

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Nivolumab (D-762)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 12. April 2022
von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Friedrich

Herr Mathes

Herr Dr. Gilg

Frau Ehrhart

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

Herr Prof. Dr. Arnold

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Schmidt

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

Frau Dr. Abromeit

Frau Seypt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Pisarenko

Frau Schuh

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Bauer

Frau Fischer

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist genau 10 Uhr. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute noch einige Anhörungen und beginnen mit Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, Kurzform HER2-negatives, fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, BMS, dann Astellas Pharma GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma und von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder die Anwesenheit kontrollieren, da wir auch heute ein Wortprotokoll führen und deshalb protokolliert werden muss, wer uns Rede und Antwort gestanden und wer der Sitzung beigewohnt hat. Für BMS müssten zugeschaltet sein Frau Friedrich, Herr Mathes, Herr Dr. Gilg und Frau Ehrhart, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die AIO Herr Professor Arnold – er fehlt noch, Fragezeichen –, dann für Astellas Herr Schmidt, für MSD Frau Abromeit und Frau Seypt, für Novartis Frau Pisarenko und Frau Schuh, für Daiichi Herr Bauer und Frau Fischer und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ist jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Ich frage noch mal nach Herrn Arnold. Herr Arnold, sind Sie mittlerweile zugeschaltet? – Nicht.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Belange und Punkte zur Dossierbewertung und zum Dossier insgesamt vorzutragen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Bristol-Myers? – Bitte schön, Frau Friedrich, Sie haben das Wort.

Frau Friedrich (BMS): Das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Friedrich, Sie haben das Wort.

Frau Friedrich (BMS): Vielen herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns sehr, heute zu einer erneuten Anhörung zu Nivolumab bei Ihnen sein zu dürfen.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigen Punkte eingehe, möchte ich gern das Team vorstellen, das gemeinsam mit mir heute Ihre Fragen beantworten wird. Das ist zum einen Frau Ehrhart, die für alle methodischen statistischen Aspekte zuständig ist, Herr Dr. Gilg, der die Fragen aus der medizinischen Perspektive beantworten wird, Herr Mathes, der alle weiteren Fragen zum Dossier beantworten wird, und ich, Iris Friedrich, ich leite im Market Access bei BMS Deutschland den Bereich der soliden Tumoren, also der Onkologie.

Ich möchte gern zunächst ein paar Worte zur vorliegenden Indikation sagen. Mit Nivolumab wurde erstmals ein Immunonkologikum in Kombination mit bisheriger Standardchemotherapie im gesamten vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassen. Die Prognose für diese Patienten ist sehr ungünstig und der ungedeckte medizinische Bedarf aus unserer Sicht sehr hoch. So liegt zum Beispiel die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die größte Patientengruppe in diesem Anwendungsgebiet, nämlich die Patienten im Stadium IV, bei unter 5 Prozent. Therapieziel ist daher die Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität. Dieses Therapieziel kann aus unserer Sicht nun durch den Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie erheblich besser als bisher erreicht werden.

Bevor ich die aus unserer Sicht relevanten Punkte für die Nutzenbewertung nenne, möchte ich vorab auf zwei Aspekte zur Auswertung eingehen. Das ist zum einen die gemeinsame

Betrachtung der Patienten mit Adenokarzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes, das heißt, von Ösophagus bis Magen, und zum anderen die Ergebnisse des ersten versus den dritten Datenschnitt.

Zum ersten Punkt: Aus unserer Sicht haben wir es bei den Adenokarzinomen des oberen GI-Traktes mit einer Indikation zu tun, die sich über zwei benachbarte Organe erstreckt, nämlich den Ösophagus und den Magen. Warum sehen wir das so? Zunächst ist die Erstlinienbehandlung weitestgehend identisch, und die Ergebnisse sind vergleichbar, was sich auch in den Leitlinienempfehlungen widerspiegelt. So umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapien. Diese schließen mit FOLFOX bzw. XELOX auch die Kontrollmedikation in der Zulassungsstudie, der CheckMate 649, ein.

Zweitens zeigt sich in unserer Studie keine Effektmodifikation durch die Lage des Tumors. Vielmehr sind die Ergebnisse, auch wenn man sich Teilpopulationen gemäß den beiden Organen anschaut, konsistent, sowohl in der Effektrichtung als auch in der Effektgröße. Daher ist aus unserer Sicht eine gemeinsame Betrachtung der Patienten mit Adenokarzinom des oberen GI-Traktes, das heißt von Ösophagus bis Magen, und damit eine Nutzenbewertung, basierend auf der gesamten Studienpopulation, mit PD-L1-Expressionen von CPS \geq 5 sachgerecht.

Zum zweiten Punkt, das heißt, zu den Datenschnitten: Wir haben mit unserer Stellungnahme die Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen des dritten Datenschnitts umfangreich nachgereicht. Wenn man die Ergebnisse der beiden Datenschnitte gegenüberlegt, so sind sie nicht nur beim Gesamtüberleben, sondern auch über die weiteren betrachteten Endpunkte hinweg sehr konsistent. Beispielsweise liegt das Hazard Ratio beim EQ-5D-VAS beim ersten Datenschnitt bei 0,6 und beim dritten Datenschnitt bei 0,65. Beim FACT-Ga liegt das Hazard Ratio einmal bei 0,55 beim ersten und 0,57 beim zweiten Datenschnitt. Aus unserer Sicht sind die Ergebnisse insgesamt bewertbar und der Zusatznutzen damit quantifizierbar. Egal, ob man sich also den ersten oder den dritten Datenschnitt anschaut, ergibt sich aus unserer Sicht aufgrund folgender Ergebnisse ein erheblicher Zusatznutzen für Nivolumab im gesamten Anwendungsgebiet:

Das sind erstens bedeutende Vorteile beim Gesamtüberleben. Das Sterberisiko wurde unter der Kombination von Nivolumab mit Chemotherapie statistisch signifikant um 30 Prozent gegenüber alleiniger Chemotherapie gesenkt. Zweitens. Bedeutende Vorteile bei der Morbidität und Lebensqualität. Die Kombination mit Nivolumab reduzierte das Risiko für die Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität statistisch signifikant um rund ein Drittel bis zur Hälfte gegenüber alleiniger Chemotherapie. Drittens gibt es keine signifikanten Nachteile bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab ist zudem gut charakterisiert.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank, dass wir diese einleitenden Worte sprechen konnten. Wir freuen uns nun darauf, mit Ihnen diese und weitere Aspekte zu diskutieren und gehen sehr gerne auf Ihre Fragen ein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich, für diese Einführung. – Ich stelle fest, dass Herr Professor Arnold seit 10:05 Uhr zugeschaltet ist. Herzlich willkommen, Herr Arnold! Wir sind sehr froh, dass wir Sie jetzt auch dabei haben. – Ich knüpfe mit der ersten Frage an das an, was Sie ausgeführt haben, Frau Friedrich. Sie haben eine gemeinsame Betrachtung über verschiedene Indikationen vorgenommen und ausgeführt, die würden in der Erstlinie identisch behandelt, und die Effekte seien auch einigermaßen gleichgerichtet. Deshalb meine Frage an die Kliniker, also an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold: Wir haben hier, wie Frau Friedrich ausgeführt hat, Patienten mit drei verschiedenen Tumorlokalisationen, die eingeschlossen sind. In der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir aber nach Tumorlokalisation differenziert, und auch in einigen der vorgelegten Studiendaten zeigen sich entsprechende Unterschiede. Deshalb wäre es für uns interessant, wenn Sie

aus Ihrer Sicht dazu Stellung nehmen könnten, wie Sie die Therapieeffekte in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors bewerten. – Das ist die erste Frage an die Kliniker.

Zweite Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer – auch drauf sind Sie ein wenig eingegangen, Frau Friedrich –: Sie haben jetzt im Stellungnahmeverfahren noch entsprechende Auswertungen zum dritten Datenschnitt vorgelegt. Sie haben das zunächst nicht getan. Wir haben aktuelle dritte Datenschnittdaten nicht gesehen. Die Masse der Auswertungen, die mit dem Dossier eingereicht wurden, bezog sich auf den ersten Datenschnitt. Da stellt sich die Frage der formalen Unvollständigkeit und möglicher Gründe, die einer vollständigen Vorlage der Daten aus dem dritten Datenschnitt schon mit dem Dossier hätten entgegenstehen können. Dazu hätte ich gerne von Ihnen einige tiefergehende Erläuterungen, wieso auf entsprechenden Hinweis des IQWiG für alle in Betracht kommenden und relevanten Domänen und Endpunkte die Daten aus dem dritten Datenschnitt jetzt erst mit dem Dossier vorgelegt worden sind. – Aber zunächst einmal die Frage an die Kliniker zu den drei Tumorlokalisationen. Ist das – ich verkürze das jetzt bewusst – insoweit belanglos, als dass wir hier von eigentlich gleichen Wirkungen ausgehen können und in der Versorgungspraxis, jetzt unabhängig von der Tumorlokalisation, mit gleicher zweckmäßigen Vergleichstherapie gearbeitet wird, oder muss man die drei Tumorlokalisationen differenziert betrachten? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte schön, und dann Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fange ich an. Ist das okay?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Sehr gern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich könnte hier sehr konsequent an das anschließen, was wir in der letzten Anhörung zu Pembrolizumab beim Ösophaguskarzinom diskutiert haben. Da haben wir, glaube ich, ziemlich ausführlich ausgeführt, dass es beim Ösophaguskarzinom in der Tat zwei unterschiedliche Tumoren gibt. Das eine ist das Plattenepithelkarzinom, hier im proximal, also im oberen Anteil, und das Adenokarzinom im unteren Anteil. Der kritische Punkt dabei ist, dass die Histologie unterschiedlich ist, aber vor allem auch das Patientenkollektiv und die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms etwas anderes ist. Dazu hatten wir beim letzten Mal ausgeführt: Hauptrisikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom und Ösophagus sind Rauchen und hoher Alkoholkonsum. Das macht in der Morbidität und allem Drumherum ein anderes Patientenkollektiv aus als das, das wir beim Adenokarzinom sehen.

Beim Adenokarzinom ist dominierend jetzt die Histologie und dann – und das ist wichtig – darunter die weitere Subklassifikation, zunächst histologisch, nämlich, ob HER2 exprimiert wird. Auch daraus definiert sich für das Gesamtadenokarzinom eine andere Therapie, nämlich mit einer Kombination einer Anti-HER2-Therapie, oder/ und PD-L1-Expression – und das ist das, worauf wir jetzt mit den Immuncheckpointinhibitoren abheben. Auch das haben wir beim letzten Mal schon diskutiert. Das heißt, für uns ist das Adenokarzinom eine andere Entität, wenn man so will, als das Plattenepithelkarzinom, und das ist, wie gerade ausgeführt, nicht nur formal, sondern inzwischen auch therapiesteuernd dem ähnlich, was wir mit dem Ösophaguskarzinom des Übergangskarzinoms machen und auch das Magenkarzinom.

Wir halten das für so wichtig, dass wir vor wenigen Wochen in „Onkopedia“ die Leitlinien sogar komplett aktualisiert und genau diese Punkte herausgearbeitet haben, damit diese Unterschiede deutlich werden und der Unterschied ist Adenokarzinome im Ösophagus versus Plattenepithelkarzinom. Deshalb: von uns aus ja, wir können das als eine Entität sehen, halten es aber für schlüssiger als in der vorherigen Studie, die wir diskutiert haben, wo Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome zusammengefasst wurden. Das fanden wir viel problematischer.

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

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Vielleicht nur als Ergänzung dazu: Um das zu verstehen, muss man fast medizinhistorisch argumentieren. Ösophaguskarzinome waren die Tumoren, die in der Speiseröhre sind, Magenkarzinom waren die, die im Magen sind. Für die lokale Therapie, das heißt für die chirurgische oder strahlentherapeutische Therapie, hat die unterschiedliche Lokalisation eine erhebliche Bedeutung. Die Chirurgen würden sagen, das ist eine Erkrankung, die man chirurgisch anders behandelt. Für die medizinisch-onkologische Therapie eines nicht mehr operablen, das heißt systemtherapeutisch zu behandelnden Tumors, sind diese Unterschiede aber nicht da. Es ist im Gegenteil eher, wenn man so will, ein biologisches Kontinuum der Lokalisation vom unteren Ösophagus über den gastrointestinalen Übergang in den Magen hinein. Wir würden heute, sowohl was die zweckmäßige Vergleichstherapie angeht, als auch was jede Form von experimenteller oder neuer Therapie angeht, von einer Entität ausgehen, systemtherapeutisch unabhängig von der Lokalisation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. Klare Aussagen. – Jetzt noch an den pharmazeutischen Unternehmer die Frage erster, dritter Datenschnitt. Dann habe ich Frau Pitura, Herrn Dr. Jantschak, Herrn Sievers und Frau Friedrich von BMS. Aber zunächst der pharmazeutischen Unternehmer, also Frau Friedrich, vermute ich, zu dem ersten und dritten Datenschnitt.

Frau Friedrich (BMS): Ja, genau, darauf gehe ich gerne ein, und darauf war auch das X von mir im Chat bezogen. – Der dritte Datenschnitt wurde für das OS, also für das Gesamtüberleben präspezifiziert und durchgeführt. Daher haben wir diesen Endpunkt im Rahmen des Dossiers für diesen Datenschnitt dargestellt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes war schon bei mehr als 90 Prozent der Patienten die Behandlung beendet. Wir haben die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung sehr ernst genommen und bedauern, dass der Eindruck entstanden sein könnte, wir hätten das nicht direkt schon mit eingereicht. Wir haben uns deshalb bemüht, mit der Stellungnahme alle Endpunkte jenseits von OS umfangreich nachzureichen, um für die Nutzenbewertung alle erforderlichen Daten bereitzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich. – Frau Pitura, Herr Dr. Jantschak, Herr Sievers. – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Pitura: Guten Morgen! Meine Frage knüpft an die Eingangsfrage von Professor Hecken nach der Subgruppenaufteilung an und richtet sich an Professor Wörmann und Professor Arnold. Wie Sie eben erläutert und auch in Ihrer Stellungnahme geschrieben haben, wird in der Versorgungspraxis nicht nach der Lokalisation, sondern nach biologischen Parametern wie dem HER2-Status und der PD-L1-Expression unterschieden. Herr Professor Wörmann, Sie haben gerade zum Patientenkollektiv und der Ätiologie ausgeführt, und Professor Arnold, Sie sagten, Sie sehen hier eine Entität. Wir haben hier im Anwendungsgebiet nur Patienten mit Adenokarzinom. Könnten Sie genauer erläutern, wie sich diese drei Gruppen, also die Patienten mit Karzinom des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens, unterscheiden? Gibt es Unterschiede im Hinblick auf die Prognose bei diesen Patientengruppen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir haben dazu nicht viele unterschiedliche Meinungen. Ich greife direkt das auf, was Herr Professor Arnold eben gesagt hat. In der systemischen Therapie des metastasierten Karzinoms ist das eine schreckliche Krankheit. Das ist eine Krankheit mit einer sehr ungünstigen Prognose, und wenn Sie das mit anderen Tumoren vergleichen, zum Beispiel dem, was wir beim Lungenkarzinom erreichen, ist das wirklich eine Erkrankung mit einem high unmet medical need. Wenn Sie das als Vergleich, als Bestätigung noch mal anschauen wollen, wenn Sie sich die aktuelle Studie und den Vergleichsarm mit der Chemotherapie anschauen, dann sehen Sie, wie kurz die Überlebenszeiten sind. Da liegen wir im Bereich von etwa zehn Monaten. Das ist in allen drei Entitäten nicht unterschiedlich. Das heißt, die Prognose ist gleich schlecht, wenn wir von drei Entitäten – also eigentlich von drei Lokalisationen reden. Das ist das Adenokarzinom in dieser Gruppe, unter Ösophagus,

Übergang und Magen haben diese unter Chemotherapie eine so schlechte Prognose. Das ist der Punkt, von dem wir ausgegangen waren.

Da ist der Punkt, dass wir uns heute hinsetzen und schauen, welche Gruppe wir innerhalb dieser für uns einheitlichen Entität bei drei Lokalisationen mit neuen Arzneimitteln verbessern können. Das Erste, das wir geschafft haben, ist, dass wir die Anti-HER2-Therapien dazugesetzt haben. Da haben wir Trastuzumab, was ganz spannend ist. Es kommen auch neue Medikamente, eines davon diskutieren wir nachher, die man noch zusätzlich einsetzen könnte. Im Moment haben wir als zweite Option den PD-L1-Status. Bei PD-L1 ist es ein bisschen schwierig, da können wir gleich den nächsten Punkt aufmachen. Wir schauen uns PD-L1 an, und dann müssen wir sehen: 5 oder 10, was ist die Grenze? Die Firmen haben – in Anführungsstrichen – leider in den Studien nur durchschnittliche Grenzen gesetzt. Dann haben wir, wenn wir die Grenze bei 5 oder 10 setzen, jetzt die Option, entweder Nivolumab zusätzlich einzusetzen, oder bei der Grenze 10 das Pembrolizumab auch zusätzlich einzusetzen. Aber die Zusammenfassung ist genau das, was wir versuchten, am Anfang zu sagen: Eine histologische Entität in drei unterschiedlichen Lokalisationen und in der systemischen Therapie ohne Unterschied.

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

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Herr Professor Hecken, ich knüpfe gleich ohne relevante Ergänzung an. Für die metastasierte Erkrankung ist die klinische Präsentation der Patienten fast gleich, weil sie durch die vorwiegend peritoneale oder hepatische Metastasierung getrieben wird, nicht durch den Tumor an der Stelle, an der er ist, weil sich in den meisten Fällen oder Rezidive nach Entfernung dessen oder bei einem lokal kontrollierten Tumorgeschehen die Therapie abspielt. Noch mal: Für die lokale Therapie ist der Unterschied erheblich, für die metastasierte Situation oder die nicht kurable Situation ist der klinische Unterschied unerheblich. Aber Herr Professor Wörmann hat es sehr gut zusammengefasst: Die Prognose ist in allen drei Subgruppen, wenn man so will, gleich schlecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, danke. – Herr Vervölgyi dazu? Dann würde ich Sie dazwischen nehmen.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, danke. – Ich glaube, Herr Arnold hat das gerade beantwortet. Ich hatte die Frage nicht nur nach der Prognose, sondern auch nach der Symptomatik der Patienten aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation der Tumore und dann wiederum im Hinblick darauf, wie vergleichbar die drei Entitäten in Bezug auf die Symptomatik des Primärtumors eigentlich sind. Dazu hätte ich eine Nachfrage.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Darf ich antworten? – Ohne es komplizierter machen zu wollen, aber da ist die Symptomatik, die wir bei unterschiedlichen Lokalisationen des Magenkarzinoms haben, mitunter unterschiedlicher als die Unterschiede zwischen gastroösophagealem Übergangskarzinom und Magenkarzinom. Es gibt Typen von Magenkarzinomen, wo die gesamte Magenwand infiltriert ist, kaum Lymphknoten außen herum. Die Patienten haben ihre Beschwerden besonders dadurch gebildet. Umgekehrt: Wenn bei Patienten lymphonoduläre Metastasierung vorliegt, sind die Beschwerden oder ist die klinische Symptomatik vorwiegend durch die Lymphknoten und die entsprechenden Funktionseinschränkungen da. Das heißt, da sind fast die Unterschiede innerhalb der Entitäten oder der Unterentitäten oder der Untergruppen größer als zwischen denen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Herr Dr. Jantschak, danach Herr Sievers.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe auch eine Frage zu diesem Komplex Subgruppenzuordnungen an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold. Ich bin jetzt etwas verwirrt. Vielleicht können Sie mir ein wenig zur Klarheit verhelfen. Wir haben das bei Pembrolizumab diskutiert. Dort hatten wir Plattenepithel- und Adenokarzinom in der Studie vereint beim Ösophaguskarzinom. Dort habe ich Ihre Stellungnahme so verstanden, dass der OS-Vorteil durch die Plattenepithelpatienten getrieben wurde. Das heißt, sie hatten einen Vorteil im Median von ungefähr fünf Monaten. Das heißt also, der Vorteil in der Pembrolizumab-Studie wurde durch die Patienten mit Plattenepithelkarzinom dargestellt. Jetzt haben wir hier eine Studie mit Patienten, wo man sagen kann: Die Patienten mit Magenkarzinom profitieren erst mal auf jeden Fall und scheinbar recht deutlich. Dann ergibt sich für mich die Frage: Was ist jetzt eigentlich mit den Ösophaguskarzinompatienten unter Behandlung mit der Immuntherapie? Sie können nicht einmal profitieren und einmal nicht profitieren, in Abhängigkeit, wo man sie letzten Endes zuordnet. Da ergibt sich für mich ein gewisser Widerspruch. Oder ist das tatsächlich nur ein Powerproblem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte mich gemeldet, bevor Sie die Frage mit dem letzten Satz selbst beantwortet haben. Also, noch mal der Hinweis: In der Anhörung zu Pembrolizumab hatten wir, glaube ich, ziemlich deutlich gemacht, dass Adeno und Platte für uns der große Unterschied ist. In der Studie war dominierend Plattenepithelkarzinom in der Histologie mit einer relativ kleinen Gruppe von Patienten und auch nicht dafür gepowert, bei dem Adenokarzinom einen Unterschied zu zeigen. Aber auch da hatten wir darauf hingewiesen, dass es in dieser Gruppe zusätzlich die HER2- und PD-L1-Optionen gibt. Das ist jetzt dasselbe Thema, aber genau umdreht. Von oben haben wir weniger Zahlen gehabt, also von oben gerechnet das Plattenepithelkarzinom und Ösophagus, und beim Ösophagus dann im unteren Teil Adenokarzinom war die Gruppe klein. Wenn man jetzt von unten nach oben rechnet, vom Magenkarzinom, ist das die dominierende Gruppe in dieser Studie und relativ wenige im distalen Ösophaguskarzinom; auch nicht gepowert die Studie. Die Unterschiede im Hazard Ratio sind gleich, aber eben nicht dafür gepowert.

Im Moment haben wir das Gefühl, dass diese kleine Gruppe von Patienten mit dem distalen Adenokarzinom zu Ösophagus darunter leidet, dass sie nicht genügend sind, was wir gut finden für die Patienten, Ihnen aber für Ihre Problematik nicht hilft, weil die Gruppe in jedem Fall so klein ist, dass die Studie dafür nicht gepowert war, und dementsprechend gehen sie unter. Rein vom Hazard Ratio und von der Biologie sehen wir dasselbe. Deshalb: In der Gesamtbewertung haben wir das zusammengefasst, klar. Gut wäre es, wenn wir eine Studie nur Adenokarzinom des unteren Ösophagus hätten, eine Studie gepowert mit 1.000 Patienten, um den Unterschied zu zeigen. Das kann man, glaube ich, mit diesen Daten jetzt nicht mehr machen. Da wir diese Patienten sowieso so zusammenfassen wie vorhin ausführlich diskutiert, ist das im Moment eine Schwachstelle, mit der wir leben, wobei wir in der Leitlinie gesagt haben, wir machen den Analogieschluss wegen der Biologie und des Vorteils, der mit dem Hazard Ratio daliegt, ich glaube 0,73 beim Overall Survival, das den Patienten zugutekommen muss. Ich sehe aber die Schwachstelle in der Power.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Arnold, dito, oder?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Dito, keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist Ihre Frage beantwortet und die Verwirrung etwas neutralisiert, Herr Dr. Jantschak? – Dann habe ich Frau Dr. Müller noch dazu, danach kommt Herr Sievers vom GKV-SV. – Frau Dr. Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Danke, Herr Professor Hecken. – Ich habe eine Nachfrage zu dem Komplex, den Herr Dr. Jantschak eben angesprochen hat. Ich habe Sie jetzt so verstanden, Professor Wörmann und Professor Arnold – aber bitte korrigieren Sie mich –: Ein Powerproblem sehen

Sie in beiden Fällen, sowohl bei der Pembrolizumab-Bewertung mit der kleinen Gruppe des Adenokarzinoms als auch hier mit der relativ kleinen Gruppe des Ösophaguskarzinoms, aber der Unterschied, weshalb Sie bei Pembrolizumab gesagt haben, Sie würden da keine Übertragung machen und hier sozusagen sagen, das ist aus Ihrer Sicht, wenn ich das richtig verstehe, eine Gruppe mit drei Lokalisationen, ist einfach, dass dort aufgrund der Histologie aus Ihrer Sicht eine Übertragung nicht möglich war, dass es aber, wenn ich Sie richtig verstanden habe, nicht eine Aussage in der Hinsicht ist, dass Sie damit ausschließen, dass Pembrolizumab möglicherweise auch beim Adenokarzinom helfen könnte. Man kann es dort nur nicht datenbasiert gemeinsam auswerten, und hier sehen Sie das anders. Ist das so richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Dr. Müller, für die Frage. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, Frau Müller, ich fühle mich von Ihnen gut verstanden. Ich kann das etwas aufhellen: Es macht trotzdem noch ein kleines Problem, dass die Grenzwerte in den beiden Studien nicht dieselben waren. Da haben wir einmal über $CPS \geq 10$ geredet und einmal über $CPS \geq 5$. Insofern kann man es nicht so ganz komplett übertragen, obwohl wir denken, dass die Antikörper in ihrer Wirksamkeit sehr ähnlich sind. Das macht es schwierig, direkt einen Vergleich zu machen, auch was die Daten anbelangt. Grundsätzlich war das genau das, was wir ausdrücken wollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Arnold, dito?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ja, auch dazu keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Sievers, GKV-SV. – Herr Sievers, bitte.

Herr Sievers: Vielen Dank. – Guten Morgen in die Runde. Ich hätte auch eine Frage an Professor Arnold und Professor Wörmann zu den Dosierungen von 5-FU. Dabei ist uns aufgefallen, dass hier zwischen den Lokalisationen unterschieden wird, und wir haben uns die Frage gestellt, ob es ein unterschiedliches Ansprechen auf die Chemotherapien gibt oder woraus diese verschiedenen Dosierungsempfehlungen resultieren.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): 20 Jahre Publikation von Professor Arnold, das muss er jetzt in zwei Sätzen zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Es ist Medizinhistorie. Das heißt, das ist in der Tat nicht inhaltlich begründet, nicht aufgrund der unterschiedlichen Sensibilität oder Sensitivität für Tumoren gegenüber dem Medikament, sondern aufgrund der Historie aus den jeweiligen Entitäten, aus denen man traditionellerweise kommt. Ich habe es anfangs gesagt, wir hatten anfangs die Adenokarzinome des Ösophagus sehr viel mehr mit dem Ösophagus betrachtet als Adenokarzinomgesamtheit. Danach sind die jeweiligen lokalen Therapieschemata entstanden, und danach sind die systemischen Therapieschemata entstanden, ohne dass daraus ein wirklich substanzieller Unterschied bezüglich der Wirksamkeit ableitbar wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage an den Hersteller, und zwar bezieht sich das auf die Eingangsfrage, Herr Hecken, auf die Nachreichung des dritten Datenschnittes. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass inzwischen Daten zum dritten Datenschnitt vorliegen würden. Ich habe das so interpretiert, dass es die vorher gar nicht gab, aber theoretisch wäre es schon möglich gewesen, sie auch mit dem Dossier vorzulegen. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Ich möchte es noch einmal wiederholen: Der dritte Datenschnitt wurde für das OS präspezifiziert und durchgeführt. Damit haben wir nur diesen Endpunkt im Rahmen des Dossiers für den Datenschnitt dargestellt. Zudem waren bereits zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts schon mehr als 90 Prozent der Patienten nicht mehr unter Behandlung. Wir bedauern, dass dieser Eindruck entstanden sein könnte, dass wir hier etwas nicht mit eingereicht haben. Wir haben das sehr ernst genommen und deshalb mit der Stellungnahme alles umfangreich nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Vervölgyi, das beantwortet Ihre Frage nicht.

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht so richtig, ich nehme das zur Kenntnis. Das Argument mit den Patienten unter Behandlung ist schwierig, wenn die Endpunkte weiter erhoben werden. Das ist grundsätzlich kein valides Argument, zu sagen, da kann nicht mehr viel an Information dazukommen. Wir sehen, dass in der Studie zum ersten Datenschnitt noch bis zu 30 Prozent unter Beobachtung waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich sehe dazu keine Anmerkung. – Weitere Fragen, bitte! – Keine? – Doch, Herr Sievers.

Herr Sievers: Ich habe eine Frage zum mittleren Alter in der Studie. Das lag bei 61 bzw. bei 60 Jahren, und wie ich der „Onkopedia“ entnommen habe, liegt das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei 72 bzw. 76 Jahren. Daher meine Frage, inwiefern die Daten hier bei dieser deutlich jüngeren Population auf die Versorgung in der Realität übertragbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sievers. – Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Arnold? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht vorsichtig anfangen. Grundsätzlich haben wir zwei Themen zu diskutieren. Das eine ist: Ja, wir haben immer das Problem, dass wir in Studien, bei denen zum Beispiel ein niedriger ECOG-Status als Eingangskriterium verlangt war, jüngere Patienten haben als in der Gesamtpopulation. Ganz konkret ist hier das Thema: Wir haben insgesamt eine hochdosierte 5-FU-Therapie, und wir haben eine Platintherapie als Vergleichstherapie. Es gibt eine Reihe von Patienten – wenn Sie als mittleres Alter 72 Jahre nehmen, dann hat die Hälfte ein entsprechend höheres Alter –, die wir von vornherein für eine solche Kombinationstherapie für nicht qualifiziert halten würden. Die kommen auch nicht in diese Studien hinein.

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

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Keine substanzielle Ergänzung. Wir haben allerdings keinen Hinweis darauf, dass wir irgendeine altersspezifische oder alterssensitive Wirksamkeit von irgendeinem Medikament in der Therapie des Adenokarzinoms des Magens oder Ösophagus haben. Insofern, glaube ich, dass der Allgemeinzustand die Altersfrage ganz klar überdominiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich dazu Herr Dr. Gilg von BMS gemeldet, dann hatte sich Herr Dr. Vervölgyi noch mal gemeldet. – Herr Dr. Gilg.

Herr Dr. Gilg (BMS): Ich wollte studienspezifisch zur Problematik des Alters kurz ergänzen, dass sich auch in den Subgruppenanalysen nach Alter keine Effektmodifikation zeigt und insgesamt konsistente Ergebnisse in den Subgruppen nach Alter, auch in der CheckMate 649, der zugrunde liegenden Studie, zu sehen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Gilg. – Herr Dr. Vervölgyi, Sie hatten sich noch einmal um 10:33 Uhr gemeldet.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau. – Ich habe noch eine Nachfrage an den Hersteller, und zwar geht es um die Daten zu den Endpunkten EQ-5D und zum FACT-G und FACT-Ga. In der Dossierbewertung haben wir geschrieben und begründet, warum in diesem Fall aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten die Betrachtung, der, wie Sie das nennen, dauerhaften Verschlechterung nicht sachgerecht ist, und beschrieben, dass es notwendig wäre, die Daten zur erstmaligen Verschlechterung zu haben, um die Ergebnisse insgesamt beurteilen zu können. Das haben Sie jetzt mit der Stellungnahme nicht nachgereicht, weder für den ersten noch für den dritten Datenschnitt. Können Sie das bitte noch mal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Vervölgyi. Wer macht das? – Frau Ehrhart.

Frau Ehrhart (BMS): Ja, gern. – Aus unserer Sicht ist die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in diesem Fall die relevante Analyse, um die langfristigen Effekte der Behandlung auf die Morbidität und die Lebensqualität abschätzen zu können. Trotz des palliativen Settings, in dem wir uns hier befinden, können sich Patienten auch wieder verbessern, und aus unserer Sicht ist deshalb die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung die relevante Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Vervölgyi, möchten Sie das kommentieren?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, das möchte ich gerne. – Es ist so, dass in dem Fall – das haben Sie auch in Ihrer Stellungnahme erläutert – gerade die Endpunkte zum FACT-System nur bis zum Therapieende erhoben werden. Deshalb ist es schwierig, eine langfristige Verschlechterung bei den Patienten zu beurteilen, die nach Behandlung weiterleben und weiter beobachtet werden könnten. Insofern zum ersten Punkt: Das überhaupt als dauerhafte Verschlechterung zu bezeichnen, ist wahrscheinlich nicht so ganz stichhaltig, wenn man sich überlegt, was man eigentlich bei den Patienten messen möchte. Das ist doch: Wie geht es den Patienten bis zu ihrem Lebensende? Dafür wäre es notwendig, die Endpunkte bis zum Lebensende zu erheben. Das haben Sie zwar mit dem FACT-G7 in einer verkürzten Version erhoben, die aus unserer Sicht aber nicht die komplette gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildet. Insofern ist es schwierig, das mit dem FACT-G, der das voll umfänglicher abbildet, zu erfassen.

Hinzukommt, dass wir hier unterschiedliche Beobachtungszeiten haben, weil im Nivolumab-Arm die Patientinnen und Patienten länger beobachtet, weil sie auch länger behandelt werden. In dem Fall ist es – das haben wir in der Dossierbewertung geschrieben – schwieriger möglich, eine dauerhafte Verschlechterung zu erreichen. Insofern kommt es hier gegebenenfalls – und das haben wir in der Vergangenheit in mehreren Fällen gesehen – zu der Möglichkeit der Verzerrung zugunsten des Nivolumab-Arms. Insofern wäre es notwendig, tatsächlich die erstmalige Verschlechterung zu betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich dazu Herr Professor Arnold gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Herr Dr. Vervölgyi, das ist eines meiner Lieblingsthemen, dass wir in der Tat diese Daten eigentlich nur bis zur Progression beobachten und die nachfolgende Verschlechterung entweder durch die voranschreitende Erkrankung oder die nachfolgende ineffektive und möglicherweise toxischere Nachfolgetherapie nicht mit abdecken, die dann aber genauso für den längeren Erhalt der Lebensqualität sprechen würde, wenn wir Patienten

länger behandeln. Da möchte ich auf Ihr letztes Argument eingehen. Das längere Behandeln ist sozusagen eine Funktion der längeren Kontrolle, also des längeren progressionsfreien Überlebens. Damit bestätigt es mehr, dass dann aus patientenbezogener Sicht eine positive Situation vorliegt, wenn ein Patient länger behandelt werden kann und länger eine kontrollierte Erkrankung hat. Das heißt, die Dinge bedingen sich gegenseitig. Ich würde absolut dafür plädieren, dass man bei zukünftigen Untersuchungen die Zeit über die Progression hinaus begleitet und dokumentiert. Aber wo wir jetzt gerade sind, würde ich sagen, ist dem Argument von Frau Ehrhart eigentlich nichts hinzuzufügen, nämlich, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hier sehr gut mit dem progressionsfreien Überleben korreliert und wir den besten Parameter aus diesem Datensatz an der Hand haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Ich habe jetzt Herrn Mathes von BMS und dann würde ich Herrn Dr. Vervölgyi noch einmal das Wort geben.

Herr Mathes (BMS): Ich möchte noch etwas zu der Erhebung sagen, dann zu der möglichen Verzerrung und auch zur dauerhaften Verschlechterung. Erst mal zur Erhebung: Wie Sie schon dargestellt haben: Wir haben den FACT-G7 mit den 27 Items umfassend während der Therapie vollständig erhoben, und danach wurde er in seiner Kurzform als der FACT-G7 erhoben, um den Aufwand der Patienten bei der Beantwortung der Fragen zu minimieren. Der FACT-G7 ist validiert und zeigt eine belastbare Korrelation mit dem FACT-G. Da der FACT-G7 nur verkürzt erhoben wurde, können wir den FACT-Ga Gesamtscore und auch den FACT-G nur bis zum Therapieende berechnen. Aber wir sehen, dass alle vier Skalenwerte – also der FACT-Ga Gesamtscore, der FACT-G, der FACT-G7 und auch die FACT-GaCS – konsistent sind. In allen vier Skalenwerten zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtpopulation. Somit sind aus unserer Sicht im Rahmen der Lebensqualität gemäß FACT-Ga auch der FACT-G7 und die GaCS einzubeziehen.

Zum zweiten Punkt, zur möglichen Verzerrung des FACT-Ga und des FACT-G: Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen belaufen sich auf lediglich ein bis zwei Erhebungszeitpunkte, sodass die Möglichkeiten für eine Verzerrung gering sind.

Als Drittes zu den Komponenten: Wir haben uns für die dauerhafte Verschlechterung die Komponenten angeschaut und sehen, dass die Hauptkomponente der Ereignisse, eine Verschlechterung ist, die an zwei oder mehr Zeitpunkten hintereinander anhält. Eine einzelne Verschlechterung und dann feine Daten treten nur bei sehr wenigen Patienten auf. Das sind unter 15 Prozent der Patienten, abhängig von dem Skalenwert. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mathes. – Frau Dr. Müller dazu, dann noch mal Herr Dr. Vervölgyi zum Resümee.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Diskussion hier. Ich will dazu noch etwas sagen, der vfa ist heute auch da. – Herr Dr. Vervölgyi hat schon ausgeführt, dass unter bestimmten Bedingungen, die im Moment noch relativ häufig gegeben sind, nämlich Erhebung des Progresses, wenn man eine bestätigte Verschlechterung definiert, die bis zum Schluss bestätigt wird, dass dann praktisch die Wahrscheinlichkeit, dass etwas bestätigt wird, geringer ist in dem Arm, der einfach unterschiedlichen Beobachtungszeiten, der länger nachbeobachtet wird. Bei dem, der kürzer nachbeobachtet wird, ist sozusagen eine Bestätigung zum früheren Zeitpunkt, also weniger Bestätigungen reichen für eine bestätigte Verschlechterung aus. Die Problematik gibt es. Ich sage es einmal so: Wir diskutieren das methodisch intensiv, haben es intensiv diskutiert. Diese Problematik gibt es nicht immer, manchmal ist da keine Verzerrung, auch wenn Sie die bestätigte Verschlechterung präspezifiziert haben oder die mehrfach bestätigte oder dauerhaft bestätigte Verschlechterung.

Es ist für den G-BA sehr hilfreich, wenn Sie als pharmazeutischer Unternehmer in Zukunft regelmäßig die erstmalige Verschlechterung als zusätzliche Analyse vorlegen, damit man darüber diskutieren kann. Wir haben Probleme damit, wenn wir das immer nachfordern. Dann gibt es

das hin und her, weil es aufgrund dieser methodischen Diskussion hilfreich ist, wenn die bestätigte Verschlechterung herangezogen wird, dann auch beides vorliegen zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Müller. – Jetzt habe ich Frau Friedrich von BMS dazu, dann noch mal Herrn Dr. Vervölgyi, der die Diskussion losgetreten hat, er darf sie dann auch abbinden. Danach fragen wir, ob es noch Fragen zum Wirkstoff gibt, weil: Methodische Diskussionen sind immer schön. – Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Noch einmal zu dem Thema der dauerhaften oder bestätigten Verschlechterung versus erster Verschlechterung: Wir haben in den verschiedenen Nivolumab-Dossiers über die letzten Monate und Jahre immer die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dargestellt. Wir haben jetzt aber, Frau Dr. Müller und Herr Dr. Vervölgyi, Ihren Wunsch mitgenommen, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zu sehen. Wir nehmen das für alle zukünftigen Dossiers mit und können auch gerne, wenn das für die Nutzenbewertung in diesem Fall hilfreich ist, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die relevanten Fragebögen als Sensitivitätsanalyse nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich. – Frau Dr. Müller hatte ihren Appell über das jetzige Dossier hinaus auch ausdrücklich an den vfa gerichtet, weil das bei uns regelhaft zu Diskussionen führt, die man möglicherweise vereinfachen könnte. Ich sehe jetzt für mich keinen Mehrwert, aber wenn es jemand anders sieht, wenn Sie jetzt dann quick and dirty irgendetwas vorlegen würden. Aber es ist in manchen Situationen wichtig für eine Gesamtschätzung und erspart uns die eine oder andere Diskussion. – Herr Dr. Vervölgyi, bitte, noch mal, wenn Sie es jetzt zusammenfassen wollen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube, dass das meiste schon gesagt worden ist. Frau Friedrich, Sie haben vollkommen recht. In den vergangenen Verfahren haben wir das so gemacht und auch so akzeptiert. Die Konsistenz ist sicherlich wichtig, aber wenn man merkt, die Herangehensweise ist doch nicht der richtige Weg, muss man die methodische Entwicklung berücksichtigen und damit umgehen. Herr Mathes hat gerade gesagt, dass die Verzerrung hier gering ist. Das kann man nur beurteilen, wenn man auch die erstmalige hat; denn sonst ist es schwer zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber es hilft. Herr Dr. Vervölgyi, es wird uns jetzt hier konkret, glaube ich, nichts mehr helfen, wenn das jetzt noch käme, oder, weil Frau Friedrich das angeboten hat? Also, ich kann es jetzt nicht beurteilen.

Herr Dr. Vervölgyi: Das kann ich ad hoc auch nicht beurteilen, das müssten wir sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Dr. Müller noch mal.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, dass Sie das angeboten haben. Ich kann jetzt nicht sagen, was dabei herauskommt, aber ich denke, es kann helfen, die Diskussion zu verifizieren oder zu falsifizieren. Ich weiß nicht, Herr Dr. Vervölgyi, korrigieren Sie mich: Das würde es wahrscheinlich schon?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau. Das sind, wie gesagt, die Punkte, die wir gerade diskutiert haben. Die kann man nur beurteilen, wenn man die erstmalige auch sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann schauen Sie, was Sie noch zusammenbasteln können, Frau Friedrich. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Natürlich entscheiden wir als Fachgesellschaft nicht mit, aber wir hängen uns da schon ziemlich rein und beschäftigen uns über Monate mit den Dossiers, bekommen manche auch vorher zugeschickt, damit wir vertraulich hineinschauen können. Für uns ist es wirklich mühsam, wenn Sachen wie relevanter dritter Datenschnitt und jetzt noch komplett andere Endpunkte hereinkommen, ohne unsere Möglichkeit, das zu kommentieren. Nicht, dass das kriegsentscheidend sein möchte, aber es ist schon frustrierend für viele der Experten bei uns, wenn so etwas alles erst hinterher und ohne

Transparenz entschieden wird. Ja, ich sehe den Vorteil, aber vom Verfahren her ist das nicht unsere Wunschvorstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da haben Sie recht, Herr Professor Wörmann. – Okay? – Dann weitere Fragen. – Keine. – Dann würde ich Frau Friedrich die Gelegenheit geben, zusammenfassend ihre Sichtweise darzustellen. – Bitte schön, Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Vielen herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich glaube, wir haben heute über zwei große Themenkomplexe diskutiert, das eine ist die gemeinsame Betrachtung über die verschiedenen Organe hinweg, und das andere sind die beiden Datenschnitte. Ich möchte noch einmal betonen, dass wir bedauern, dass der Eindruck entstanden ist, dass wir etwas nicht direkt schon mit eingereicht haben. Wir haben nach besten Möglichkeiten versucht, alles mit der Stellungnahme nachzureichen, um eine gute Bewertung durch den G-BA ermöglichen zu können. Aus unserer Sicht sind die nun vorliegenden Ergebnisse über beide Datenschnitte hinweg für alle Endpunkte der Nutzenbewertung sehr konsistent. Wir haben durch die Hinzugabe von Nivolumab zur Standardchemotherapie eine 30-prozentige Reduktion des Risikos, zu versterben, wir haben zudem Vorteile in der Morbidität, in der Lebensqualität und sehen auf Basis all dieser Vorteile einen Zusatznutzen für Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet. – Vielen herzlichen Dank. Wir reichen sehr gerne die Zeit bis zur ersten Verschlechterung als Sensitivitätsanalyse nach, wenn das für die Bewertung hilfreich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Frau Friedrich. – Herzlichen Dank an die beiden Experten, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold. Herr Professor Wörmann, wir sind jetzt noch über weitere Anhörungen zusammen, Herr Professor Arnold, Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke auch an den pharmazeutischen Unternehmer.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir machen in 8 Minuten mit dem metastasierenden triple-negativen Mammakarzinom weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr