

Mündliche Anhörung

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

hier: Nivolumab (D-728)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 11. Januar 2022
von 10:00 Uhr bis 10:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Ehrhart

Frau Dr. Kupas

Frau Dr. Laue

Frau Rupp

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Möhler

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

Herr Prof. Dr. Stahl

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Enderlein

Frau Märtl

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

Herr Priv. – Doz. Dr. Kruger

Frau Dr. Pointner

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, guten Morgen und herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur ersten Anhörungswelle, heute der zweite Tag. Allen, die wir nicht gestern schon dabei hatten, wünschen wir an dieser Stelle ein gutes und frohes neues Jahr, in dem wir hoffentlich wieder ein bisschen mehr alte Normalität erleben, als wir es in den vergangenen zwei Jahren hatten. Aber nichtsdestotrotz müssen wir heute die Anhörung auch wieder auf digitalem Wege machen.

Wir haben es bei dieser Anhörung mit einem neuen Anwendungsgebiet von Nivolumab zu tun, hier adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus und/oder des entsprechenden Übergangs. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November des vergangenen Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Stellung genommen hat, außerdem als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann als weitere pharmazeutische Stellungnehmer MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma AG sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie auch im letzten Jahr müssen wir an dieser Stelle die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Bristol-Myers Squibb ist Frau Dr. Kupas zugeschaltet, die auch im letzten Jahr immer anwesend war, außerdem Frau Rupp, Frau Dr. Laue und Frau Ehrhart. Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ist Herr Professor Dr. Möhler zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Stahl, für den vfa Herr Dr. Rasch, für Roche Herr Enderlein und Frau Märkl sowie Herr Dr. Kruger und Frau Dr. Pointner von MSD. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, um auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des neuen Anwendungsgebietes einzugehen. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Frau Kupas, bitte schön.

Frau Dr. Kupas (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns sehr, dass wir heute wieder einmal mit Nivolumab zu einer mündlichen Anhörung bei Ihnen sind.

Bevor ich kurz auf die aus unserer Sicht wichtigen Punkte eingehe, möchte ich aber erst unser Team vorstellen, was heute mit mir hier ist und Ihre Fragen beantworten wird, coronabedingt leider nicht im selben Raum; so ist es leider in diesen Zeiten. Frau Ehrhart ist Statistikerin und ist für alle methodischen Aspekte zuständig, Frau Dr. Laue wird Ihre Fragen zu medizinischen Aspekten zu der Studie beantworten, und Frau Rupp wird alle weiteren Fragen zum Dossier beantworten. Ich bin Katrin Kupas und leite bei BMS Deutschland den Bereich Biostatistik.

Zunächst möchte ich ein paar Worte zur Indikation sagen. Wir haben mit Nivolumab erstmals ein Arzneimittel für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen, bei denen nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie, gefolgt von einer kompletten Resektion, noch eine pathologische Resttumorrestkrankung besteht. Diese Patienten besitzen folglich ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko. In Ermangelung wirksamer und zugelassener Therapieoptionen besteht für diese Patienten ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapien, die das

Risiko eines Rezidivs reduzieren können. Mit Nivolumab steht nun erstmals eine solche Therapieoption zur Verfügung.

Das Ziel einer adjuvanten Therapie ist es, das Risiko eines Rezidivs zu verringern und damit die Chance auf Heilung zu erhalten, ohne dabei Lebensqualität zu beeinträchtigen oder Einbußen bei Sicherheit und Verträglichkeit hinzunehmen. In der Studie CheckMate 577 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab beim rezidivfreien Überleben. Die Behandlung mit Nivolumab reduziert das Risiko für ein Rezidiv oder Tod ohne vorheriges Rezidiv um 33 Prozent gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Das mediane DFS ist mit 22 Monaten unter Nivolumab doppelt so lang wie unter beobachtendem Abwarten.

Auch für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ zeigen sich konsistente Ergebnisse. Hier konnte das Risiko um 26 Prozent gesenkt werden. Bei den patientenberichteten Endpunkten für Morbidität und Lebensqualität sehen wir keine Unterschiede im Vergleich zum beobachtenden Abwarten, und auch bei drei der vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse, nämlich bei jeglichen schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo.

Einzig bei UE, die zum Therapieabbruch führen, trat ein signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarmes auf. Es waren aber insgesamt nur 13,7 Prozent der Nivolumab-Patienten gegenüber 5,8 Prozent der Patienten mit beobachtendem Abwarten, die die Therapie wegen UE abgebrochen haben. Auch können Patienten, die vorzeitig abbrechen, weiterhin von den Effekten der bereits erfolgten Therapie profitieren.

Für das Gesamtüberleben liegen uns leider noch keine Ergebnisse vor. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse, die zeitlich an die erste DFS-Analyse gekoppelt war, waren die angestrebten OS-Ereignisse noch nicht eingetreten, und auch die vordefinierte Signifikanzschwelle wurde nicht erreicht. BMS blieb daher verblindet, um die Integrität der Daten nicht zu gefährden. Zum Ad-hoc-Datenbankschluss vom Februar 2021, für den wir DFS-Ergebnisse im Dossier mit dargestellt haben, waren auch die geplanten Ereignisse für die zweite formale Interimsanalyse noch nicht erreicht. Diese wird voraussichtlich Ende des ersten Quartals 2022 erfolgen, also ziemlich bald.

Bis zu diesem Zeitpunkt werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben weiterhin weitgehend verblindet bleiben, um die Integrität der Daten zu schützen. Angesichts der zu erwartenden relativ kurzen Überlebenszeit nach dem Rezidiv und angesichts des bekannten Sicherheitsprofils von Nivolumab sowie vor dem Hintergrund der nicht signifikanten ersten Interimsanalyse wird jedoch ein Nachteil beim Gesamtüberleben als extrem unwahrscheinlich angesehen; das hat auch die EMA so bewertet.

Zusammenfassend erfüllt aus unserer Sicht die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard in beträchtlichem Maße die gesteckten Therapieziele für Patienten. Durch Nivolumab wird hier eine Versorgungslücke geschlossen. Aus unserer Sicht ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT „Beobachtendes Abwarten“. Das rezidivfreie Überleben ist ein relevantes Maß zur Bewertung des Therapieerfolgs im kurativen Setting. Es gilt, die Tumorfreiheit so lange wie möglich zu erhalten.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns darauf, mit Ihnen diese und weitere Aspekte zu diskutieren, und gehen gern auf Ihre Fragen ein. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Kupas, für diese Einleitung. – Ich habe zwei Fragen; die erste geht an die Kliniker. Meine Frage an die Kliniker ist, ob Sie bei der Anwendung von Nivolumab in der adjuvanten Situation im vorliegenden Anwendungsgebiet möglicherweise weitere Faktoren sehen, die besonders zu berücksichtigen oder zu beobachten sind, zum Beispiel die Histologie oder der PD-L1-Status.

Außerdem haben wir gesehen, dass in der CheckMate 577 in der Kontrollgruppe eine relativ kurze Zeit bis zum Auftreten eines DFS-Ereignisses vorlag. Wie schätzen Sie vor diesem Hintergrund die Aussagekraft dieser Daten ein? – Das würde mich auch als zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer interessieren, wie Sie diese relativ kurze Zeit bis zum Auftreten eines DFS-Ereignisses in der Kontrollgruppe einschätzen.

Sie hatten schon gesagt, Frau Dr. Kupas, dass Sie zum Ende des ersten Quartals 2022 mit Interimsdaten rechnen. Vielleicht können Sie uns auch noch zwei oder drei Takte dazu sagen, was dann ganz konkret zu erwarten ist.

Aber als Erstes die Frage an die Kliniker: Was wären möglicherweise weitere besonders zu berücksichtigende oder zu beachtende Faktoren, und wie sehen Sie in der CheckMate 577 die relativ kurze Zeit bis zum Auftreten des DFS-Ereignisses in der Kontrollgruppe? – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen herzlichen Dank für die Möglichkeit, auch noch mal zusätzlich einen Kommentar zu geben. Wie Sie wahrscheinlich gesehen haben, bin ich auch Letztautor im „New England Journal Medicine“ für diese Studie und durfte auf dem ESMO letztes Jahr im September das Update präsentieren. Dort zeigt sich für die statistische Auswertung zusätzlich eine numerische direktionale Verbesserung der Hazard Ratios sowohl für das krankheitsfreie Überleben als auch für das metastasenfremie Überleben, und zwar von 30 auf 33 Prozent Reduktion des Risikos der Recurrence oder Death. Das heißt, die Studie wird im langfristigen Verlauf bereits im Vergleich zum April letzten Jahres im September, nach einem halben Jahr, statistisch für das metastasenfremie und krankheitsfreie Überleben nochmals um 3 Prozent besser. Also, hier ist ganz klar entscheidend: Die Verbesserung ist klinisch hochsignifikant.

Unser Ziel in dieser Studie war, gerade die Patienten, die eine gute Prognose haben, nämlich die eine pathologisch komplette Regression haben, auszuschließen. Das sind etwa 20 bis 30 Prozent. Damit haben wir in dieser Studie die Hochrisikopatienten, und daher ist es für uns ein beträchtlicher Zusatznutzen. Dies zeigt sich sicherlich auch im zukünftigen Gesamtüberleben, da wir jetzt für das metastasenfremie Überleben und das progressionsfreie Überleben PFS 2 ebenfalls statistisch signifikant sind. Also, für uns als Kliniker ist entscheidend, dass wir hier die Hochrisikopatienten behandeln, etwa 80 Prozent aller Patienten, und die guten sowieso schon ausgeschlossen haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das wohl nur noch ergänzen. Ich glaube, es ist trotzdem für uns schön, dass wir das neue Jahr mit so einem Verfahren anfangen können. Eigentlich ist es das, was wir gerne möchten: Dass wir nicht am Ende noch ein paar Monate mit einem guten Hazard Ratio herausgewinnen, sondern dass wir möglicherweise eine Heilung hinbekommen. Und das Entscheidende für uns sind die Langzeitüberlebenskurven. Da geht es nicht nur darum, dass der Median verbessert ist, sondern wenn man nach drei Jahren schaut, dann liegt die Rate der Patienten, die krankheitsfrei überleben, hochsignifikant höher als die im Kontrollarm. Der Punkt, den Herr Möhler meines Erachtens hier als ganz entscheidend nennt, ist Folgendes: Hier werden nicht alle Patienten in einem Topf, in einer Adjuvantengruppe behandelt, sondern es werden nur diejenigen behandelt, die einen Rest nach Radiochemotherapie haben.

Dann komme ich zu dem zweiten Teil Ihrer Frage vom Anfang, Herr Hecken, was der PD-L1-Status bedeutet. Das ist hier ein Problem, weil der PD-L1-Status nicht komplett vor Beginn der adjuvanten Therapie bestimmt wurde, sondern zum Teil zu Beginn. Wir hatten ganz am Anfang, als wir Immuncheckpointinhibitoren mit Ihnen diskutiert haben, schon einmal darauf hingewiesen, dass unter anderem Strahlentherapie, aber auch Chemotherapie die Expression vom PD-L1 beeinflusst. Das heißt, hier ist das als prädiktiver Marker nicht so sehr hilfreich. Deswegen können wir, obwohl wir das Ösophaguskarzinom rauf und runter disku-

tieren, hier nicht so gut damit umgehen, weil dies in der Studie nicht so erfasst wurde. Da wir hier aber eine relativ kleine Gruppe von Patienten haben – das sind ja unter 1.000 pro Jahr in Deutschland –, denken wir, dass das hier eine sehr angemessene Selektion ist, entsprechend dem, was wir klinisch an Bedarf haben.

Vielleicht noch als Ergänzung; Herr Möhler hatte schon versucht, auf die Kategorie einzugehen: Wir richten uns ja gerne nach der ESMO-Skala. Sie hat hier die höchstmögliche Bewertung für diese Ergebnisse gegeben, nämlich ein A.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe jetzt Frau Laue zu der Frage. Ich hatte ja auch die Frage nach DFS und danach adressiert, wie es mit den Daten im ersten Quartal 2022 aussieht.

Frau Dr. Laue (BMS): Nur kurz noch zu den Statements, die die Ärzte gerade abgegeben haben. Der PD-L1-Status, der hier zur Bewertung herangezogen wird, war tatsächlich der PD-L1-Status nach der Chemoradiotherapie. Da würde ich natürlich zustimmen, dass das den höchsten prädiktiven Wert hat, auch für die Therapie, weil er sich aufgrund der Vortherapien natürlich noch verändern kann. Wir haben beide erhoben, aber nur diesen für die Stratifizierung angewendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann vielleicht noch mal an Frau Kupas: Was erwarten Sie konkret Ende erstes Quartal 2022?

Frau Dr. Kupas (BMS): Die Frage beantworte ich gerne, soweit ich sie beantworten kann. Es ist halt eine zweite Interimsanalyse. Wir haben auch da wieder ein justiertes Alpha, es wird auf Signifikanz getestet. Wenn diese Analyse signifikant ist, wird natürlich entblindet, und wir haben uns auch verpflichtet, die Daten zu publizieren. Wenn sie nicht signifikant ist, kann es sein, dass wir bis zur finalen Analyse 2024 warten müssen. Mehr kann ich noch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, 2024 haben wir auf alle Fälle den finalen Schnitt?

Frau Dr. Kupas (BMS): Ja.

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

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich würde auch gern zu den Gesamtüberlebensdaten zurückkommen. Sie hatten das in Ihrem Eingangsstatement schon erwähnt, Frau Dr. Kupas. Zunächst ist es ja hier nicht das erste Verfahren, bei dem wir im Rahmen der Nutzenbewertung nur Interimsdatenschnitte zum Gesamtüberleben vorliegen haben. Das hatten wir in der Vergangenheit eigentlich in den meisten Fällen im Bereich der Onkologie, auch schon in einigen Verfahren mit Bristol-Myers Squibb, und in einigen Verfahren hatten Sie dort auch bereits Interimsdatenschnitte eingereicht, obgleich die vom SAP geforderten Ereignisse für die finale Analyse noch nicht vorlagen.

In diesem Verfahren haben Sie die Gesamtüberlebensdaten, obwohl der Datenschnitt durchgeführt wurde, mit dem Argument nicht eingereicht, sie seien zum Zwecke der Integrität der Daten weiterhin verblindet. Mich würde interessieren, ob es sich bei diesem Verfahren um ein neues Vorgehen im Hause BMS handelt, weil das aus meiner Sicht zu einigen Verfahren der Vergangenheit im Widerspruch steht, und ob es in Zukunft in Ihrem Haus weiter so sein wird, dass Gesamtüberlebensdaten dann letztlich nur zur Verfügung stehen, wenn sie im Rahmen der ursprünglich im SAP geplanten Fallzahlplanung statistisch signifikant sind, sie jedoch dann, wenn sie das nicht sind, grundsätzlich nicht mehr für die Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt werden könnten. Das wäre aus meiner Sicht ein neues Vorgehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kupas, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Kupas (BMS): Darauf antworte ich sehr gerne. – Bei den Verfahren, bei denen ich verantwortlich war, war es so, dass die Interimsanalyse positiv war und wir dann auch die Daten vorlegen konnten. Wenn eine Interimsanalyse negativ ist, bleiben wir immer verblindet; das ist auch ein Standardvorgehen, das muss auch so sein. Dazu gibt es auch eine ICH-Guideline: Um die Integrität der Daten zu wahren, darf man nicht entblenden. Anderenfalls können wir in der Zukunft keine statistisch sauberen Aussagen mehr treffen. Das ist kein neues Vorgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, okay, oder Nachfrage?

Herr Blindzellner: Ich hatte mich zum Beispiel auf den Beschluss D-241, Nivolumab/Ipilimumab, bezogen. Das ist schon eine Zeit her, aber dort hatten Sie Interimsdatenschnitte eingereicht, die aus meiner Sicht, soweit ich das nachvollziehen konnte, nicht statistisch signifikant im Sinne der ursprünglichen Fallzahlplanung war. Auch viele andere pUs tun das nicht und reichen Gesamtüberlebensdaten ein, obgleich sie noch nicht im Sinne der ursprünglichen Fallzahlplanung statistisch signifikant sind. Ich bin deswegen etwas überrascht.

Auch das IQWiG hatte das ja in seinem Bericht beschrieben. Vielleicht kann Herr Vervölgyi dazu auch noch etwas sagen.

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Zu Nivolumab, Melanom, Adjuvanz, 2018: Bei der ersten Bewertung hatten wir nur die Daten aus der Ipilimumab-Studie für das OS vorliegen. Wir konnten erst beim Re-Assessment, nachdem das OS ausgelesen hat, die Daten vorlegen können. Auch da waren im ersten Verfahren keine OS-Daten verfügbar. OS ist hier als sekundärer Endpunkt Teil der Testhierarchie; das macht natürlich auch noch mal einen Unterschied. Wenn ich das nicht in der Testhierarchie habe, kann ich natürlich auch eine Interimsanalyse veröffentlichen. Wenn ich aber statistisch testen möchte und die Hierarchie definiert habe, dann darf ich die Daten nicht anschauen, weil ich sonst mein Alpha verbraucht habe und keine Aussage mehr treffen kann.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe auch noch eine Frage dazu; denn Sie hatten ja geschrieben, dass Sie in der ersten Interimsanalyse geprüft haben, ob ungefähr 65 Prozent der Ereignisse erreicht sind. Das war in der ersten Interimsanalyse für das DFS nicht der Fall. In dem EMA-Datenschnitt waren es 64,3 Prozent. Haben Sie denn da auch noch einmal geprüft, ob die Regeln eingehalten werden könnten, sodass man eine Interimsanalyse hätte rechnen können, oder haben Sie diesen Datenschnitt geskipt? Das ist mir auch noch nicht klar, und von anderen pUs kenne ich es tatsächlich auch nicht so. Sie haben gerade die ICH E9, glaube ich, zitiert. Andere pUs machen das auch nicht. Also, das ist mir auch tatsächlich neu. Das ist das erste Mal, dass mir das an der Stelle so begegnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ehrhart vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Ehrhart (BMS): Zu der ersten Interimsanalyse war die Analyse zu den DFS-Ereignissen geplant, und da waren, wie Sie sagen, die geplanten OS-Ereignisse noch nicht erreicht. Die zweite, die nächste OS-Interimsanalyse, ist geplant, wenn ungefähr 80 Prozent der Events da sind. Das war zum Zeitpunkt des von der EMA-geforderten Datenschnitts noch nicht erreicht. Deswegen wurde diese Analyse noch nicht durchgeführt. Wie wir auch geschrieben haben, wird diese Analyse jetzt im ersten Quartal dieses Jahres erfolgen, und BMS hat sich, wie schon gesagt, verpflichtet, diese Daten zu veröffentlichen, sobald entweder diese Interimsanalyse positiv ist oder die finale OS-Analyse erfolgen wird.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Nachfrage zu der Frage, ob das jetzt ein neues Vorgehen ist. Sie haben das ja so begründet, dass Sie damit bei einer hierarchischen Testprozedur einen Alphaverlust hätten, wenn Sie entblinden, also die Ergebnisse bekannt werden würden.

Jetzt ist meine Frage dazu: Ist es nicht ohnehin so, dass einmal – das wurde auch schon diskutiert, auch im Stellungnahmeverfahren – durch den Endpunkt DFS, der ja auch die Ereignisse des Versterbens mit drin hat, und zwar den Zeitpunkt des Versterbens, um zu berechnen, was das First Event ist, also das Rezidiv oder Versterben – – Somit ist ja nur noch ein winziger – – Also, einmal hätte man damit ohnehin schon Raten, und durch die Zeit von der Randomisierung bis zu diesem Ereignis, was ja dann durch die Statistiker bearbeitet wird, ist ja eigentlich – es sind ja nicht so viele Ereignisse – auch die Zeit Time-to-Event bekannt. Das ist der eine Punkt, also ob das nicht sowieso schon zumindest für BMS damit bekannt ist.

Das Zweite ist die Erhebung der schweren UE CTCAE. Da werden ja Events, die zum Tod führen, als Outcome als Grad 5 kategorisiert. Also, die sind bekannt; natürlich gibt es in der Safety-Population manchmal minimale Abweichungen, aber nicht wirklich relevante. Ich weiß nicht, ob das immer noch so gemacht wird; aber nach meiner Kenntnis werden auch die Ereignisse, die Todesfälle, die kein UE vorher hatten, also wo der Tod nicht das Outcome ist, sondern wo nur der Tod das bekannte Event ist, ebenfalls als UE nach CTCAE kategorisiert. Meiner Meinung nach müssten alle Todesereignisse in der Safety-Population ohnehin bekannt sein. Können Sie dazu etwas sagen? Ich verstehe nicht so ganz diese Entblindungsdiskussion, theoretisch ja, dass Sie sagen: Testhierarchie, Alphaverlust, aber de facto ist doch in solchen Studien bezüglich des OS meiner Auffassung nach die Entblindung ohnehin nicht gewährleistet.

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

Frau Ehrhart (BMS): Ja, wie Sie sagen, werden für die Berechnung mancher Endpunkte wie DFS oder UEs Todesfälle beurteilt oder benutzt. Für das DFS, also den Tod ohne Rezidiv, sind es weniger als 5 Prozent der Patienten, die das hatten, Tod ohne Rezidiv. Das heißt, aus diesen weniger als 5 Prozent der Todesfälle kann man nicht das OS, also das Gesamtüberleben, ableiten. Es liegt ja nur das Todesdatum vor, aber nicht die Gesamtüberlebensergebnisse. Die werden nicht berechnet und werden nicht benutzt. Das heißt, die liegen da auch nicht vor. Die Zielsetzung im Anwendungsgebiet ist ja die Heilung, und von daher ist rezidivfreies Überleben das Wichtigste, also eigentlich der Endpunkt für uns, der uns auch signifikante Vorteile verdeutlicht, die Nivolumab zeigt. Sobald das OS berechnet wird und veröffentlicht werden kann, wird es ja auch veröffentlicht. Das wird also besser.

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

Herr Blindzellner: Ich mache gleich da weiter, wo Frau Müller auch schon angefangen hat und was Sie gerade gesagt haben, Frau Ehrhart. Sie schreiben das auch in der Stellungnahme. Ich zitiere mal; da heißt es: In der Analyse des DFS wurde nur das exakte Sterbedatum für jeden einzelnen Patienten berücksichtigt, um zu erfassen, welches Event zuerst auftrat, nicht jedoch die Zeit bis zum Versterben. – Wenn Sie aber das exakte Sterbedatum für jeden einzelnen Patienten ohnehin kennen und Sie natürlich auch das Randomisierungsdatum jedes Patienten kennen – das brauchen Sie ja für jede andere Analyse auch –, dann ist es eine Schulalgebra-Übung, daraus das Gesamtüberleben auszurechnen. Damit kann ich auch nicht ganz nachvollziehen, weshalb Sie sagen, Sie müssen verblindet sein, weil man sich das letztlich mit dem Taschenrechner ausrechnen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. – Herr Wörmann, Sie haben einen Taschenrechner. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte gar nicht den Taschenrechner herausholen, die Ambulanz herausholen, sondern nur darauf hinweisen, dass krankheitsfreies Überleben in

der adjuvanten Situation für uns ein eigener hochwertiger Endpunkt ist, was die Patienten angeht, und zwar unter zwei Gesichtspunkten.

Das eine ist: Es ist gut, wenn die Patienten keine Metastasen haben. Sie haben die Daten von Herrn Möhler noch einmal zitiert bekommen. Die Patienten erkrankten nicht am lokalen Rezidiv, sondern vor allem an Fernmetastasen, nicht mehr kurativ angehbar. Auch wenn sie daran nicht sofort sterben, ist das trotzdem ein hoher Wert.

Dazu kommt noch in der Sauberkeit der Auswertung, dass wir mit Pembrolizumab in der Erstlinientherapie und Nivolumab in der Zweitlinientherapie bei diesem Karzinom ja auch mit den Immuncheckpointinhibitoren Optionen haben, die wir später einsetzen können und die sich natürlich langfristig im Overall Survival auswirken können. Insofern, glaube ich, ist für uns krankheitsfreies Überleben in der Positionierung in den Leitlinien im Moment sogar der wichtigste Endpunkt.

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Dann hole ich jetzt den Taschenrechner heraus. – Natürlich ist es so, dass wir das Todesdatum kennen, und wir benutzen dieses Todesdatum. Wir schauen bei jedem Patienten, wenn wir den Endpunkt DFS ausrechnen: Welches Datum war eher? Hat der Patient ein Rezidiv gehabt, oder hat er Tod gehabt? Das erste Datum davon nehmen wir, und dann erst berechnen wir die Time-to-Event.

Theoretisch könnte ich, wenn ich in die Daten reinschauen könnte, was ich nicht darf, natürlich auch die Zeit bis zum Tod ausrechnen. Aber genau das können wir nicht machen; denn wenn wir das machten, dann könnten wir nicht mehr sauber testen. Dann hätten wir einfach ungeplant in die Daten hineingeschaut und könnten dann keine saubere Testung mehr machen, und wir möchten ja gerne Überlegenheit auch im OS in der Zukunft noch zeigen können. Deswegen machen wir diese vordefinierten Interimsanalysen. Die nächste kommt sehr bald. Sie stellen wir Ihnen sofort zur Verfügung, wenn wir sie haben; das ist ganz klar.

Aber genau dieses Ausrechnen ist der Knackpunkt: Das dürfen wir nicht tun, sonst gefährden wir die ganze Testhierarchie, und dann könnten wir keine Aussagen mehr treffen. Das wäre eigentlich auch schade, für ein Medikament keine Überlegenheit mehr zeigen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Jetzt noch mal Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie wissen ja, dass wir bei der frühen Nutzenbewertung Ergebnisse zum Gesamtüberleben heranziehen, ohne dass sozusagen darauf gepowert sein müsste usw. Für uns ist es nicht relevant, und meine Frage betrifft ein bisschen das, was auch Herr Vervölgyi angesprochen hat. Ich weiß jetzt nicht, ob wir nicht doch beim Melanom adjuvant in 2018 schon einmal eine ähnliche Konstellation hatten – das war ja auch von Bristol, also auch Nivolumab –, aber dass das einfach ein anderes Vorgehen ist, als es bisher in der frühen Nutzenbewertung üblich war. Sie haben gesagt, bei Ihnen war einfach dieser Fall bisher so noch nicht gegeben, dass die vordefinierte Eventzahl oder die Signifikanzgrenze für das OS nicht erreicht war, sodass Sie das sonst machen könnten.

Aber die Frage ist nach dem, was Sie auch noch mal erläutert haben: Klar, formal dürfen Sie das nicht auswerten. Der Statistiker, der in die Daten reinguckt und DFS sozusagen rechnet, und auch derjenige, der die Safety-Ereignisse wählt, ist meiner Auffassung nach – bisher wurde ich noch nicht eines Besseren belehrt – de facto entblindet. Das sind Ereignisse, das ist eine frühe Situation, die kann man, Entschuldigung, an einer Hand abzählen. Wer gut rechnen kann, kann es wahrscheinlich sogar im Kopf rechnen. Also, es ist eine ganz formale Herangehensweise.

Ich muss sagen, ich bin einfach ein bisschen unglücklich damit. Das IQWiG sagt, da sind vermutlich keine Nachteile zu erwarten, die EMA sagt das mit noch höherer Sicherheit; aber es

bewegt sich alles auf einer Vermutungsebene. Ich habe nach wie vor nicht wirklich verstanden – Die Frage ist: Gehen alle anderen pharmazeutischen Unternehmer dann statistisch nicht korrekt vor und gefährden sie sozusagen ihre Aussagen zum Gesamtüberleben, die sie treffen, wenn sie, wie in onkologischen Erkrankungen üblich, uns bei Interimsanalysen auch dann, wenn das für diesen Zeitpunkt nicht präspezifiziert war, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorlegen? Das ist der Punkt, der, denke ich, hier auch von übergeordneter Bedeutung ist, und dazu würde ich gern etwas hören, vielleicht auch vom IQWiG.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Jetzt habe ich zunächst Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ja, gerne. Ich beginne damit: Der Statistiker, der die Auswertung gemacht hat, ist ein externer Statistiker; das ist kein BMS-Statistiker. Er übermittelt die Ergebnisse an das Data Monitoring-Committee, und die entscheiden dann, ob wir die Daten sehen dürfen oder nicht. Wenn wir sie nicht sehen dürfen, dann hat auch kein BMS-Statistiker diese Daten, weil das extern ausgewertet wird, um genau den Umstand, dass wir blind bleiben, auch zu bewahren.

Bei ungeplanten Interimsanalysen, wenn es vorher eine signifikante Interimsanalyse gab, kann ich natürlich danach hineinschauen, weil ich dann meine finale Analyse schon gemacht habe und schon entblindet bin. Aber wenn ich vorher noch keine signifikante Interimsanalyse hatte, ich eine Testhierarchie habe und ich statistisch sichere Aussagen möchte treffen können, dann darf ich das nicht tun. Wir haben uns auch gegenüber der EMA verpflichtet, dass wir die Daten offenlegen, sobald wir sie haben. Mehr können wir leider an der Stelle nicht tun.

Wir sind auch unglücklich. Wir sind da mit Ihnen genau auf der gleichen Wellenlänge: Wir würden die Daten auch gerne kennen, wir würden auch gerne hineinschauen. Ich kann nur sagen: Wir hatten eine Interimsanalyse, die nicht signifikant war, also auch nicht signifikant nachteilig. Wir haben ein super DFS-Ergebnis, wir haben bei der Safety keine Nachteile. Wir gehen wirklich davon aus, dass wir definitiv keine Nachteile haben. Aber mehr kann ich leider jetzt nicht tun, auch wenn es an der Stelle unglücklich ist. Ich hoffe, dass die nächste Interimsanalyse, die ja sehr bald kommt, signifikant ist, sodass wir auch Daten zur Verfügung stellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das Jahr beginnt nicht gut. Frau Müller ist unglücklich, Frau Kupas ist unglücklich, Herr Blindzellner ist unglücklich. – Herr Vervölgyi, Sie machen jetzt das Unglück perfekt, indem Sie sagen, dass Sie auch unglücklich sind, und dann wird uns Herr Möhler noch mal etwas sagen, dass das Patienten hilft.

Herr Dr. Vervölgyi: Unglücklich bin ich natürlich auch, weil wir hier eine onkologische Situation haben. Wir brauchen Daten zum Gesamtüberleben, die wir einfach nicht haben. Es ist dann, glaube ich, auch davon unabhängig, ob das jetzt regelgerecht gemacht worden ist oder nicht; denn die Daten liegen einfach nicht vor.

Um das mit anderen Verfahren vergleichen zu können, müsste man einfach gucken, wie die Teststrategien da waren; das weiß ich jetzt auch nicht auswendig. Mir fällt gerade ein, wir hatten beim NSCLC adjuvant Ende letzten Jahres ebenfalls eine Interimsanalyse, bei der uns auch Daten zum Gesamtüberleben vorlagen. Also, es geht schon. Von daher ist das wirklich eine echt unglückliche Situation, finde ich.

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

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich möchte noch einmal betonen, was Herr Wörmann gesagt hat: Das krankheitsfreie Überleben ist natürlich für uns ein ganz entscheidender Endpunkt. Wenn man sich jetzt wirklich die aktualisierten Daten anschaut, werden sie ja besser. Wir haben ein volles Jahr Verbesserung im krankheitsfreien Überleben; beim metastasenfremien Überleben ist sogar mehr als ein Jahr. Wenn man sich die Kurven anschaut, sieht man: Ab sechs Monaten liegen sie kontinuierlich ungefähr 10 Prozent auseinander. Dieses krankheits-

freie Überleben, die kontinuierliche Verbesserung über jetzt schon fast zwei Jahre, eine Verbesserung um 10 Prozent, lässt ganz klar vermuten, dass da am Ende auch ein Überlebensvorteil herauskommen wird.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wir haben hier die Adenokarzinome und die Plattenepithelkarzinome, und gerade bei den Adenokarzinomen haben wir auch die Zulassung für die perioperative Therapie. Hierzu haben wir ja in Deutschland mit Salah Al-Batran und unserer AIO die sogenannten FLOT-Protokolle entwickelt. Hier sehen wir im Durchschnitt zum Beispiel eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens um etwa 30 Monate. Das ist ja der neue Standard. Wir haben klar gesagt: CROSS-Bestrahlung und perioperative Therapie sind beim gastroösophagealen Übergang bei Adenokarzinomen gleichwertig.

Wenn Sie jetzt das DFS anschauen, dann sehen Sie ganz eindeutig, dass das ungefähr dem entspricht, was wir perioperativ erreichen; denn die perioperative Therapie rechnet ab Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie und hat damit noch einen Vorlauf. In unserer Studie 577 haben wir ab Beginn der Randomisation gerechnet, und wir haben zusätzlich die kritischen Patienten, die Hochrisikopatienten herausgefischt. Das führt letztendlich dazu, dass wir im Prinzip ganz genauso gut sind wie das DFS der perioperativen FLOT-Therapie. Ich denke, es ist entscheidend, zu sehen: Es ist für uns ein ganz wichtiger, beträchtlicher Zusatznutzen mit einer möglichen zusätzlichen Heilung und damit Verringerung der Kosten auch in der palliativen Erst- oder Zweitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir haben zwei Fragen, insbesondere an die Experten, Herrn Wörmann und Herrn Möhler, und zwar zum einen folgende Frage zu dem, was gerade zum DFS gesagt wurde: Können Sie sich denn erklären, warum dann die Daten zur Lebensqualität nicht auch Verbesserungen zeigen? Das wäre doch nach dem, was Sie gerade gesagt haben, das Logischste.

Die zweite Frage auch an die Experten bezieht sich darauf, wie Sie das Nebenwirkungsprofil beurteilen, hierbei natürlich insbesondere den Abbruch wegen UEs. Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Teupen, ich glaube, der kritische Punkt hier ist, dass es adjuvante Therapie ist. Das heißt, die Patienten sind zu dem Zeitpunkt nicht mehr krank, sondern sie haben sowohl die Strahlentherapie als auch die Chemotherapie hinter sich. Dann ist bei der adjuvanten Therapie für uns eher ein anderer Punkt wichtig. Es geht nicht darum, dass wir sie gesünder, sondern darum, dass wir sie nicht kränker machen. Das ist offensichtlich nicht der Fall. Die Rate von Abbrüchen liegt, glaube ich, bei 13 Prozent – das ist nicht viel höher, als wir das in anderen Immuncheckpointstudien sehen –, aber auch bei 8 Prozent im Kontrollarm. Das heißt, es gibt auch Leute, die von der vorherigen Therapie mitgenommen waren. Das heißt von uns aus: In dieser Abwägung würden wir das als positiv bewerten.

Wir haben natürlich einen schlechten Hintergrund, weil wir bei der adjuvanten Therapie aus der Chemotherapie kommen, und da wissen wir, dass wir die Leute durch die Chemotherapie für eine gewisse Zeit deutlich kränker gemacht haben. Zudem sind wir bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren in einer sehr positiven, angenehmen Situation, wo die Patienten regelmäßig gut damit zurechtkommen.

Jetzt kann ich vielleicht für uns noch sagen, dass wir mit all den Regeln, die wir in den letzten drei bis fünf Jahren zum engen Monitoring der Patienten aufgestellt haben, was Nebenwirkungen angeht, ein graduell sehr abgewogenes Management haben, wann man Steroide geben kann und wann man wirklich absetzen muss. Das hat sich, glaube ich, inzwischen gut

durchgesetzt. Deswegen glaube ich auch, dass das die Versorgung in Deutschland ganz gut widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Möhler, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ja, genau; das kann man genauso betonen. Die adjuvante Chemotherapie führt ja zu Abbrüchen in 50 Prozent, und die wenigsten Patienten erreichen eigentlich die adjuvante Therapie bis zum Ende. Zusätzlich brechen insgesamt 70 Prozent Chemotherapie ab. Hier mit dem Checkpointinhibitor sieht es ganz im Gegenteil viel besser aus. Die wenigsten Patienten brechen die Therapie ab. Wir haben im Prinzip nur unter 1 Prozent Grad 3 oder 4 Toxizitäten, und das ist extrem selten. Also, insgesamt kann man sagen: Die Nebenwirkungen sind wirklich sehr gut behandelbar, und vor allem der Gewichtsverlust, den wir gerade bei den an der Speiseröhre oder am Übergang resezierten Patienten befürchten, ist nicht aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stahl.

Herr Prof. Dr. Stahl (DGHO): Ich würde gerne noch mal das Thema „Unglücklich sein“ bearbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig, jawohl.

Herr Prof. Dr. Stahl (DGHO): Wir sind mit dem DFS sehr glücklich, und zwar aus folgendem Grunde: Wir müssen ja bedenken, dass wir hier eine multimodale Therapie machen und wirklich bewusst alles in die Waagschale werfen, damit es nicht mehr zu einem Rückfall kommt. Das heißt, unser Ziel ist ganz klar die Verhinderung des Rückfalls. Dafür tun wir sehr viel, kostenintensiv, aber vor allem mit viel Toxizität für die Patienten. Das machen wir, wie gesagt, natürlich auch, um das Überleben zu verlängern, aber vor allem, um Rückfälle zu verhindern. Von daher sind diese Kurven für uns absolut von Bedeutung.

Ich darf darauf hinweisen, dass wir das auch in der S3-Leitlinien-Gruppe der AWMF aktuell diskutiert haben. Das Update ist am 5. November herausgekommen, und wir haben diese Daten noch nicht drin. Wir haben aktuell im Zusammenhang mit der neuen Fassung gerade diskutiert, ob wir nicht ein Amendement machen sollen, um diese Daten hineinzunehmen, und es gab eine hundertprozentige Zustimmung aller Beteiligten, dass wir das nicht nur tun sollen, sondern dass wir diese Daten auch mit dem DFS als relevant ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Stahl. – Frau Pitura.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das betrifft ebenfalls den Themenkomplex der Nebenwirkungen, und zwar geht es um den Endpunkt Abbruch wegen UE und die Frage, inwiefern hier möglicherweise eine Verzerrung aufgrund konkurrierender Ereignisse vorliegt. Hier zeigte sich ja für Nivolumab ein deutlicher Vorteil bei den Rezidiven und gleichzeitig der Nachteil bei den Abbrüchen wegen UE. Wenn ein Patient wegen Rezidivs abgebrochen hat, kann er ja nicht mehr wegen UE abbrechen, sodass hier möglicherweise eine Unsicherheit wegen konkurrierender Ereignisse besteht. Da frage ich Sie: Können Sie zu dem Punkt der konkurrierenden Ereignisse vor diesem Hintergrund Stellung nehmen und Angaben machen, inwiefern eine solche Verzerrung hier vielleicht vorliegen könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Frau Ehrhart vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich dazu gemeldet.

Frau Ehrhart (BMS): Diese Analyse zu den konkurrierenden Ereignissen haben wir auch durchgeführt, und die Ergebnisse sind da konsistent zu den Ergebnissen von UEs, die zum Abbruch führen, die auch im Dossier dargestellt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, ist das zufriedenstellend? Aus meiner Sicht eher nicht.

Frau Pitura: Es ist nicht ganz zufriedenstellend. Ich wollte einfach erfahren, ob Sie das so einschätzen, dass es hier eine Auswirkung hätte, dass aufgrund der vielen Rezidive, die hier vorliegen, die Patienten nicht mehr wegen eines UEs abbrechen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da müsste es eigentlich einen Gap geben, vom Gefühl her. – Frau Ehrhart. – Ich höre niemanden mehr. – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Dann sage ich vielleicht etwas dazu; anscheinend haben wir technische Probleme. – Wir haben uns genau deshalb auch diese Analyse der konkurrierenden Ereignisse angeschaut, um zu sehen, ob es einen Gap gibt. Die Ergebnisse sind konsistent. Es ist so, dass wir UEs ja 100 Tage bis Therapieabbruch nachbeobachten. Das heißt, wenn zeitgleich zum Rezidiv ein UE auftaucht, was auch zum Abbruch geführt hat, dann wird es noch mitgezählt. Deswegen haben wir da diesen großen Gap auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Pitura?

Frau Pitura: Okay, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Ich habe auch noch zwei technische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Zum ersten konnte ich im Dossier keine Angaben dazu finden, welche Arten von Radiochemotherapie vor Einschluss in die Studie neoadjuvant eingesetzt wurden. Mich würde interessieren, wenn Sie dazu noch Angaben machen könnten, welche Schemata da gegeben wurden, in welcher Häufigkeit.

Der zweite Punkt ist, dass die Studie nach der 7. Edition des AJCC eingeschlossen hat, Stadium II und III, und es gibt gewisse Abweichungen von der 7. auf die 8. Edition des AJCC, insbesondere dass einige Patientinnen und Patienten, die damals unter Stadium III fielen, nunmehr unter Stadium IV fallen. Das betrifft Plattenepithelkarzinome mit T4 oder N3 und Adenokarzinome mit T4b oder N2 oder höher. Vielleicht könnten Sie dazu noch Daten nachreichen, wie viele Patientinnen und Patienten im Stadium III in die Studie eingeschlossen wurden, die nach der neuen Klassifikation des AJCC jetzt Stadium IV wären. Das würde mich auch interessieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Frau Dr. Laue vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Laue (BMS): Zur ersten Frage. Vorgeschrieben zum Einschluss in die Studie war, dass platinbasierte Regime, basierend auf den lokalen Standards, eingesetzt wurden. Die in den Studien verwendeten platinbasierten Regime entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie; namentlich war das sowohl das Cisplatin und 5-FU als auch Carboplatin, Paclitaxel oder FOLFOX. Das deckt sich somit eins zu eins mit der S3-Leitlinie. Hier sehen wir also eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext.

Zur zweiten Frage hinsichtlich der Veränderung der Stadien. Da die Studie nach Chemoradiotherapie und OP randomisiert war, liegen uns zum Einschluss nur Daten zu den Stadien vor, ob es Stadium II oder Stadium III war. Uns liegt keine TNM-Klassifizierung vor. Das heißt also, wir können dazu leider keine Aussagen machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blindzellner, okay, alles klar. – Herr Professor Möhler meldet sich noch.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielleicht kann ich kurz bezüglich der neuen Stadieneinteilung einen Kommentar geben. Hier gibt es ja eine Migration von verschiedenen Studien, von Patienten, die jetzt eher schlechter eingestuft werden. Dadurch, dass die 577-Studien alle Patienten, egal ob T2, T3 oder T4, aber vor allem mit „Lymphknoten positiv“ eingeschlossen hat, werden wir durch diese neue Klassifikation eher keine Veränderung der Überlebenskurven sehen, weil wir ja noch zusätzlich diejenigen Patienten sowieso einschließen, die eine

schlechtere Prognose haben. Die Bestrahlung als solche führt bei den größeren Tumoren mit mehr Lymphknotenbefall auch eher nicht zu pathologisch kompletten Regressionen. Wir würden hier eher die Patienten weiter ähnlich wie 577 in der Studie behalten bzw. sie auch für einen Benefit auswerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Möhler, für diese Präzisierung oder diese Erläuterung. – Herr Blindzellner dazu.

Herr Blindzellner: Wenn das gleich geht, wäre das super. – Ich hätte dazu noch eine Rückfrage an Herrn Möhler bzw. auch an Herrn Wörmann. Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme – ich glaube, die DGHO-Stellungnahme war das auch – darauf hingewiesen, dass im Vergleichsarm eine relativ kurze DFS auftritt und ein auffällig hoher Anteil von Hochrisikopatienten mit fehlendem Down Sizing oder anhaltend positiven Lymphknoten von nahezu 60 Prozent in der Studie ist. So, wie ich Sie jetzt verstanden habe, Herr Möhler, würden Sie aber weiterhin sagen, dass dieses Patientenkollektiv in der Studie für das jetzt zugelassene Anwendungsgebiet repräsentativ ist. – Ich sehe Nicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Wir fragen Sie, Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ja, eindeutig. Das ist ganz klar, das ist die Grundidee der Studie: Die Hochrisikopatienten, die eher schneller Metastasen bekommen oder schneller Rezidive bekommen, wurden von Nivolumab in der 577-Studie behandelt. Das ist genau die Crux, die wir momentan haben: Sie können wir eher schlecht behandeln, und sie hatten bei Adenokarzinom bisher meistens innerhalb von spätestens zwei bis drei Jahren ihr Rezidiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, noch einmal zum Überblick. Ja, wir haben hier eine adjuvante Studie und werden in Zukunft noch mehr sehen, wo wir das Überlebensniveau von 80 auf 85 Prozent steigern. Ja, es ist toll, das zu schaffen. Aber hier ist wirklich die Gruppe der schlecht laufenden Patienten herausgesucht worden. Das sind eben nur ungefähr 500 bis 800 oder 900 Patienten im Jahr. Das sind die mit der schlechten Prognose. Von meiner Seite ist es eigentlich genau das, was wir machen sollten. Das sind genau diejenigen, die uns Kopfschmerzen verursachen. Klar, es wäre toll, wenn wir alle heilen würden. Aber in dieser Gruppe ist das genau die Gruppe, die man erwischen muss, und genau das scheint zu funktionieren. Das ist repräsentativ, und ich glaube, das macht klinisch ganz viel Sinn und ist gut vermittelbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Blindzellner, das ist plausibel? – Okay. Herr Blindzellner signalisiert, dass er keine Nachfrage hat.

Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Kupas, dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, wichtige Punkte zu adressieren, sofern Sie dies möchten. Danach würden wir die Anhörung schließen.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich möchte sehr gerne; herzlichen Dank. – Ich möchte an dieser Stelle einfach noch einmal betonen: Wir sind hier wirklich in einem kurativen Therapiesetting. Für den Patienten ist es wirklich von äußerster Relevanz, dass er rezidivfrei bleibt. Nivolumab senkt hier das Risiko für ein Rezidiv um 33 Prozent; das mediane DFS ist mit 23 Monaten verdoppelt. Für uns sind es wirklich sehr, sehr wichtige, sehr gute Daten, die wir hier sehen. Wir sehen keine Nachteile bei Lebensqualität, wir sehen vor allem auch keine Nachteile bei drei der vier Kategorien der UEs. Aus unserer Sicht ist der beträchtliche Zusatznutzen hier gerechtfertigt. Und wie ich schon sagte, reichen wir die OS-Daten, sobald sie uns vorliegen, natürlich gerne ein, damit sie bewertet werden können. – Ganz herzlichen Dank für die Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Kupas, herzlichen Dank an die Stellungnehmer, herzlichen Dank an die Kliniker, die unsere Fragen beantwortet haben, und

an die Fragesteller. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Betrachtung einbeziehen.

Ich schließe damit die Anhörung und wünsche den Stellungnehmern noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:51 Uhr