

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nivolumab (D-821)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. September 2022
von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Friedrich
Herr Bluhmki
Herr Endele
Frau Popfinger

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

Herr Dr. Buhck
Herr Eggebrecht

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

Herr Giersdorf
Frau Utzinger

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

Frau Martin
Frau Neugebauer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. de Wit

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir sind jetzt bei Nivolumab, die Zweite, jetzt neues Anwendungsgebiet zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol Myers Squibb, Astellas Pharma GmbH, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Urologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst die Abfrage der Anwesenheit, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen: Für Bristol-Myers Squibb, den pharmazeutischen Unternehmer, müssten anwesend sein Frau Friedrich, Herr Bluhmki, Herr Endele und Frau Popfinger, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Frau Professor de Wit, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Grimm, für Roche Herr Buhck und Herr Eggebrecht, für Astellas Herr Giersdorf und Frau Utzinger, für MSD Frau Martin und Frau Neugebauer und für den vfa Herr Dr. Rasch.

Dann gebe ich dem pU zunächst die Möglichkeit, auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, danach machen wir wie eben die Frage-und-Antwort-Runde. Machen Sie das wieder, Frau Friedrich? – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank. – Wir freuen uns, heute zum dritten Verfahren zu Nivolumab bei Ihnen sein zu dürfen. Wie Sie gesagt haben, wechseln wir für dieses Verfahren nicht nur das Therapiesetting vom metastasierten Ösophaguskarzinom in die Adjuvanz beim Urothelkarzinom, sondern auch das Team an meiner Seite hat sich verändert. Ich möchte es kurz vorstellen: Wir haben Herrn Dr. Bluhmki, der für alle methodischen Aspekte zuständig ist, Herrn Dr. Endele, der die medizinischen Fragen beantworten wird, Frau Popfinger, die das Dossier verantwortet hat, und mich. Wir sitzen wie eben wieder in einem Raum zusammen und hoffen, dass es mit der Tonqualität gut funktioniert.

Zunächst möchte ich auch hier einige Worte zum Anwendungsgebiet sagen. Mit Nivolumab wurde die erste immunonkologische Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom und hohem Rezidivrisiko zugelassen. Nivolumab stellt somit die erste Therapie überhaupt dar, die in einer direkt vergleichenden Phase-III-Studie in diesem Anwendungsgebiet Überlegenheit gezeigt hat. Für die betroffenen Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an Therapien, die das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs reduzieren können, was das primäre Therapieziel in der Adjuvanz ist; denn ein Rezidiv bedeutet oftmals den Übergang vom kurativen in das palliative Therapiesetting. Dieses Therapieziel, das Vermeiden der Rezidive, sollte im Idealfall ohne jegliche Einschränkung der Lebensqualität oder ohne Einbußen bei der Verträglichkeit erreicht werden. Bisher fehlten jedoch insbesondere in der Adjuvanz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms überhaupt wirksame und zugelassene Therapien.

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Eignung für Cisplatin zwei Teilpopulationen und dementsprechend unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien definiert, nämlich einmal die cisplatinbasierte Chemotherapie oder beobachtendes Abwarten. Mit unserer Zulassungsstudie, der CheckMate 274, die Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten operationalisiert als Placebo vergleicht, haben wir in der Nutzenbewertung vergleichende Daten für die Teilpopulation der Patienten vorgelegt, für die eine adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist. Für diese Patienten konnten wir zeigen, dass eine Behandlung mit Nivolumab einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellen kann. Auch das IQWiG hat hier einen Zusatznutzen gesehen. Auf diese Teilpopulation möchte ich im Weiteren noch eingehen.

Aus unserer Sicht und anders, als es das IQWiG schlussgefolgert hat, besteht jedoch vom Ausmaß her für diese Patienten ein beträchtlicher Zusatznutzen. Dies möchte ich wie folgt begründen: Erstens ist in der Studie CheckMate 274 ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei der Verhinderung der Rezidive zu sehen. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod ohne vorheriges Rezidiv wird unter der Therapie mit Nivolumab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten mit einem Hazard Ratio von 0,53 nahezu halbiert.

Zweitens war der Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten mit Nivolumab über den gesamten Therapieverlauf hin konstant, wenn nicht sogar verbessert. In Hinblick auf den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand war Nivolumab mit einem signifikant verringerten Risiko einer dauerhaften Verschlechterung gegenüber beobachtendem Abwarten assoziiert. Im EORTC QLQ-C30 zeigen sich hierzu konsistent in allen Skalen gleichgerichtet und zumindest numerische Vorteile.

Drittens zeigt sich in dieser Studie das bekannte und zu erwartende Verträglichkeitsprofil von Nivolumab. Insbesondere konnten keine signifikanten Unterschiede bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von Nivolumab gegenüber Placebo detektiert werden. Lediglich bei den UE, die zum Abbruch führten, trat ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab auf. Hier ist aus unserer Sicht zu bedenken, dass die Patienten, die vorzeitig eine Nivolumab-Therapie abbrechen, weiterhin von den Effekten der bereits erfolgten Immunonkologischen Therapie profitieren können.

Für das Gesamtüberleben liegen im Dossier keine Ergebnisse vor, da zum Zeitpunkt der ersten präspezifizierten OS-Interimsanalyse die präspezifizierte Schwelle für statistische Signifikanz noch nicht unterschritten wurde. Daher läuft die Studie wie geplant weiter. Der Empfehlung des unabhängigen Data-Monitoring-Komitees folgend, bleiben die OS-Daten der Studie weiter verblindet, das heißt unveröffentlicht. Die finale Analyse wird nach aktueller Prognose Ende 2027 erwartet. Die EMA kommt in ihrer Bewertung der Gesamtdatenlage zu dem Schluss, dass basierend auf dem beträchtlichen Vorteil von Nivolumab bei der Verhinderung der Rezidive – ich erinnere, das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wird für die Patienten in der Studie nahezu halbiert – in Verbindung mit der bekannten Verträglichkeit von Nivolumab ein nachteiliger Effekt auf das Gesamtüberleben sehr unwahrscheinlich ist.

Zusammenfassend erfüllt die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard aus unserer Sicht in beträchtlichem Maße die gesteckten Therapieziele, insbesondere für die Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist. Durch Nivolumab wird nun, wie wir meinen, im vorliegenden Anwendungsgebiet eine wichtige Versorgungslücke geschlossen. Die Vermeidung von Rezidiven ist dabei das zentrale Kriterium für den Therapieerfolg im kurativen Setting. Es gilt, die Tumorfreiheit so lange wie möglich zu erhalten.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, herzlichen Dank, dass wir auch hier die Möglichkeit hatten, einige einleitende Worte zu sagen. Wir freuen uns darauf, diese und weitere Aspekte mit Ihnen zu diskutieren und hoffen, Ihre Fragen gut beantworten zu können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich. Ich möchte im Prinzip dort anschließen, wo wir gerade aufgehört haben. Herr Grimm und Frau de Wit waren noch nicht dabei. Wir haben bei der vorangegangenen Anhörung intensiv über die Frage diskutiert, in welchen Fällen eine cisplatinhaltige Chemotherapie für Patienten das Mittel der Wahl ist, wobei wir da eine etwas andere Situation hatten. Das brauchen wir hier nicht zu wiederholen, weil es für bestimmte Patienten keine Alternative gibt.

Hier stellt sich die Frage, und die richte ich an die Kliniker: Könnten Sie in irgendeiner Form abschätzen, quantifizieren, wie hoch Sie den Anteil der Patientinnen und Patienten in der Versorgungspraxis einschätzen, die eine Behandlung mit einer adjuvanten cisplatinhaltigen Chemotherapie aus welchen Gründen auch immer ablehnen oder die möglicherweise hierfür

nicht infrage kommen? Dass Platintherapien mit einer Fülle von Nebenwirkungen behaftet sind, haben wir vorher schon einmal durchgespielt. Das wird hier alles in gleicher Weise greifen, aber das müssten wir noch einmal für das Protokoll haben. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Grimm als Urologe?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann dazu gern etwas sagen. Es ist schwer, das zu quantifizieren. Es gibt zumindest einige Daten zur neoadjuvanten Therapie für Patienten, die Cisplatin erhalten. Die können prinzipiell neoadjuvant oder adjuvant behandelt werden. Es gibt Zahlen aus den USA, dass die Rate zugenommen hat. Es wird auch von den Leitlinien favorisiert, neoadjuvant zu behandeln, wenn Patienten Cisplatin geeignet sind. Der Anteil ist über die letzten Jahre gewachsen, liegt aber irgendwo zwischen 20 und 30 Prozent. Das sind die Zahlen, die ich aus einer älteren Publikation in Erinnerung habe.

Postoperativ ist es so: Eine Zystektomie mit Harnableitung ist ein relativ großer Eingriff. Sie nehmen ein Organsystem heraus und rekonstruieren es aus einem anderen Organsystem, nämlich aus dem Darm. Das ist eine belastende Operation. Wir reden von einem Tumor, vor allem des älteren Mannes. Das sind häufig Raucher, multimorbide Patienten. Die sind mitunter schwierig für eine adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie zu gewinnen. Ich denke, dass von den Patienten, die postoperativ infrage kommen, der Anteil wahrscheinlich weniger als die Hälfte der Patienten sein wird. Ich denke, eher deutlich weniger, vielleicht ein Drittel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Ergänzungen, Frau de Wit oder Herr Wörmann?

Frau Prof. Dr. de Wit (DGHO): Ich wollte nur sagen, dass es tatsächlich auch präoperativ – – Man könnte sagen oder es wurde häufig diskutiert. Es wird einfach nicht oft genug gegeben, aber ich denke, bestimmt die Hälfte der Patienten hat tatsächlich auch eine objektive Einschränkung, die die Platingabe erschwert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor de Wit. – Dann habe ich Herrn Blindzellner.

Herr Blindzellner: Ich habe einen anderen Punkt, eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Weshalb wurden mit der Stellungnahme weiterhin nicht die Ergebnisse des ersten präspezifizierten OS-Datenschnitts vom Februar 2021 für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? – Bitte, Frau Friedrich.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Lassen Sie mich das noch einmal erklären. Wir konnten im Rahmen des Dossiers keine Daten zum Gesamtüberleben darstellen. Das bedauern wir sehr. Lassen Sie mich noch einmal die Hintergründe erläutern: Das Gesamtüberleben ist in der Zulassungsstudie, der CheckMate 274, ein sekundärer Endpunkt, der insbesondere in die konfirmatorische Testhierarchie eingebunden ist. Für das Gesamtüberleben sieht der statistische Analyseplan der Studie Interimsanalysen sowie eine finale Analyse vor.

Bei der Diskussion um die OS-Daten möchte ich gern noch einmal einen Schritt zurückgehen und auf den grundsätzlichen Sinn von Interimsanalysen hinweisen. Interimsanalysen, zum Beispiel zum OS, werden deshalb durchgeführt, um deutliche Überlebensvorteile frühzeitig zu detektieren und in einem solchen Fall aus ethischen Gründen die Studie vorzeitig beenden zu können. Sollte aber umgedreht die prädefinierte Signifikanzschwelle einer Interimsanalyse noch nicht unterschritten werden, wie es bei der CheckMate 274, bei der ersten Interimsanalyse zum OS der Fall war, so ist es für die Wahrung der Studienintegrität gemäß Data Monitoring Committee Charter und international anerkannter Standards notwendig, die Verblindung dieser Daten grundsätzlich aufrechtzuerhalten. BMS nimmt hierbei die Empfehlung des unabhängig agierenden Data Monitoring Committees sehr ernst. Das empfiehlt in einer solchen Situation, die Daten nicht zu entblenden. Das bedeutet, dass die Ergebnisse in einer solchen Situation nicht veröffentlicht werden dürfen.

BMS kommt aber selbstverständlich der Verpflichtung nach, die Ergebnisse zu veröffentlichen, sobald die finale OS-Analyse erfolgt ist. Bis dahin verbleiben die OS-Daten der Empfehlung des Data Monitoring Committees folgend unveröffentlicht, das heißt, nicht in der Public Domain, um die Integrität der Daten und der gesamten Studie zu wahren.

Ich möchte noch eine Sache ergänzen und betonen. Wir sind hier in der adjuvanten Behandlungssituation, in der, wie ich sagte, aus unserer Sicht die Vermeidung eines Rezidivs von herausragender Bedeutung für den Patienten ist. Der Endpunkt DFS, disease-free survival, bildet das primäre Therapieziel in diesem Anwendungsgebiet ab, nämlich den Übergang vom kurativen in die palliative Situation. Für diesen Endpunkt haben wir Daten. Wir sehen nahezu eine Halbierung des Risikos für ein DFS-Ereignis in der Studie von Nivolumab im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten und somit basierend auf diesem Endpunkt einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich. – Herr Vervölgyi, dann noch einmal Herr Blindzellner.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht zum letzten Punkt, den Sie gerade genannt haben, dass das DFS das primäre Therapieziel ist: Das mag stimmen. Wir haben allerdings die Situation, dass wir im Vergleichsarm immer noch 60 Prozent Rezidivrate haben. Natürlich ist es für die Patientinnen und Patienten wichtig, zu wissen, inwiefern sich dieser Vorteil ins Gesamtüberleben übersetzt. Von daher: Zu sagen, die Daten wären nicht so wichtig, würde ich nicht so ganz unterschreiben.

Ich wollte darauf eingehen, dass Sie in Ihrer Stellungnahme mit der ICH E9 argumentieren, in der steht, dass man mit den Interimsanalysen vorsichtig sein soll, weil dadurch, wie Sie selber gesagt haben, die Integrität der Studie gefährdet sein kann, weil es dazu führen kann, dass das Patientenrekrutierung beeinflusst werden oder es Verzerrungen im Rahmen der Behandlung geben kann. Hier ist es aber so, dass wir zum einen eine Studie haben, die bereits fertig rekrutiert ist. Es kann auf das Rekrutierung keinen Einfluss haben, ob man die Daten zum OS kennt oder nicht. Zum anderen haben wir eine doppelt verblindete placebokontrollierte Studie. Das heißt, auch da ist die Möglichkeit der Einflussnahme durch die Kenntnisse dieser Daten eher gering. Von daher finde ich es nicht so richtig nachvollziehbar. Sie haben die Daten ausgewertet, weil das der Plan gewesen ist. Sie haben die finale DFS-Analyse, und dann werten Sie das OS aus. Das einzige, was noch fehlt, ist, dass diese Daten bekannt werden. Die Gründe, die Sie anführen, sind aus meiner Sicht nicht richtig nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Friedrich, nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Das nehmen wir zur Kenntnis. Herr Bluhmki kann das gern noch einmal aus statistischer Sicht näher erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann er gern machen. Dann ist Herr Wörmann dran, danach noch einmal Herr Blindzellner. – Herr Bluhmki, Herr Wörmann, Herr Blindzellner, und dann setze ich mich auch noch einmal auf die Rednerliste. – Bitte schön.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank, Herr Hecken. – Herr Vervölgyi, vielen Dank für Ihre Ausführungen. Sie haben in dem Maße recht, dass die Studie zu Ende rekrutiert und möglicherweise die Behandlungsphase für die meisten Patienten schon vorbei ist. Trotzdem möchte ich hier folgendes sagen, das zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse führen kann, weil das Erscheinen vorläufiger Studienergebnisse auf der einen Seite das Studienteam, auf der anderen Seite möglicherweise die behandelnden Ärzte aber auch den Patienten bewusst oder unbewusst beeinflussen kann. Ich zielen darauf ab, dass es zum Beispiel zu einem vorzeitigen Studienabbruch des Patienten während oder nach der Behandlungsphase kommen kann. Dann kann es dazu führen, dass durch die Veröffentlichung der Ergebnisse die Wahl der Nachfolgetherapie beeinflusst werden kann und damit die Behandlungsalgorithmen des Arztes zusammenhängen und in irgendeiner Art und Weise beeinflusst sein könnten und

deshalb – da komme ich wieder auf die ICH E9 Guideline – die herausragende Relevanz der Verblindung von größter Bedeutung ist und dementsprechend nur dann entblindet werden soll, wenn vorzeitig – Frau Friedrich hat es eingangs gesagt – ein großer statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt wird. Dies nehmen wir als BMS sehr ernst und setzen uns nicht über die Empfehlung des DMC hinweg, die OS-Daten zu veröffentlichen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss als Kliniker nicht klinisch begründen, warum wir für die Gesamtüberlebenszeit als wichtigen Endpunkt sind. Ein Punkt, warum ich das so deutlich sage, ist, weil die Therapie, die hier adjuvant eingesetzt wird, auch in der metastasierten Situation grundsätzlich zur Verfügung steht. Wir haben hier schon öfter beim Blasenkarzinom die Schwelle diskutiert, ob es ein Prozent, fünf Prozent oder zehn Prozent Positivität sind. Insofern haben wir dieselbe Therapie zur Verfügung. Warum wir uns trotzdem so stark für die adjuvante Therapie eingesetzt haben, die ESMO auch den Grad A gegeben hat, ist: Es geht uns nicht um die Hazard Ratio an sich, sondern um die Rate der Langzeitüberlebenden, die wir hier sehen. Das Besondere ist, dass wir nicht eine Verschiebung der gesamten Gruppe nach rechts sehen, sondern das Plateau des disease-free survivals liegt nach einigen Jahren 35 Prozent unter der Kontrolle und 55 Prozent im Immuntherapiearm. Das sieht in der Tat nicht mehr nach weiteren Rezidiven aus. Das heißt, es scheint schon hier ein deutliches Signal zu geben, dass mehr als die Hälfte der Patienten überhaupt kein Rezidiv mehr erleidet und keine zweite Therapie mehr benötigt. Deshalb haben wir uns so deutlich dafür ausgesprochen. Deshalb hat die ESMO hier auch den Grad A gegeben. Das ist der höchste Empfehlungsgrad für eine kurative Therapie. Das ändert nichts daran, dass wir es für unabdingbar halten, möglichst schnell die Overall-Survival-Daten zu sehen, und das, was ich gerade theoretisiert habe, dass es sich darin auswirkt, dass die frühe Immuntherapie mehr Langzeitüberleber macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt Herr Blindzellner, dann Herr Jantschak.

Herr Blindzellner: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte darauf hinweisen, dass das offenbar ein BMS-spezifisches Problem ist. Andere pharmazeutische Unternehmer, die sich an dieselben ICH E9-Guidelines gebunden fühlen müssten, haben das Problem in der Vergangenheit nicht gehabt, Daten aus Interimsdatenschnitten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zu veröffentlichen. Da gibt es offenbar eine Diskrepanz in der Interpretation der ICH E9-Richtlinie, wie ich das sehe. Meine Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie ausschließen, dass es aus dem Alpha-Niveau von 0,05 – die Interimsanalyse wird eine Alpha Spending Function nutzen – derzeit einen Nachteil im Gesamtüberleben für Nivolumab gibt? Können Sie das als pharmazeutischer Unternehmer ausschließen? – Das ist meine Frage.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Wir können nur auf das zurückschließen, was die EMA im EPAR veröffentlicht, nämlich, dass in Verbindung des auf der einen Seite – wir haben das gerade diskutiert – sehr bedeutsamen Vorteils im disease-free survival in Kombination mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nivolumab ein nachteiliger Effekt auf das Gesamtüberleben sehr unwahrscheinlich ist. Vielleicht kann ich insofern noch hinzufügen: Wenn hier wirklich ein Nachteil im Gesamtüberleben gewesen wäre –– Dafür ist das Data Monitoring Committee da, so etwas anzuschauen und dann eine andere Empfehlung zu geben, nämlich so etwas wie zum Beispiel, dass die Studie vorzeitig abgebrochen werden muss. All das ist hier nicht passiert. Deshalb kann ich nur auf die Ausführungen der EMA referenzieren, die zu dem Schluss kommt, dass ein Nachteil auf das Gesamtüberleben sehr unwahrscheinlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an BMS. Ich habe es jetzt so verstanden, dass die EMA im Rahmen des Zulassungs... (akustisch unverständlich) den Daten zu den OS-Daten den Datenschnitt Februar 2021 bekommen hat. Das heißt, die Zulassung erfolgte dann unter Berücksichtigung (in Kenntnis) dieser Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Friedrich.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Wir hatten gerade einige technische Probleme und haben Sie nur abgehackt verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak hat gefragt, wenn ich kurz versuchen möchte, das zusammenzufassen, ob die Zulassung der EMA nicht auf der Basis, aber zumindest in Kenntnis – so hatten Sie es formuliert, Herr Jantschak – der OS-Daten erfolgt sei, die dann naturgemäß der EMA bei der Zulassung auf der Basis der Interimsdaten hätten bekannt sein müssen, ob sie sie dann berücksichtigt oder einbezogen hat, ist eine andere Frage, aber ob sie zumindest Kenntnis hatte. Das war die Rückfallposition von Herrn Jantschak bei der Zulassung.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank, dass Sie es noch einmal wiederholt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, das war korrekt so? – Gut.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): BMS hat Daten zum Gesamtüberleben der ersten präspezifizierten OS-Interimsanalyse der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses auf Anfrage der EMA zur Verfügung gestellt. Ich möchte noch einmal betonen: Die Studienkonzeption, die im Austausch mit den Zulassungsbehörden, der Ethikkommission und weiteren Akteuren entstand, sieht bei Nichterreichung der präspezifizierten Signifikanzschwelle in einer Interimsanalyse keine vorzeitige Veröffentlichung dieser Daten vor, wie ich vorhin schon beschrieben habe. Auch die EMA erkennt die Wichtigkeit der Verblindung der Daten an, folglich sind sie im EPAR nicht enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja. Ich habe noch eine Rückfrage. Über wie viele Todesfälle reden wir jetzt insgesamt? Ich verstehe, dass über die Analyse dieser Daten keine Auskunft gegeben ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe Sie nicht mehr, Herr Jantschak. Können Sie vielleicht etwas näher an das Mikrofon? Fangen Sie noch einmal von vorn an.

Herr Dr. Jantschak: Können Sie als BMS Auskunft geben, über wie viele Todesfälle wir insgesamt reden? Wir sind in der adjuvanten Therapiesituation, und normalerweise findet das Rezidivereignis – oder das sollte es zumindest – deutlich vor dem Todesereignis statt. Über wie viele Todesereignisse reden wir? Können Sie zumindest das mitteilen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bluhmki.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Es ist so: Herr Jantschak, Sie haben recht. Letzten Endes haben wir eine Übersicht, auch für den zweiten Datenschnitt im Februar 2021, wie viele DFS-Ereignisse eingetreten sind. Außerdem steht sehr prominent darin, dass wir für die erste präspezifizierte Interimsanalyse OS 84 Todesereignisse beobachtet haben. Dementsprechend ist die absolute Anzahl bekannt. Nur aus Gründen der Verblindung, die wir schon hinlänglich diskutiert haben, ist es nicht möglich, hier eine wirkliche Aufschlüsselung zu postulieren.

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

Herr Dr. Jantschak: Nur zur Klarstellung: Sie hatten schon im August 2020 84 Todesereignisse. Das ist schon eine relativ hohe Zahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bluhmki.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Herr Jantschak, wir hatten im Februar 84 Todesfälle. Das war eine Anzahl, die ausgereicht hat, die erste präspezifizierte Analyse durchzuführen.

Herr Dr. Jantschak: Das war der zweite Datenschnitt, also Februar 2021. Da waren die 84 Ereignisse. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Anhand der Kurve der Todesfälle ist absehbar, wann die 166 erreicht werden, die im Studienprotokoll spezifiziert sind. Das heißt, man müsste abschätzen können, wann eine Analyse vorliegt, die die Fragen aller hier im Raum beantwortet. Das ist nicht meine Aufgabe, das „Geeiere“ erscheint mir vermeidbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte der pU noch etwas zum „Geeiere“ sagen, oder sollen wir das abschließen?

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Ich kann gerne noch mal etwas – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal die gleiche Schallplatte. Integrität der Daten – alles richtig und saubere Studie.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Es ging mir mehr darum, auf Herrn Wörmann zu rekurrieren, der sagte, die finale Analyse ist nach 166 Todesfällen geplant. Genauso ist es. Nach aktueller Prognose wird diese finale Analyse nach 166 beobachteten Todesfällen Ende 2027 erwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. – Dann habe ich noch einmal Frau Müller, auch zu dem Komplex, danach Herrn Blindzellner zu einem neuen Komplex. – Frau Müller

Frau Dr. Müller: (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich höre Sie nicht, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es, ja.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch Probleme. – Ich muss leider auch noch etwas zu diesen OS-Daten sagen. Wir haben das Problem (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört nichts mehr, Frau Müller. Frau Müller ist eingefroren. – Jetzt ist Sie wieder da.

Frau Dr. Müller: Ich habe ein Kabel verlegt. Ist es jetzt besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Ich versuche, es schnell zu machen. – Die erste Frage bezieht sich auf die Frage von Herrn Wörmann. Wenn wir jetzt schon (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht nichts. – Jetzt noch einmal, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Genau, letzter Versuch. Ich habe schon ein Kabel gelegt. Hört man mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Schreiben Sie es in den Chat, Frau Müller. Wir hören Sie nicht mehr. – Herr Blindzellner, ich ziehe Sie vor, neuer Komplex. Sobald Frau Müller wieder auftaucht, werden wir sie greifen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht darf ich in Ergänzung zu dem, was Herr Wörmann sagte, was dieses Überlebensthema betrifft, etwas sagen. Das Urothelkarzinom ist ein sehr aggressiver Tumor. Sie erinnern sich vielleicht, dass wir hier vor einiger Zeit Avelumab als Erhaltungstherapie diskutiert haben. Im Grunde genommen ist die Konstellation bei den Patienten, bei denen man hier den größten Vorteil nach neoadjuvanter Therapie sieht, nichts Anderes. Das sind Patienten, die trotz Chemotherapie Resttumor haben und dringend eine

zusätzliche Therapie brauchen. Der Grund ist einfach. Es ist im Grunde genommen so, wie wir es bei der Erhaltungstherapie im metastasierten Stadium machen, wenn die Patienten nach einer Chemotherapie wieder in Progress kommen. Sie haben durch die Chemotherapie die schlechtesten Tumorzellen ausselektiert, und die Patienten kommen häufig in einen so massiven Progress, dass die nicht mehr therapiefähig sind. Das fangen wir nicht mehr ein. Das ist hier eine andere Konstellation, als bei anderen Tumoren, die lange Verläufe haben. Deshalb glaube ich – und das spiegelt auch die Empfehlung der ESMO wider –, dass sich das DFS in einen Überlebensvorteil übersetzen wird, so ähnlich, wie wir das bei der Erhaltungstherapie sehen, zumindest für diese Subgruppe der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Jetzt habe ich Frau Müller wieder auf dem Bildschirm. Frau Müller, ganz flott.

Frau Dr. Müller: Ich hoffe, es klappt jetzt. – Ich habe eine Nachfrage zu der erwarteten finalen Analyse. Sie hatten auf die Frage von Herrn Wörmann circa 2027 für 166 Events geplant. Im Moment ist aber schon ungefähr die Hälfte verstorben. Meine erste Frage ist: Warum erwarten Sie das erst so spät? Das ist ein ziemlich langer (akustisch unverständlich) Ergebnisse hat.

Die zweite Frage ist: Das wurde vorab schon diskutiert, aber so ganz klar ist es mir in letzter Konsequenz immer noch nicht geworden. Das Data Monitoring Committee würde, auch wenn es ICH E9-konform vorgeht, wie Sie das interpretieren – davon gehe ich aus –, ab einer bestimmten Stelle des Unterschieds beim Gesamtüberleben die Studie entblinden und entsprechende Maßnahmen ergreifen. Herr Blindzellner hat schon danach gefragt, ob man ausschließen könnte, dass sich jetzt schon ein Nachteil gezeigt hat. Die Frage ist für mich nicht klar beantwortet. Ab welchem Unterschied kann man davon ausgehen, dass durch das Data Monitoring Committee entblindet worden wäre? Wie ist das präspezifiziert worden? Welchen Unterschied können wir aufgrund der Tatsache, dass nicht entblindet wurde, ausschließen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Friedrich, wer macht das?

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Das macht Herr Bluhmki.

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

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Frau Müller, vielen Dank für Ihre Frage. Letzten Endes geht es nicht primär um die Quantifizierung des Effektes, sowohl Vor- als auch Nachteil, sondern um die präspezifizierte Signifikanzschwelle, die statistische Unsicherheit, die der Punktschätzer mit sich bringt. Diese präspezifizierte Signifikanzschwelle oder die Breite des Konfidenzintervalls, die dahintersteckt, hat den Nulleffekt, keinen Effekt, noch nicht ausgeschlossen, sodass letzten Endes inhaltlich diese Signifikanzschwelle nicht erreicht wurde. Wo dieser Schätzer jetzt liegt, ist uns aus bekannten Verblindungsgründen nicht bekannt. Trotzdem – das hat Frau Friedrich auch gesagt –, wenn dort jetzt auch Richtung Punktschätzer etwas Gravierendes sichtbar gewesen wäre, kann man aus ethischen Gründen davon ausgehen, dass das crossfunktionale Team Richtung DMC und Committee, die dahinterstecken, möglicherweise anders entschieden hätten.

Um vielleicht noch einen abschließenden Satz zu sagen und den Kommentar im Chat noch einmal richtig anzubringen: Herr Blindzellner, Sie haben völlig recht. Dieses präspezifizierte Signifikanzniveau, wie es für Interimsanalysen für die frühzeitige Detektierung dieser Überlebenswirkungen sinnvoll und regelhaft ist, ist natürlich nicht 0,05, sondern deutlich kleiner, irgendetwas mit 0,002, wirklich sehr herausfordernd, das frühzeitig zu detektieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Blindzellner. Bitte.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe einen neuen Punkt und eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Dosierung von Nivolumab. In der Studie wurde die Gabe von Nivolumab auf ein Jahr, auf zwölf Monate begrenzt. In Abschnitt 4.2 der Fachinformation, in dem die Dosierung von Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet

wiedergegeben wird, findet sich diese Einschränkung meines Erachtens nicht. Es wird aus meiner Sicht in der Fachinformation empfohlen, Nivolumab bis zum Progress, also bis zum Rezidiv oder bis zur inakzeptablen Toxizität alle zwei bzw. vier Wochen, je nach Dosierung, weiterzugeben. Meine Frage ist: Sehen Sie das auch so? Weshalb ist das in der Fachinformation nicht eingeschränkt auf die einjährige Therapiedauer? Welche Daten liegen für den Nutzen einer Nivolumab-Therapie in darüberhinausgehenden Jahren der Therapie vor? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU?

Herr Endele (Bristol-Myers Squibb): Ich würde das übernehmen. – Herr Blindzellner, es steht in der Tat in der Fachinformation. Dort ist geschrieben: für maximal ein Jahr. Es steht zwar nicht in dem Indikationstext, aber weiter unten in dem Dosierungskapitel, meine ich. – Zu Ihrer zweiten Frage, wenn ich es richtig verstanden habe, zu den Daten, die darüber hinausgehen: Die haben wir nicht, weil es in der Studie maximal nur ein Jahr gegeben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, Nachfrage oder nehmen Sie das so zur Kenntnis?

Herr Blindzellner: Dann habe ich das offenbar falsch gelesen. Vielleicht können Sie den konkreten Abschnitt in den Chat kopieren? Das würde mir sehr helfen. Ich habe noch eine zweite Frage an den pU, aber ich würde mich zurückstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe im Moment außer Ihnen keinen mehr. Sie können sofort fragen, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Dann mache ich das sehr gern. Vielen Dank. – Es geht um die nachgereichten Daten zur Lebensqualität und Morbidität, zum EQ-5D und QLQ-C30. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung den Hinweis gegeben, dass zum Gesundheitsstatus, zum EQ-5D, für den zweiten Datenschnitt noch in relevantem Umfang neue Daten hinzukommen. Nachgereicht haben Sie mit der Stellungnahme aber nur die Daten zum ersten Datenschnitt, trotz der Kritik des IQWiG. Können Sie sagen, warum Sie sich für den ersten Datenschnitt entschieden haben und ob möglicherweise eine Nachreichung der Daten für den zweiten Datenschnitt bis Freitag dieser Woche möglich wäre? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU?

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben recht. Wir haben für den ersten Datenschnitt sowohl die Verträglichkeit als auch die Lebensqualität eingereicht. Daten für den zweiten Datenschnitt sind tatsächlich nicht vorhanden. Das heißt, wir können sie nicht (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht Sie nicht mehr, Herr Bluhmki.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es wieder.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Um noch einmal anzufangen: Ja, wir haben für den ersten Datenschnitt die Lebensqualität bzw. die Verträglichkeit eingereicht. Für den Datenschnitt Februar 2021 ist es uns nicht möglich, Daten zur Verträglichkeit und Lebensqualität einzureichen. Warum? Weil dort diese Daten nicht inkludiert sind. Der Grund ist, weil es primär die erste OS-Interimsanalyse war, und zweitens: Das IQWiG hat es richtigerweise in seiner Nutzenbewertung dargelegt. Der zeitliche Abstand zwischen den zwei Datenschnitten beträgt nur sechs Monate, dementsprechend waren nur noch wenige Patienten im August unter Behandlung. Aus diesem Grund, durch diesen kurzen zeitlichen Abstand, ist nicht zu erwarten, dass ein Hinzufügen an Daten, die die herausragenden Ergebnisse nebenbei in Frage stellen würden, nicht vorhanden ist. Deshalb reicht es aus

unserer Sicht aus. Wir teilen die Meinung des IQWiG, dass die Lebensqualitätsdaten aus dem Augustdatensatz letzten Endes ausreichend bewertbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, Nachfrage oder okay? – Okay. – Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Mir ist auf der Basis des Studienprotokolls nicht klargeworden, in welcher Form und in welchem Ausmaß die an der Studie teilnehmenden Patienten über die Vor- und Nachteile der adjuvanten cisplatinhaltigen Therapie aufgeklärt worden sind. Mir ist aufgefallen, dass im Dossier Daten zum Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ dargestellt werden. Hier ist selbstverständlich auch die die Endpunktkomponente „Tod jeglicher Ursache“ eingeflossen. Ich habe mir die Frage gestellt: Wie konnten Sie diesen Endpunkt auswerten, ohne dass die Daten zum Gesamtüberleben entblindet worden sind? Das ist eine Pirouette, die sich mir nicht erschließt. Vielleicht können Sie mir das als medizinischem Laien erklären, Herr Bluhmki oder Herr Endele.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Herr Professor Hecken, ich glaube, die beiden Kollegen werden auf die zwei verschiedenen Fragen, die Sie gestellt haben antworten, der eine auf die eine, der andere auf die andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist gerecht verteilt. Herr Endele, bitte.

Herr Endele (Bristol-Myers Squibb): Ich nehme die Frage bezüglich der Aufklärung auf, die sehr wichtig ist. Ich möchte an der Stelle noch einmal betonen, dass BMS seine Verpflichtung, klinische Studien nach den höchsten Standards durchzuführen, um verlässliche und qualitativ hochwertige Daten zu generieren, sehr ernst nimmt, und die per Einverständnis dokumentierte und der wissenschaftlichen Evidenz entsprechende, vollumfängliche und leitliniengerechte Aufklärung über alle Möglichkeiten der bestehenden Therapieoption war Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss. Insofern besteht unsererseits diesbezüglich kein Zweifel daran, dass alle Patienten der Studie vor Studieneinschluss durch die Prüfärzte eine solche Aufklärung erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Ich mache mit Ihrer zweiten Frage weiter, Herr Hecken. Ich möchte vorwegnehmen, dass wir auch hier als BMS die Verblindung der Daten sehr ernst nehmen. Jetzt zum eigentlichen methodischen Aspekt: Es ist so, dass weder aus dem DFS noch DMFS oder fatalen UE letzten Endes ein eindeutiger Rückschluss auf die konfirmatorische Analyse auf das Gesamtüberleben möglich ist. Der Grund, um ein Beispiel zu nennen, ist, dass das DFS einen anderen s-demand bedient. Was bedeutete das? DFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Rezidiv oder Tod, ohne vorheriges Rezidiv, und zwar – das ist wichtig – je nach dem, was zuerst eintritt. Insbesondere sind alle Todesfälle nach Rezidiv und deren Zeitpunkte, die aber für eine konfirmatorische Analyse des Gesamtüberlebens relevant sind, nicht in diesem Endpunkt enthalten. Um Ihre Frage final zu beantworten, warum es nicht möglich ist, daraus Rückschlüsse auf das OS zu ziehen: Es ist regelhaft so – das ist wichtig –, dass zwischen Datenaufbereitung und Datenanalyse eine Firewall besteht, sodass der Zugriff auf die Rohdaten, wie in diesen Situationen üblich, nur einem sehr kleinen Kreis an Personen zugänglich ist, und dass die Datenaufbereitung so durchgeführt werden kann, dass für die Datenanalyse nur diese Informationen inkludiert sind, die wirklich relevant sind und keinen Rückschluss auf die konfirmatorische Analyse des Gesamtüberlebens möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi und dann Herr Blindzellner. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte gern noch einmal auf das eingehen, was Herr Blindzellner zu den Pro-Daten gefragt hat. Sie hatten gesagt, dass zu den EORTC-Fragebögen die Daten zum ersten Datenschnitt auch zum EQ-5D vorgelegt worden sind. Bei dem EORTC haben Sie unsere Dossierbewertung richtig wiedergegeben, dass durch den kleinteiligen Abstand zwischen den beiden Datenschnitten und dem geringen Anteil an Patienten, die noch unter Beobachtung sind, nicht zu erwarten ist, dass noch viele Informationen hinzukommen.

Beim EQ-5D ist das anders. Der soll bis zum Tod beobachtet werden. Das stellen Sie in Ihrer Stellungnahme noch einmal heraus. Insofern kann ich das nicht nachvollziehen, weil trotzdem weitere Informationen eingehen können. Meine Frage ist: Die Daten zum EQ-5D sind aber weiter erhoben worden. Insofern wäre es trotzdem möglich, auch für den EQ-5D Daten zum zweiten Datenschnitt auszuwerten, oder nicht?

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

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Herr Vervölgyi, Sie haben in dem Sinne recht, dass der EQ-5D VAS bis zum Tod erhoben wird. Ich möchte noch einmal betonen, dass es zum zweiten Datenschnitt nicht möglich ist, die Lebensqualitätsdaten auszuwerten, weil sie schlicht nicht in den Daten vorhanden sind. Um die zeitliche Differenz zwischen den zwei Datenschnitten noch einmal hervorzuheben: Die Gründe, ich vorher erläutert habe, die für den EORTC gelten, gelten natürlich in gleichem Sinne für den EQ-5D VAS. Zusätzlich möchte ich noch sagen: Wenn man sich die Erhebungszeitpunkte im Protokoll anschaut, die insbesondere im survival follow-up approximativ nur noch alle drei Monate stattfinden, und das auf diese sechs Monate überträgt, würde man sehen, dass im schlimmsten Fall aus meiner Sicht nicht mehr so viele Informationen hinzukommen können. Es müsste sehr viel passieren, dass die positiven Effekte, die wir sowohl bei der Zeit der dauerhaften Verschlechterung als auch der Zeit der ersten Verschlechterung sehen, wirklich negiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bluhmki. – Herr Vervölgyi, Nachfrage oder?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja. Ich habe eine kurze Nachfrage. Ich kann nachvollziehen, dass, wenn man eine geringere Erhebungsfrequenz hat, nicht mehr so viele Informationen hinzukommen. Aber noch einmal eine grundsätzliche Frage zum Vorgehen bei den Datenschnitten, wenn Sie einen Datenschnitt machen, Datenschnitt für alle erhobenen Daten: Das heißt, man kann theoretisch für diesen Datenschnitt alle Endpunkte auswerten. Das haben wir in den vergangenen Verfahren, in verschiedenen anderen Verfahren immer so gehabt. Es gab Datenschnitte, die für einen spezifischen Endpunkt geplant waren, aber trotzdem ist es möglich, die vollständig vorzulegen. Dieses Argument verstehe ich nicht ganz.

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

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Wir können nur sagen, dass für diesen Datenschnitt vom Februar diese Endpunkte nicht erhoben wurden. Die Daten sind nicht verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an die medizinischen Fachgesellschaften. Sie schreiben in der DGHO-Stellungnahme, dass im Kontext der frühen Nutzenbewertung Kriterien für den Einsatz der adjuvanten Immuntherapie zu diskutieren sind. So schreiben Sie das. Wahrscheinlich bezieht sich das auf den Begriff „hohes Rezidivrisiko“, der in der Fachinformation von Nivolumab angegeben ist und in der Studie operationalisiert wurde als für die neoadjuvant cisplatinbasierte Vortherapierten ein Staging von ypT2 bis pT4a oder einen positiven Nodalstatus und ohne neoadjuvante Therapie mit pT3 bis pT4a oder positiven Nodalstatus. Meine Frage an die Fachgesellschaften ist: Wie bewerten Sie diese Operationalisierung in der Studie? Ist das aus Ihrer Sicht ebenfalls eine Gruppe mit hohem Rezidivrisiko? Sind Teile davon vielleicht keinem hohen Rezidivrisiko zuzuordnen, oder gibt es möglicherweise noch andere Patientengruppen, die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen? Können Sie diese Unterscheidung nach neoadjuvanter cisplatinbasierter Vortherapie in der Studie nachvollziehen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. – Wer möchte? Herr Grimm hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir haben hier zwei Gruppen. Die einen haben eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Aber die war insofern nicht ganz erfolgreich, als dass noch Resttumor da ist, entweder in den Lymphknoten oder in der Blase. Diese Patienten haben ein hohes Rezidivrisiko. Das ist unbenommen. Das sind die, von denen ich vorhin gesagt habe, die brauchen in jedem Fall etwas.

Dann haben wir die Patienten, die keine neoadjuvante Therapie hatten. Die haben entweder einen organüberschreitenden Tumor, also der Tumor ist bis ins umgebende Fettgewebe gewachsen, oder sie sind lymphknotenpositiv. Von den Lymphknotenpositiven bleiben 25 Prozent, die trotz adjuvanter Chemotherapie eine gewisse Zeit überleben. Ich kenne nach 25 Jahren Urologie persönlich wenige Patienten, die das überlebt haben, auch mit einer adjuvanten Chemotherapie. Die rezidivieren zu einem großen Teil. Früher waren das die, die wir primär chemotherapiert haben, weil die so ein hohes Rezidivrisiko haben.

Die andere Gruppe mit den organüberschreitenden Tumoren hat nicht so ein hohes Rezidivrisiko. Da bleiben vielleicht 60 Prozent rezidivfrei, wenn Sie den Zystektomieserien Glauben schenken wollen. Da ist es aber so, wir haben immer eine Übertherapie. Bei denen hätten wir 60 Prozent der Patienten, die diese zusätzliche Chemotherapie nicht brauchen. Neuere Studien deuten darauf hin, dass gerade diese Patientengruppe von der adjuvanten Chemotherapie profitiert.

Das ist ein wenig das Problem. Die einen haben ein hohes Rezidivrisiko. Da sind wir wahrscheinlich so oder so mit der Chemotherapie zu spät. Die anderen haben nicht so ein hohes Risiko, da haben wir mehr Übertherapie. Aber laut den neueren Studien scheinen die besonders zu profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau de Wit, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. de Wit (DGHO): Ich kann dem im Prinzip nur zustimmen. Ich denke, die Einteilung ist absolut nachvollziehbar. Das Einzige, das nicht ganz klar ist, wäre aus meiner Sicht die kleine Subgruppe nach neoadjuvanter Therapie mit ypT2N0, über die man sich vielleicht streiten kann. Aber alle haben dieses extrem hohe Rezidivrisiko. Von dieser kleinen Subgruppe sind viel zu wenige Patienten in der Studie, als dass man das extra bewerten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor de Wit. – Herr Wörmann, Ergänzung? – Okay. Herr Grimm, Sie haben gerade mimisch zum Ausdruck gebracht, dass diese kleine Subgruppe, die Frau de Wit angesprochen hat, vielleicht doch nicht so relevant ist. Oder habe ich das missverstanden?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir wissen, dass die Patienten, die keinen Resttumor haben, nach einer adjuvanten Chemotherapie eine ziemlich gute Prognose haben. Aber, wie gesagt, das Urothelkarzinom ist einfach aggressiv. Wenn die Patienten nach einer neoadjuvanten Therapie in Progress kommen, geht das häufig so rasch, dass sie zu einem gewissen Teil dann nicht mehr therapiefähig sind. Gerade bei der Immuntherapie ist es so, dass die mit einer gewissen Verzögerung wirkt. Wir stimulieren das Immunsystem. Es dauert eine gewisse Zeit, bis das wirkt. Das ist anders als eine Chemotherapie, die zytotoxisch ist. Diese Zeit haben wir mitunter nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Da können wir wieder an das anknüpfen, was wir in der vorangegangenen Anhörung diskutiert haben. Okay. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit für ein Schlusswort. Frau Friedrich, bitte.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Es ist nicht mehr so viel zusammenzufassen oder hinzuzufügen. Ich möchte nur noch einmal auf Folgendes eingehen: Wir haben in diesem Anwendungsgebiet, das einen enorm hohen unmet need hat, eine Studie, die CheckMate 274, Nivolumab gegenüber Placebo, vorliegen. Wir haben eine positive Studie mit dem primären

Endpunkt DFS, in erster Linie Vermeidung der Rezidive, in der wir nahezu eine Halbierung des Risikos über den Beobachtungszeitraum sehen. Wir sehen somit, dass durch Nivolumab und diese Zulassung hier hoffentlich eine relevante Versorgungslücke weiter geschlossen werden kann. Nivolumab stellt die einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption insbesondere für die Patienten dar, für die eine adjuvante Cisplatintherapie nicht geeignet ist. Aus unserer Sicht ist aufgrund dieser Datenlage hier ein beträchtlicher Zusatznutzen für Nivolumab im Anwendungsgebiet zu sehen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich. Herzlichen Dank an Sie und Ihre Kollegen und an die Klinker. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich würdigen und in unsere Bewertung einbeziehen. Ich bedanke mich und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr