des OS eingehen. Das ist richtig. Das heißt, Sie schließen Patienten ein, die angeblich eine Best Supportive Care, also das Beste, was man ihnen anbieten kann, bekommen sollen. Das ist in Ihrem Kontrollarm nicht vorgesehen, deshalb gehen die dann aus der Studie heraus und Sie sagen, na ja, aber wir beobachten die noch, und das geht in das OS ein. Also erst einmal stellt das für mich die Qualität des Kontrollarms infrage, weil die Patienten die Studie verlassen müssen, um die in der Klinik vorgesehene Therapie zu bekommen. Dann ist es so, dass diese Effekte gegebenenfalls in das OS eingehen, aber nicht in all die anderen Endpunkte, die Sie in der Studie haben. – Das dazu.

Vielleicht noch mal zur Frage der Relevanz dieser optimalen BSC: Ich meine, es gibt mittlerweile eine Reihe von Arbeiten von Herrn Basch und Kollegen, dass wir mit einer optimalen BSC durchaus auch relevante Effekte selbst auf das Überleben erzielen. Es gibt diese eine Studie, wo, wenn ich mich richtig erinnere, das mediane Überleben unter optimaler BSC um drei Monate verlängert wurde. Das ist ungefähr die Größenordnung, die wir hier sehen. Ich würde nicht denken, dass das irrelevant ist. Wie gesagt, die Daten der Patienten, die nach Abbruch die notwendige Therapie erhalten haben, fehlen in einem Großteil der Auswertungen.

Dann hätte ich noch eine Frage an Herrn Möhler. Herr Möhler, Sie haben eben von Stents gesprochen, die Sie schon im Rahmen der BSC bei den Patienten einsetzen. Das wäre ein Verfahren, das nach meinem Verständnis des Protokolls in der Studie auch nicht vorgesehen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Wir beginnen zunächst mit dem pharmazeutischen Unternehmer. Frau Kupas, Sie waren adressiert, dann die Kliniker – da sollten wir auch Basch und Kollegen noch mal adressieren – und die Stents, die an Herrn Möhler gingen. – Bitte schön, Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank. – Zu Ihrem Punkt, Frau Wieseler, dass die Patienten aus der Studie herausgehen mussten, um ihre optimale Therapie zu bekommen: Ich glaube, dazu haben die Ärzte schon gesagt, ein Patient wurde nur dann eingeschlossen, wenn er zu dem Zeitpunkt keine Bestrahlung bekam oder bekommen musste oder einen chirurgischen Eingriff. Die meisten Patienten haben es im Vorfeld bekommen, die Hälfte ist operiert worden, drei Viertel hatten eine Bestrahlung bekommen und nach Protokoll, wenn es medizinisch notwendig war, konnten sie das bekommen. Wir sehen in wenigen Fällen, dass es als Nachfolgetherapie gegeben wurde. Es geht auch in die anderen Endpunkte mit ein. Wir erheben UE bis 100 Tage und auch die Morbidität bis 100 Tage nach. Also, drei Monate nach Ende der Therapie sind die Effekte noch in unseren Studiendaten enthalten. Aber es sind in der Summe sehr wenige Patienten für diese Bestrahlung und vor allem die OP; das waren nur 3,3 und 7,2 Prozent, die das noch bekommen mussten. Aus unserer Sicht sind die wichtigen Therapien im Rahmen einer BSC, die hier gegeben werden, auch bei uns im Vergleichsarm erlaubt gewesen. Es sind wirklich wenige, die ausgeschlossen waren, auch aus Gründen, weil sich zum Teil mit der Immuntherapie Wechselwirkungen zeigten. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Jetzt war Herr Professor Möhler wegen der Stents direkt adressiert, dann haben sich Herr Lordick und Herr Wörmann noch dazu gemeldet. – Zunächst Herr Professor Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen Dank für die Rückfrage, Frau Wieseler. Wir sind als Endoskopiker – und da bin ich auch einer der gastrointestinalen Onkologen, der endoskopierte – regelmäßig daran, die Patienten in der Ernährung zu stabilisieren. Die Stents sind ganz entscheidend, dass sich die Patienten gut ernähren können und sozusagen keine Ports oder parenterale Ernährung oder andere PEG-Sonden brauchen. Realistisch ist es tatsächlich so, dass Patienten in der Zweitlinie durch die Vorchemotherapie meistens bereits eine Verkleinerung des Tumors haben, sodass in der Zweitlinie der Stent nicht mehr so wichtig ist, sondern die Metastasen oder die Lymphknoten oder entsprechend Lungen- oder Peritonealkarzinose im Vordergrund stehen. Der Stent ist meistens in der Erstlinie wichtig, dass die Patienten ihre Versorgung, ihre enterale Versorgung aufrechterhalten können.

Insofern kann ich mir gut vorstellen, dass die Frage nach dem Stent in der Zweitlinie gar nicht so entscheidend ist. Nichtsdestotrotz ist ein Stent ein gewisses Risiko für einen Infekt, gerade wenn zum Beispiel eine Gefahr für eine Fistelung von der Speiseröhre in die Luftröhre entsteht, und insofern kann ich verstehen, dass die Firma BMS letztendlich bei so einem Risiko für einen Infekt so einen Stent ausgeschlossen hat, einfach um die immunologische Potenz der Substanz aufrechtzuerhalten. Aber, wie gesagt, ich glaube kaum, dass die Patienten in der Zweitlinie von dem Stent so sehr beeinträchtigt werden, dass sie nicht für eine Immuntherapie infrage kommen. Die, die schon einen Stent haben, sind dann langjährige oder langmonatige Träger von Stents. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lordick, dann Herrn Professor Wörmann, und dann würden wir endlich zu Frau Pitura und Frau Groß kommen. – Herr Lordick, bitte.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Ganz herzlichen Dank. – Ich würde gerne aus Sicht des Kliniklers, des medizinischen Onkologen, Ihnen, Frau Wieseler, die Situation der Best Supportive-Care-Planung beim Ösophaguskarzinom darstellen. Das sind Patienten, die in einem ganz dynamischen Geschehen sind, die eine kurze Überlebenszeit haben und bei denen sich auch monatsweise Situationen ändern können. Wir würden niemals in einer a-priori-Planung einer palliativen Therapie eine Operation mit einplanen. Das ist immer etwas, was reaktiv ist, was sich aus einem ungünstigen Verlauf und Geschehen heraus ergibt. Ich nenne einmal Beispiele: Die Speiseröhre wächst zu, der Patient kann sich nicht mehr ernähren. Es muss operativ eine Darmsonde angelegt werden. Oder der Patient hat einen Befall des Bauchfells, erleidet einen Darmstillstand. Es muss eine Notfalloperation gemacht werden. Oder der Patient hat Knochenmetastasen, ein Knochen bricht ein, er braucht kurzfristig eine Stabilisierung im Bereich der Wirbelsäule.

Das sind Dinge, die a priori beim Einschluss einer Studie nicht stattfinden sollten. Das wäre ein Patientenkollektiv, das für jedwede Systemtherapie ungeeignet ist. Dass sich dann im Verlauf Notfälle oder Verläufe ergeben, die das eine oder andere erforderlich machen, gehört einfach zum extrem dynamischen Geschehen dazu. Ich fände es also nicht fair, wie Sie es formuliert haben, zu sagen, dass hier Patienten eingeschlossen wurden, denen die bestmögliche Therapie vorenthalten wurde. Die Elemente, die Sie genannt haben – Kortikosteroide, Radiotherapie, Operation – sind keine planbaren Elemente einer Best-Supportive-Care-Therapie, sondern Dinge, die im ungünstigen Verlauf, der leider häufig eintritt, dann doch noch hinzugenommen werden müssen. Ich glaube wirklich, dass das für die faire Einschätzung dessen wichtig ist, was eine Best-Supportive-Care-Therapie in diesem Setting bedeutet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler direkt dazu.

Frau Dr. Wieseler: Nicht, dass da ein Missverständnis entsteht: Das wäre auch meine Einschätzung der Situation. Aber deshalb finden wir es in dieser Studie so ungünstig, dass all die Dinge, die so, wie Sie sie beschreiben, auftreten können und nicht vorhersehbar sind beim Einschluss, dass das in dem Kontrollarm der Studie nicht vorgesehen war, sondern erst stattfinden konnte, nachdem der Patient die Studie verlassen hat. Das ist unsere Kritik an dem Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte kurz etwas zu den Arbeiten von Ethan Basch sagen. Wir sind mit ihm in Kontakt und haben ihn auch schon zur Jahrestagung eingeladen gehabt. Mein Verständnis der Arbeit von Ethan Basch ist, dass es mehr darum geht, dass Patienten, die intensiv gemonitort werden, auch in einer palliativen Situation, dadurch eine bessere Prognose haben. Das ist auch die Arbeit, die er für das elektronische Monitoring sehr gut publiziert hat. Das ist aber für uns eher ein Argument, warum Patienten in Studien insgesamt besser laufen als in Nichtstudien. Das ist nicht ein Argument für oder gegen einen bestimmten Studienarm, weil die Patienten in diesem Falle in beiden Armen gleich und auch gleich gut behandelt wurden.

Ich verstehe, dass wir jetzt unter Druck sind, warum Sie die Studie vonseiten des IQWiG nicht bewertet haben, aber ich glaube, Ethan Basch ist dafür vielleicht nicht so ein gutes Argument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Pitura, Frau Groß, Frau Müller. – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Guten Tag! Meine Frage richtet sich an die klinischen Sachverständigen und betrifft die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wir haben eingangs gehört, dass die Therapie mit Taxan als angemessener Komparator betrachtet wird. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die Chemotherapie plus BSC der angewandte Standard ist. Gerade wurde auf die verschiedenen Verfahren zur Symptomenlinderung wie die Stentimplantation oder die Operation eingegangen, die eher für einen geringen Anteil der Patienten infrage kommen. Aber können Sie vielleicht darauf eingehen, nach welchen Kriterien die Entscheidung für diese Intervention oder für eine Monochemotherapie erfolgt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Ich fange mit Herrn Thuss an; der hatte sich eben noch zur Anmerkung von Frau Wieseler gemeldet. Dann bitte ich die anderen, wenn sie ergänzen wollen, um Wortmeldung. – Herr Thuss, bitte.

Herr Dr. Thuss-Patience (AIO): Noch einen Satz zu Frau Wieseler: Ich glaube, es ist nicht richtig, dass Patienten irgendeine Best-Supportive-Care-Therapie vorenthalten wurde. Es ist einfach so, dass sie zum Studieneinschluss diese Therapie nicht gebraucht haben, und sobald der betreffende Patient die Therapie braucht, wird er aus der Studie ausgeschlossen. Ich glaube, das macht diese Studie nur noch strenger, dass jemand, sobald er wegen Knochenschmerzen eine Bestrahlung des Knochens benötigt, nicht in der Studie bleiben kann, sondern das gilt als klinischer Progress – so ist es definiert –, und er musste ausgeschlossen werden. Deshalb, glaube ich, wurde keinem Patienten etwas vorenthalten, sondern, wie gesagt, die Studienpopulation wurde nur so streng definiert.

Jetzt zu der Frage, welche Maßnahmen wir wann einsetzen: Genau wie Herr Lordick gesagt hat, wenn die Symptome auftreten und wir glauben, dass man mit einem bestimmten Verfahren dieses Symptom lindern kann, dann und nur dann wird es eingesetzt. Also bei Schluckstörungen wird geschaut, ob man einen Stent einlegen kann, bei Knochenschmerzen wird geschaut, ob dieser Knochen bestrahlt werden kann, aber sowohl auftretende Verschlechterungen des Schluckaktes als auch auftretende Knochenschmerzen, die vorher nicht da waren, gelten als klinischer Progress und verändern unsere Therapiestrategie. Wie gesagt, zum Einschluss der Studie waren diese Sachen offensichtlich nicht nötig, sonst hätte man die Patienten da nicht eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thuss. – Jetzt ergänzend und erweiternd zu der Fragestellung von Frau Pitura. Wer möchte dazu noch etwas sagen? – Herr Möhler, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich möchte noch zum Kortison Stellung nehmen. Frau Wieseler, Sie hatten das Kortison auch als Best Supportive Care genannt. Üblicherweise haben wir in den letzten Jahren das Kortison zunehmend seltener eingesetzt. Gerade der dauerhafte Therapieeinsatz von Kortison ist ungeschickt und führt letztendlich zu einer gewissen Immunsuppression und auch zu einem falsch positiven Signal für den Patienten. Das kann sich kurzfristig verbessern, aber die Patienten entwickeln durch Kortison häufig Beinödeme und auch Aszites. Das war früher sozusagen ein Standard, weil man nicht wusste, was man sonst noch macht. Heutzutage sind wir richtig weggekommen von Kortison als Best-Supportive-Care-Therapie; denn letztendlich führt es nur kurzfristig zu einer Verbesserung, nicht langfristig zu einer Stabilisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch bewegt, Sie hatten genickt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob die Frage von Frau Pitura komplett beantwortet war. Ich glaube, es ist wichtig, was wir schon öfter diskutiert haben: Es geht um diese patientenindividuelle Entscheidung: Möchte ich noch behandelt werden? Habe ich einen Patienten mit dominierenden

Metastasen, Lebermetastasen, Lymphknotenmetastasen, Lungenmetastasen, wo ich nicht mit einem lokalen Vorgehen etwas erreichen kann, dann ist das ein Patient für eine systemische Therapie und Patienten kommen damit. Dann sind für uns im Moment Taxane das Medikament der ersten Wahl. Insofern ist für uns die ATTRACTION-3 korrekt als Studie, weil das genau die Frage ist: Machen wir das weiterhin, oder wäre Nivolumab jetzt für diese Patienten die bessere Therapie? Im Moment gibt es aufgrund der Daten, was die Nebenwirkungen angeht, eine Tendenz, zu sagen: Ja, das ist die bessere Therapie, das ist obendrein ein OS-Vorteil. Das spricht im Moment dafür, auch wenn es kein dramatischer Effekt ist. Aber ich glaube, das ist die Grundantwort auf die Frage von Frau Pitura: Wen wählen wir aus? Das sind die, die in diesem Rahmen therapiewillig, sogar drängend und therapiefähig sind, die wir mit allen Kriterien, die Herr Thuss eben ausgeführt hat, nicht nehmen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Kupas ergänzend dazu aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, dann Frau Groß und Frau Müller. – Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Danke, Herr Hecken. – Ich möchte noch ergänzen: Wir sprechen die ganze Zeit über Medikationen, die verboten sind. Das Protokoll sagt ganz klar: Im Rahmen von medizinischen Notfällen sind diese Medikamente oder diese Eingriffe erlaubt. Der Patient muss dann die Behandlung abbrechen, aber er ist nicht komplett aus der Studie heraus. Er ist natürlich in der Nachbeobachtung weiter drin. Das ist vielleicht noch relevant für die Diskussion darum, was erlaubt und was verboten ist. Im Rahmen von Notfällen war das durchaus gestattet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Jetzt habe ich Frau Groß, GKV-SV, dann Frau Müller, KBV.

Frau Groß: Vielen Dank. – Frau Pitura hat eigentlich die Frage schon gestellt, aber ich möchte noch mal fragen, ob ich es richtig verstanden habe. Wir haben Patienten in der Studie, die zum einen einen sehr guten Allgemeinzustand haben, die therapiewillig sind, die sich durchaus bewusst für eine Chemotherapie entscheiden, die aber zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine Symptome haben, die anderer symptomatischer gezielter Maßnahmen bedürfen würden – vor dem Hintergrund, dass die Leitlinie ganz klar sagt, dass durch die Chemotherapie weder ein Überlebensvorteil noch eine Symptomkontrolle zu erwarten ist. Das verwundert einen dann schon etwas. Wie viele Patienten sind es dann eigentlich? Wie viele Patienten, die vom gesamten Anwendungsgebiet umfasst sind, betrifft der Einsatz der Taxane?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dr. Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (AIO): Ich möchte nur kurz einen Satz sagen, dass die Leitlinie nicht sagt, dass durch eine Chemotherapie keine Überlebensverlängerung zu erwarten ist. Das stimmt einfach nicht. Es ist so, dass es bisher keine randomisierten Studien auf Phase-III-Level gibt, die bewiesen haben, dass eine Chemotherapie das Überleben verlängert. Das ist etwas anderes. Es ist nicht so, dass es Studien gibt, die gezeigt haben, dass es keine Verlängerung ist, und es ist auch nicht so, dass wir nicht erwarten würden, dass eine Chemotherapie das Überleben verlängert. Es ist bisher nur nicht in Phase-III-Studien gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Vielen Dank. – Ich glaube, es ist aus dem, was Kollege Möhler am Anfang gesagt hat, recht deutlich hervorgegangen, dass es eine begrenzte Anzahl von Patienten gibt, die wir im Sinne einer Systemtherapie in dieser Indikation für therapiefähig halten; das sind 30 bis

40 Prozent an erfahrenen Zentren. Des Weiteren möchte ich gerne verstärken, was Kollege Thuss gesagt hat. Wir erwarten sehr wohl von einer Systemtherapie, die wir einsetzen, eine bessere Symptomkontrolle. Das ist in vielen vergleichbaren Studien sehr gut gezeigt worden. Die Population des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist so klein, dass es in dieser Indikation wenige randomisierte kontrollierte Studien gibt. Da ist ATTRACTION-3 eine rühmliche Ausnahme. Davor gab es Studien in dieser Dimension nicht. Aber aus klinischer Überzeugung beraten wir die Patienten sehr wohl dahin gehend, zu sagen: Wir haben die Möglichkeit einer Taxantherapie. Damit verknüpft sich die Erwartung, dass sie die Symptome länger unter Kontrolle halten. Das ist eindeutiger ärztlicher Standard in der Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. – Herr Professor Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Kurz noch mal: Wir haben von unserer Leitlinie eine Abschätzung gemacht, wie viele Patienten vom Ösophaguskarzinom betroffen sind. Wir haben an die 6.000 Patienten, und ich denke, zwischen 3.000 und 4.000 Patienten sind mit Plattenepithelkarzinom. Wenn man damit rechnet, dass nicht alle palliativ behandelt werden und davon noch nicht alle in die palliative Zweitlinientherapie kommen, schätze ich, realistisch sind wir in Deutschland bei 1.000 bis maximal 2.000 Patienten im Jahr. Mehr sind es wahrscheinlich nicht, vielleicht sogar eher weniger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Groß, ist die Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank. – Das ist zumindest, was den Anteil der Patienten betrifft, jetzt etwas klarer geworden. – Danke.

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

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Ich habe eine Nachfrage zu dem, was eben diskutiert wurde. Dann habe ich noch eine Frage zu der Gruppe, die keine Chemotherapie erhält, welche Relevanz da Nivolumab hat.

Also, die erste Frage ist: Ich habe die Fachgesellschaften so verstanden, dass sie in der Stellungnahme gesagt haben, dass in der Praxis in Deutschland Patienten ohne Kontraindikation gegen Chemotherapie, das heißt im guten Allgemeinzustand in der Regel – ich zitiere mal – eine Chemotherapie erhalten. Ich habe Sie jetzt in der Anhörung so verstanden, dass das im weit überwiegenden Teil mit Taxanen geschieht. Meine Frage knüpft an das an, was Frau Groß gesagt hat. Spielt dabei im Moment der Therapieentscheidung die Symptomlast, die für OP und Strahlentherapie eine Rolle spielt, wie wir gehört haben, eine Rolle? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage wäre ganz kurz: Hier hat sich in der Studie bei der Safety, zumindest bei den schweren UE, ein Vorteil von Nivolumab gegenüber Taxan gezeigt. Wie sind Ihre Erfahrungen mit der Lebensqualität, wozu wir leider nichts haben, in der palliativen Situation im Vergleich zu Taxanen? Und daran anknüpfend die Frage: Hier wurden keine Daten gegenüber einer BSC erhoben, die nicht Chemotherapie war; also einer ganz palliativen symptomorientierten Therapie ohne Taxane. Welche Rolle spielt Nivolumab hier aus Ihrer Sicht bezüglich des Nebenwirkungsspektrums? Das heißt, käme möglicherweise Nivolumab aus Ihrer Sicht klinisch für Patienten infrage, die für eine taxanbasierte Chemotherapie oder eine andere nicht mehr infrage kämen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Möhler und dann Herr Lordick.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Frau Müller, das ist eine ganz entscheidende Frage, gerade welche Patienten wir selektionieren. Da haben Sie vollkommen recht. Allerdings ist es für mich, wenn ein Patient eine Chemotherapie vertragen würde und in einem guten Allgemeinzustand ist – das ist natürlich nicht der 80-Jährige, sondern der 60-Jährige oder der 50-Jährige –, sogar unethisch, wenn ich dem Patienten nach einer Erstlinie keine Chemotherapie gebe; denn wenn er in einem guten Zustand ist, würde ich ihm auf alle Fälle eine Chemotherapie geben wollen, und dann wäre das jetzt mit Nivolumab als Alternativpräparat besser verträglich und hätte einen Überlebensvorteil. Man darf in der Klinik nicht sehen, die Patienten, die nur zu Best Supportive Care bekommen, sind häufig Patienten, die in einem so reduzierten Allgemeinzustand sind, dass sie keine Chemotherapie mehr vertragen. Das wären dann häufig die älteren Patienten, bei denen wir ganz klar sagen: Hier ist und darf auch mal ein Ende sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lordick dazu.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Vielen Dank. – Von mir ganz knapp nur die folgenden Punkte: Die Symptomlast spielt in der Gesamteinschätzung eines Patienten eine große Rolle. Konkret muss man aber sagen, dass wir sowohl Patienten mit sehr wenigen Symptomen als auch Patienten mit mittelhohen Symptomen durchaus als Kandidaten für eine Systemtherapie mit Taxanen als qualifiziert ansehen. Patienten mit extrem starker Symptomlast sind häufig aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes keine Kandidaten mehr und bekommen ausschließlich Schmerztherapien oder andere Maßnahmen.

Dann würde ich Ihnen vorsichtig in einem Punkt widersprechen wollen. Ich weiß nicht, ob es so gemeint war, als Sie gesagt haben, es gibt keine Daten zur Lebensqualität aus der ATTRACTION-3-Studie. Das ist nicht ganz korrekt; denn es wurden Lebensqualitätsmessungen durchgeführt, die auch einen Vorteil für Nivolumab sehen. Da geht natürlich sehr viel mit ein: Da geht die Symptomkontrolle ein, da gehen aber auch Nebenwirkungen der Therapie ein.

Zur dritten Frage, ob wir Patienten für eine Nivolumab-Therapie für geeignet erachten würden, die wir nicht für eine Taxantherapie für geeignet erachten würden: Hier würde ich antworten: Im Regelfall nein. Das ist immer eine individuelle Entscheidung. Es kann vielleicht den einen unter 20 Patienten geben, dem wir sagen, ein Taxan trauen wir Ihnen jetzt nicht mehr zu, und Nivolumab trauen wir ihm zu, aber im Regelfall nein. Für eine Immuntherapie sind nur die Patienten geeignet, die ganz grundsätzlich therapiefähig sind, die alle zwei oder drei Wochen zu einer tagesklinischen Behandlung kommen, die diese ganzen Maßnahmen mitverfolgen können. Da entsteht keine große Population jenseits der chemotherapiefähigen Patienten, die dann plötzlich Nivolumab indiziert bekämen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. Ich sehe, Herr Professor Möhler hat ausdrücklich genickt. Frau Müller, ich glaube, das war auch wichtig. – Herr Wörmann hat sich noch dazu gemeldet, und dann würde ich Frau Müller fragen, ob die Frage beantwortet ist. Dann haben wir noch Frau Wenzel-Seifert, und danach würde ich versuchen, Schluss zu machen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz noch eine Ergänzung zu den Daten der ATTRACTION-3-Studie: Bei den Punkten, die wir für relevant halten – das sind Remissionsrate und progressionsfreies Überleben – sieht man deutliche Effekte der Taxane in der ATTRACTION-3-Studie, nämlich dass die Remissionsrate mit 16 Prozent fast identisch mit der Nivolumab-Rate ist und dass das progressionsfreie mediane Überleben im Taxanarm länger ist als im Nivolumab-Arm. Wenn Ihnen das jetzt komisch vorkommt, erinnern Sie sich vielleicht an die ersten Studien beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, wo wir auch gesehen haben, dass die Chemopatienten im progressionsfreien Überleben im Median einfach besser laufen. Weil die Krankheit so aggressiv läuft, bekommt man das

besser in den Griff. Der Langzeiteffekt der Immuncheckpointinhibitoren zeigt sich erst längerfristig, und es ist exakt dieselbe Kurve, die wir bei Nivolumab sehen. Noch mal meine Argumentation: Es ist nicht falsch, Taxane zu geben, ganz im Gegenteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, Fragen beantwortet? Ich glaube ja.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das hat sehr weitergeholfen. Ich habe jetzt mitgenommen, dass auch geringsymptomatische Patienten gleich, wenn sie dafür geeignet sind, Chemotherapie in der Praxis bekommen, weil man sich davon erhofft, dass, auch wenn sie zum Zeitpunkt noch gering symptomatisch sind, man den Beginn einer symptomatischen Erkrankung sozusagen hinausschiebt und dass das die deutsche Versorgungspraxis ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Ich würde kurz auf die Frage von Frau Groß zurückkommen und die Antworten, die dazu und auch davor schon gegeben worden sind, versuchen, zusammenzufassen, um mir oder uns allen vielleicht klarzumachen, ob wir es richtig haben. Wir hatten in der zweckmäßigen Vergleichstherapie analog zu der Vorgabe aus der S3-Leitlinie, an der wir uns orientiert haben, festgelegt, dass eine Chemotherapie zur Linderung von Symptomen eingesetzt werden kann. Wenn ich diese Diskussion jetzt richtig verstanden habe, ist es aber eher so, dass, wenn tatsächlich schon Symptome da sind, eher andere Maßnahmen infrage kommen und dass es sich hier um eine Symptomkontrolle handelt, dass es also darum geht, den Beginn dieser Symptomen aufzuschieben, zu verzögern, dass das eigentlich die Zielsetzung dieser Therapie mit den Chemotherapeutika ist, also mit den Taxanen. Das würde ich gerne noch mal bestätigt bekommen.

Die andere Frage ist – das ist eine Frage an den pU – vor dem Hintergrund der ganzen Diskussion: Warum gibt es eigentlich keine Morbiditätsdaten und Lebensqualitätsdaten? Sind die noch in Planung? Gibt es da noch Nachfolgestudien? Die wären in dieser Behandlungssituation sehr wichtig gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich habe jetzt Herrn Professor Lordick zum ersten Teil der Frage: Ist das primäre Ziel hier Symptomkontrolle, yes or no? Und dann Frau Kupas zum zweiten Teil. – Herr Professor Lordick, bitte.

Herr Prof. Dr. Lordick (DGHO): Einfach einen Einblick in die Realität: Es ist eine wichtige Frage, die Sie gestellt haben, aber die Realität ist, dass sehr wenige dieser Patienten asymptomatisch sind, sehr, sehr wenige. Sie finden bei genauer Evaluation bei fast jedem dieser Patienten Symptome wie Unterernährung, Verdauungsbeschwerden, Schmerzen unterschiedlichen Ausmaßes. Das ist eine Population, die ihre Erkrankung spürt. Ein völlig asymptomatischer Patient mit einer ganz kleinen Tumorlast, wo man vielleicht noch mal sagen würde: Jetzt warten wir doch mal zwei, drei Monate, bevor wir überhaupt etwas machen, ist eine absolute Ausnahme. Wir sehen bei einem Großteil der Patienten Symptome unterschiedlichen Ausmaßes und halten von daher zum Erhalt der Lebensqualität, zum Aufhalten eines raschen Voranschreitens der Symptome im Regelfall eine Systemtherapie für indiziert; es sei denn, der Patient kann diese nicht mehr tolerieren oder er will sie nicht mehr. Dieser letztgenannte Anteil ist mit über 50 Prozent relativ groß, die nicht mehr zum Zuge kommen, weil alles viel zu schnell geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lordick. – Jetzt Frau Kupas zum zweiten Teil der Frage.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb): Ja, gerne. – Wir haben in der Studie Lebensqualität und Morbidität mit dem EQ-5D erhoben, und wir sehen hier, egal welche MID wir anwenden, ob die vorgeplanten 7 und 10 Punkte oder die vom IQWiG vorgeschlagenen 15 Punkte, deutliche Verbesserungen und signifikante Vorteile für Nivolumab. Wir haben in allen drei Endpunkten im Überleben, in der Safety und auch beim EQ-5D Vorteile bei Nivolumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Dann habe ich jetzt keine Fragen mehr. Wir sind auch schon über der Zeit. Dann würde ich jetzt Herrn Nouvertné, vermute ich, die Möglichkeit geben, die Diskussion zusammenzufassen und den Fokus auf die aus seiner Sicht wichtigen Punkte zu lenken. Es darf natürlich auch jeder andere vom pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte? – Herr Nouvertné.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers Squibb): Das mache ich gerne. – Meine Damen und Herren, wir haben uns intensiv über ein herausforderndes schwieriges Therapiegebiet mit großem medizinischen Bedarf ausgetauscht. Seitens des Teams von BMS hoffen wir, dass wir Ihre offenen Fragen erschöpfend beantworten konnten.

Zusammenfassend bleibt aus unserer Sicht festzuhalten, dass Nivolumab jetzt erstmalig eine neue Perspektive in die Behandlung einbringt. Die ausgeprägten Vorteile gegenüber der bisher angewandten Chemotherapie, nämlich signifikante Vorteile für Nivolumab im Gesamtüberleben, in der Morbidität, beim EQ-5D VAS unabhängig von der verwendeten MID, bei den schweren unerwünschten Ereignissen sogar erhebliche Vorteile. Die 18 Monate Überlebensrate beträgt unter Nivolumab 30,5 Prozent gegenüber 20,7 Prozent im Vergleichsarm. Im Bewertungssystem der ESMO zum Ausmaß des klinisch bedeutsamen Nutzens einer Krebstherapie wurde Nivolumab in dieser Indikation in die zweithöchste Kategorie eingestuft. Unseres Erachtens ist die Zulassungsstudie für die Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation, die im deutschen Versorgungsalltag eine Chemotherapie bekommt, geeignet. Das Protokoll ermöglichte alle Interventionen, die die Patienten benötigten. Das zeigt auch die Auswertung der Begleittherapien. Es gibt keine Benachteiligung der Patienten, die im Kontrollarm waren. Das entspricht der zVT des G-BA. Die Ergebnisse sind robust, die Daten der Teilpopulation der asiatischen Patienten lassen sich aus unserer Sicht gut auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragen. – Vielen Dank für Ihre Fragen und die intensive Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Nouvertné, für dieses Schlusswort. Herzlichen Dank auch an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Da komme ich wieder auf die Freiwilligkeit, die wir am Anfang angesprochen haben, Herr Wörmann. Ganz herzlichen Dank auch an die Fachgesellschaften. Freiwilligkeit in dem Sinne: Wir sind immer glücklich, wenn wir sowohl schriftliche Stellungnahmen von Fachgesellschaften bekommen, die das ergänzen, was hier zur Diskussion steht, und wir sind selbstverständlich auch immer glücklich, wenn Sie nach Abgabe einer Stellungnahme dann semifreiwillig an einer solchen Anhörung hier teilnehmen. Gerade heute, glaube ich, war das ganz wichtig, weil doch einiges aus dem sehr komplexen Versorgungskontext verdeutlicht worden ist. Also, deshalb ganz besonderer Dank an die Kliniker, die uns über eine Stunde ihrer Zeit geopfert haben. Dann können wir diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Wir werden das, was diskutiert worden ist, in unsere Einschätzung einzubeziehen haben und sehen uns irgendwann bei der nächsten Anhörung, wenn Ihr Therapiegebiet oder ein artverwandtes betroffen ist. Herzlichen Dank, die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11:10 Uhr