

# Mündliche Anhörung

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

**hier: : Nivolumab (D-823 + D-822)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. September 2022  
von 10:00 Uhr bis 10:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Friedrich

Frau Lieb

Herr Ellis

Frau Laue

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Seagen Germany GmbH**:

Frau Rancea

Herr Prof. Dr. Ruof

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

Frau Dr. Handrock

Frau Schuh

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

Frau Bauer

Frau Seypt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Stahl

Angemeldeter Teilnehmender des **Arbeitskreises Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)**:

Herr Prof. Dr. Lordick

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

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer ersten Anhörung am heutigen Tag. Wir haben eine Doppelanhörung, zwei Verfahren, zum einen D-822, das ist Nivolumab plus Ipilimumab, und zum anderen D-823, Nivolumab plus platinbasierte Chemotherapie. Basis für beide Anhörungen sind die Dosierbewertungen des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb, von Novartis Pharma, von MSD Sharp & Dohme und von Seagen Germany, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Friedrich, Frau Lieb, Herr Ellis und Frau Laue, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Stahl, für den Arbeitskreis Infektionen in der Hämatologie und Onkologie Herr Professor Dr. Lordick, für Seagen Germany Frau Rancea und Herr Professor Ruof, für Novartis Frau Dr. Handrock und Frau Schuh, für MSD Frau Bauer und Frau Seypt sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach machen für die bekannte Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU?

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

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

**Frau Friedrich (BMS):** Ganz herzlichen Dank. – Nochmals vielen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte sagen zu dürfen. Wir freuen uns sehr, dass wir heute erneut zu unserer Substanz Nivolumab bei Ihnen sein dürfen. Nivolumab hat über die letzten Jahre viele Zulassungen in den verschiedensten Tumorentitäten und in Deutschland, wie wir meinen, inzwischen einen wirklich etablierten Platz in der Versorgung der onkologischen Patienten erhalten.

Heute sind wir gleich für drei weitere Verfahren bei Ihnen, über die ersten zwei davon sprechen wir in dieser Anhörung. Sie haben es gerade gesagt, Herr Professor Hecken. Hier geht es um die Zulassungserweiterungen von Nivolumab in der Erstlinie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, also der Speiseröhre. Es sind zwei Verfahren; denn einmal wurde Nivolumab sowohl in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie zugelassen und einmal in Kombination mit Ipilimumab.

Aus unserer Sicht ist die zentrale Fragestellung dieser Anhörung die Quantifizierung des Zusatznutzens für die beiden Kombinationstherapien. Bevor ich hierauf eingehe, möchte ich kurz das BMS-Team vorstellen, das heute mit mir Ihre Fragen beantworten will. Das ist zum einen Frau Lieb, die das Dossier und die Erstellung des Dossiers verantwortet hat, dann Frau Dr. Laue, die alle medizinischen Fragen beantworten wird, und Herr Ellis, der für alle methodischen und statistischen Fragestellungen zuständig ist. Mein Name ist Iris Friedrich, ich leite bei Bristol-Myers Squibb im Market Access die Abteilung Onkologie. Wir sitzen alle in einem Raum und hoffen, dass das auch von der Technik und der Tonqualität gut funktioniert, ansonsten sagen Sie bitte jederzeit Bescheid.

Wie bereits angesprochen, betrifft aus unserer Sicht die wichtigste Fragestellung heute die Quantifizierung des Zusatznutzens der beiden Nivolumab-basierten Kombinationstherapien. Einen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Chemotherapie, der zVT, sieht auch das IQWiG

für beide Kombinationen. Aus unserer Sicht und anders, als das IQWiG schlussfolgert, sind die beiden Zusatznutzen quantifizierbar. Das liegt an folgenden drei Hauptpunkten:

Erstens: Das Ösophaguskarzinom ist, wie Sie wissen, eine sehr aggressive Tumorerkrankung, die vor Einführung der immunonkologischen Therapien von einer sehr schlechten Prognose mit einem medianen Überleben von deutlich unter einem Jahr im palliativen Setting geprägt war. Wir freuen uns sehr, dass wir mit beiden Nivolumab-basierten Kombinationen einen erheblichen Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber der reinen Chemotherapie sehen. In der Zulassungsstudie CheckMate-648 wurde eine Reduktion der Mortalität um ungefähr 40 Prozent gegenüber der Chemotherapie gezeigt.

Zweitens: Diese erheblichen Vorteile beim Gesamtüberleben werden durch positive Ergebnisse bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und Lebensqualität komplementiert. Hierauf gehen wir später detaillierter ein.

Drittens: Für Nivolumab wie alle Kombinationspartner sehen wir keine neuen Sicherheitssignale und haben somit ein sehr bekanntes und erwartbares Nebenwirkungsprofil. Auf der Basis der Daten der dreiarmligen Studie CheckMate-648 konnten, wie eben gesagt, neben der erheblichen Reduktion des Sterberisikos für beide Kombinationstherapien bei den Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität positive Ergebnisse gezeigt werden, die die bereits angesprochenen Vorteile beim Gesamtüberleben aus unserer Sicht komplementieren.

Das IQWiG hat die Betrachtung dieser Auswertung nicht anerkannt und möchte die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sehen. Wir möchten darauf hinweisen, dass bei der Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung auch solche Verschlechterungen berücksichtigt werden, von denen sich die Patienten bereits im Beobachtungszeitraum wieder erholt haben. Aber wir erkennen die Kritik des IQWiG an, dass der EQ-5D- und der FACT-E-Gesamtscore nicht bis zum Tod erhoben wurden, was wiederum eine Limitation in Bezug auf die Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung darstellt.

Wir als BMS halten in der vorliegenden palliativen onkologischen Behandlungssituation die dauerhafte Verschlechterung dennoch für eine relevante Operationalisierung für die Bewertung. In den Stellungnahmen haben wir die geforderten Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht. Es ergaben sich für beide Wirkstoffkombinationen weder bei der Morbidität noch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für irgendwelche Nachteile gegenüber dem Kontrollarm. Vielmehr ist es so, dass die Ergebnisse der Subskalen genau wie bei der dauerhaften Verschlechterung auf einen Vorteil hindeuten. Somit kann man unserer Ansicht nach sagen, dass die Ergebnisse dieser Endpunktkategorien den Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab nicht infrage stellen, sondern vielmehr den erheblichen Zusatznutzen in der Mortalität weiter unterstützen. Eine Nichtquantifizierung des Zusatznutzens wäre aus unserer Sicht nur unter Annahme nachteiliger Effekte bei der Morbidität und Lebensqualität adäquat, wofür es hier keine Anhaltspunkte gibt.

Zusammengefasst ist in Anbetracht des erheblichen Vorteils beim Gesamtüberleben und den dargelegten Auswertungen aus unserer Sicht ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „erheblich“ für beide Kombinationstherapien zu quantifizieren. – Vielen Dank für die Möglichkeit, die einleitenden Worte sagen zu dürfen. Wir freuen uns jetzt sehr darauf, Ihre Fragen zu beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Friedrich, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker, danach habe ich noch eine Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer. In der gemeinsamen Stellungnahme weisen die Kliniker darauf hin, dass die Immuntherapie mit Nivolumab der neue Standard in der Behandlung des

lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus sei, entweder in Kombination mit Ipilimumab oder mit Chemotherapie. Das ist eine sehr starke Aussage. Zudem weisen sie auf die Möglichkeit des Therapiewechsels bei intolerablen Nebenwirkungen hin. Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet liegt mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ein weiterer zugelassener PD-1-Antikörper vor. Hier hätten wir eine Frage: Wie reiht sich Nivolumab zum einen in Kombination mit Ipilimumab und zum anderen in Kombination mit der klassischen Chemotherapie in der klinischen Versorgung bei der Therapieentscheidung ein? Kann man da von einem Ranking oder einer Gewichtung sprechen, oder wie müssen wir uns das vorstellen? – Ich sehe, Herr Professor Lordick hat sich gemeldet. Herr Lordick, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Lordick (AGIHO):** Vielen Dank für die Frage. – Tatsächlich sind die Optionen, die Sie genannt haben, aus unserer Sicht derzeit die empfehlenswertesten, allerdings mit der Einschränkung, die Sie eben nicht genannt haben, dass eine Expression des Biomarkers PD-L1 vorliegen muss. Das betonen wir sehr stark, übrigens anders als die Zulassungsbehörden und der Zulassungsstatus in den USA, die darauf nicht den Wert gelegt haben. Damit schränkt sich schon einmal die Population ein, die wir für die genannten Therapien als geeignet erachten, weil nur ein Teil der Patienten diese Expression hat.

Sie haben die unterschiedlichen Möglichkeiten genannt. Ich gehe kurz auf die Kombination Pembrolizumab und Chemotherapie versus Nivolumab und Chemotherapie ein. Hier können wir keine Gewichtung vornehmen. Beides sind mögliche Optionen. Die Biomarkerbestimmung basiert auf etwas anderen Prinzipien. Es ist eine etwas andere Art und Weise, wie PD-L1 gezählt wird. Das kann einmal überlappen, es kann aber auch divergieren, sodass die Art und Weise, wie der Biomarker positiv berichtet wird, ein Entscheidungskriterium darstellen kann, alles andere nicht. Da hat der Kliniker zwei Möglichkeiten, die wir nach aktueller Datenlage als gut wirksam und gegenüber dem bisherigen Standard überlegen empfinden.

Etwas mehr Schwierigkeiten bereitet die Interpretation der Kombination Nivolumab und Ipilimumab. Hier hatten wir in den unterschiedlichen Leitlinien-Kommissionen – Herr Professor Stahl weiß das sehr genau –, sowohl in den deutschen als auch in den europäischen Leitlinien sehr viele Diskussionen darüber, ob hier eine gewisse Strukturierung und Hierarchisierung gegenüber dieser weiteren chemotherapiefreien Option vorgenommen werden sollte. Wahrscheinlich ist das tatsächlich so; denn alle Anwesenden, die sich die Daten genau angesehen haben, haben gesehen, dass im Unterschied zur Chemotherapie die Nivolumab-Ipilimumab-Kombination in den frühen Behandlungszeiträumen bei einigen Patienten auch ungünstiger verlaufen kann als Chemotherapie, sodass wir hier eine vorsichtige, nach klinischen Kriterien ausgerichtete Patientenselektion für wichtig halten. Wir sind uns in allen Punkten – so formulieren wir das auch in den Leitlinien – einig, dass Patienten, die dringend ein schnelles Ansprechen brauchen, die eine hohe Tumorlast haben, die in der Gefahr wären, womöglich relativ rasch innerhalb der nächsten drei, vier, sechs Monate zu versterben, sicherer mit Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt werden sollten.

Aber wir sehen durchaus auch Patienten – das ist wahrscheinlich ein kleinerer Anteil bei den meisten von uns, eher 10 bis 15 Prozent –, die nicht diese hohe Tumorlast haben, die zum Beispiel nur an wenigen Stellen ein Tumorrezidiv haben, in einigen Lymphknoten oder eine Konstellation, die wir durchaus in der Lage sind, zu erkennen, bei denen es uns auch aus Patientensicht als eine sehr attraktive Option erscheint, zunächst einmal auf eine chemotherapeutische Behandlung zu verzichten und nur die Immuntherapie einzusetzen und möglicherweise für eine zweite oder dritte Linie, die sich daran anschließen könnte, die entsprechenden Chemotherapien noch zur Anwendung zu bringen.

Das ist so, wie wir es formuliert haben, wie es in vielen Gesprächsrunden, die über das letzte Jahr hinter uns liegen, von sehr vielen als sehr hilfreich empfunden wird. Ich muss für mich sagen, aber vielleicht kann Herr Stahl noch dazu kommentieren, dass wir das bei uns am Zentrum schon so durchführen und vereinzelt Patienten mit der einen und andere mit der anderen Option behandelt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. – Herr Professor Stahl, Sie waren unmittelbar angesprochen. Möchten Sie ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Stahl (DGHO):** Ja, ich kann das von der klinischen Seite nur komplett bestätigen. Wir haben damit neue Optionen, die unterschiedlich sind und von den Patienten und vom PD-L1-Status abhängen. Ich darf vielleicht noch eines ergänzen, weil Sie erwähnten, dass es doch eine starke Aussage sei, dass diese Therapien der neue Standard sind. Das liegt an der Ausgangsbasis. Wir haben beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine Situation, dass wir bei den bisherigen Therapien selbst bei den ganz neuen Studien – die neueren Studien sind immer etwas besser, weil man mehr Supportivtherapie macht – immer noch bei neun bis zehn Monaten median mit Platin 5-FU-Kombination liegen. Das ist extrem schlecht, viel schlechter als bei vielen anderen Tumoren. Insofern ist es wichtig, dass man neue Möglichkeiten hat, und man sieht in den beiden Studien, dass dadurch die medianen Überlebenszeiten signifikant verbesserbar sind. Die Ausgangsbasis ist extrem schlecht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Stahl. – Herr Professor Wörmann, noch Ergänzungen oder Anmerkungen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, fast keine Anmerkungen, die Kollegen haben das so perfekt gemacht, wie erwartet und wie üblich. Ich habe zwei Ergänzungen von außen: Das eine ist: In der ESMO-Skala über den klinischen Benefit sind beide Kombinationen mit einer Vier bewertet worden. Das ist die zweithöchste Bewertung in der Skala. Das entspricht dem, was eben argumentativ gesagt wurde. Der zweite Punkt ist das, was Herr Lordick ansprach. Die Diskussion kommt Ihnen wahrscheinlich vom Nichtkleinzeller bekannt vor. Da haben wir genau die Diskussion geführt, ob es eine Gruppe von Patienten gibt, die nur immuntherapeutisch behandelt werden sollte, oder welche mit Chemotherapie behandelt werden sollte. Wir hatten darauf hingewiesen, dass wir größten Wert darauf legen, dass auch bei denen mit der hohen Expression die Chemotherapie eine Option ist, nämlich vor allem bei denen mit der hohen Tumorlast und dem aggressiven Verlauf, und der Kliniker sagt, da habe ich keine Zeit, allein auf eine Immuntherapie zu warten, da brauche ich die Kombination. Das haben wir in der Stellungnahme kommentiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, Frau Teupen. Danach sind Sie an der Reihe. Jedem ist aufgefallen, dass wir eine doch signifikant erhöhte Sterblichkeit der Patientinnen und Patienten im Nivolumab-Ipilimumab-Arm gegenüber dem Chemotherapiearm in den ersten vier Monaten gesehen haben. Jetzt die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie sich die erhöhte Sterblichkeit der Patientinnen und Patienten im Nivolumab/Ipilimumab-Arm gegenüber dem Chemotherapie-Arm in den ersten vier Monaten erklären, bzw. korrelieren diese frühen Todesereignisse möglicherweise mit bestimmten Patientencharakteristika, die wir so den Unterlagen nicht entnehmen konnten; denn das ist auffällig? Wer könnte dazu vom pharmazeutischen Unternehmer etwas sagen? – Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (BMS):** Es ist so, wie es die Vorredner gesagt haben. Es ist ein sehr wichtiger Gesichtspunkt bei der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, dass es, obwohl wir insgesamt eine erhebliche Reduktion der Mortalität sehen, in den ersten vier Monaten im Vergleich zur Chemotherapie ein höheres Risiko für Todesfälle gab. Man sieht das sehr deutlich in den sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven. Wir haben untersucht, für welche Patientengruppen hier ein erhöhtes Risiko besteht und Post-hoc-Analysen durchgeführt. Diese sind im EPAR dargestellt, und basierend auf den Ergebnissen wurde dieser Warnhinweis

in die Fachinformation aufgenommen, dass Ärzte den verzögerten Wirkeintritt von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berücksichtigen müssen, bevor sie die Therapie bei Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren oder einem aggressiven Krankheitsverlauf beginnen. Das heißt, die Patienten, für die ein höheres Risiko besteht, sollen nicht mit dieser Therapie behandelt werden.

Zusammenfassend haben wir, wie gesagt, trotz des höheren Risikos am Anfang insgesamt unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab eine erhebliche Reduktion der Mortalität gegenüber der Chemotherapie gesehen, fast 40 Prozent Reduktion des Mortalitätsrisikos. In der Praxis sollen die Patienten, für die ein höheres Risiko besteht, gemäß der Fachinformation nicht behandelt werden. Das heißt, wenn überhaupt, unterschätzen die Studienergebnisse hier den Effekt, den man hoffentlich in der Versorgung sehen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, habe ich richtig gesehen, dass Sie die Hand gehoben haben? Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja. Als Ergänzung: Wir sehen das Phänomen jetzt seit über vier Jahren und haben es hier auch schon einmal diskutiert. Wir haben mit Ihnen auch diskutiert, aber nicht direkt hier, sondern als wir über die Vergleichstherapie diskutiert haben, ob eine reine Immuntherapie bei all diesen Patienten mit sehr aggressiven Verläufen eine adäquate Therapie ist. Wir haben es ebenfalls in unserer Stellungnahme abgebildet. Da haben wir aus einem, glaube ich, Atezolizumab-Verfahren zum Nichtkleinzeller diese Kurven gezeigt, und die laufen exakt so, wie sie jetzt hier bei Ipilimumab beim Ösophagus-Karzinom diskutiert werden. Es ist auch fast identisch, dass sich die Kurven nach vier bis sechs Monaten schneiden. Deshalb ist es, glaube ich, gut, dass es hier diskutiert wird, aber es ist kein neues Phänomen. Ich bin etwas erstaunt, dass es gerade in dem Bericht thematisiert wurde, aber neu ist es nicht. Wir gehen im Moment in den verschiedenen Gruppen davon aus, dass es die Patienten mit den aggressiven Verläufen und sehr fortgeschrittenen Krankheiten sind, die initial von einer Chemotherapie profitieren, um die Patienten nicht frühzeitig zu verlieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war im Prinzip der Lordick-Effekt. Herr Professor Lordick, Sie hatten eingangs darauf hingewiesen. – Jetzt habe ich eine Nachfrage dazu von Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, danach Frau Teupen, Patientenvertretung, Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich wollte zu dem Punkt, der eben diskutiert wurde, nachfragen. Es ist nicht neu, neu ist nur der Vorschlag einer separaten Berücksichtigung. Herr Professor Lordick, Sie haben etwas in einem Nebensatz gesagt, ich weiß nicht, ob ich das richtig verstanden habe. Ich habe es so verstanden, dass Sie nur bei 10 bis 15 Prozent keine hohe Tumorlast sehen. Das hat mich etwas überrascht, vielleicht habe ich es auch falsch verstanden. Da wollte ich nachfragen, weil die Betroffenen, die in der frühen Phase, in den ersten sechs Monaten nicht profitieren, für die die Wirkung der Immuntherapie zu spät kommt, weil sie in ihrer Erkrankung schon so weit fortgeschritten sind, insgesamt, wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurven anschaut, relativ wenige Patienten sind, wobei die, für die der Zeitpunkt des Ansprechens noch ausreicht, so würde ich das interpretieren, viel mehr Patienten sind, die einen wesentlich höheren Benefit bezüglich der Überlebenszeit haben. Ist das wirklich so, dass es in der Praxis nur 10 bis 15 Prozent sind, bei denen Sie ohne Bedenken aufgrund des hier beobachteten Effektes, des umgedrehten Effektes in den ersten sechs Monaten, eine reine Immuntherapie einsetzen würden? – Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist, das hat Professor Hecken schon gefragt, jetzt wurde aber nur auf das OS eingegangen: Was spricht ansonsten als Kriterium bei Ihnen dafür oder dagegen, eine reine Immuntherapie im Vergleich zur Kombination Immuntherapie und Chemotherapie einzusetzen? Ich denke dabei an Nebenwirkungen, vielleicht andere Patientencharakteristika.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Lordick, Sie waren unmittelbar adressiert.

**Herr Prof. Dr. Lordick (AGIHO):** Vielen Dank, Frau Müller. – Nageln Sie mich bitte nicht auf 10 bis 15 Prozent fest, auch wenn ich das gesagt habe, aber es ist eine Schätzung, die sich aus eigenen Eindrücken und aus Gesprächen mit anderen Kollegen ergibt. Es könnten auch 20 Prozent sein, vielleicht jeder Fünfte, den wir sehen. Wir sind uns darüber einig, und Sie finden es auch ein Stück weit in den ESMO-Leitlinien, in denen wir eine 1A-Empfehlung für die Kombination Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibition abgegeben haben, und eine 1B-Empfehlung für die alleinige Immuntherapie, dass wir das Signal aus der frühen Übersterblichkeit ernst nehmen. Wir sollten uns als Kliniker so sicher wie möglich sein, dass keine so ungünstigen Kriterien und Risikokonstellationen vorliegen, dass wir das Überleben der Patienten gefährden, indem wir eine Untertherapie durchführen.

Wenn wir hier eine kritische Analyse vornehmen, für die es keine ganz harten Kriterien gibt, da fließt vieles mit ein: Es fließt der Gesamtzustand des Patienten ein, die Anzahl der betroffenen Organe, die Anzahl der Metastasen, es geht wahrscheinlich auch hinein, wie weit das Rückfallintervall ist, zum Beispiel wenn zunächst eine Operation stattgefunden hat, wie schnell es ging, dass Metastasen auftreten. Das ist ein sehr komplexes Gesamtbild, das mathematisch sehr schwer zu ermitteln ist. Aber wir nehmen das sehr ernst. Wenn wir uns als Kliniker sehr sicher sind, dass wir den Patienten nicht gefährden, ist es eine Option, und dann ist die Zahl der Patienten zumindest deutlich niedriger als diejenige, die wir für eine Chemotherapie als geeignet erachten. Daraus resultiert dieser geringere Empfehlungsgrad, der sich in den ESMO-Leitlinien, aber auch in den gerade veröffentlichten anderen Leitlinien abspielt.

Trotzdem würde ich davon ausgehen – und so sehen wir das –, dass eine alleinige Immuntherapie für die geeigneten Patienten sehr interessant sein kann. Sie erspart die Nebenwirkungen der Kombinationschemotherapie. Wir sprechen hier immerhin von der Kombination eines Platinanalogons mit einem Fluoropyrimidin mit den dafür typischen Nebenwirkungen, die ich jetzt, glaube ich, nicht aufzählen muss, aber es ist eine intensive Chemotherapie, die hier angewendet werden muss. Es gibt Patienten, die schon Erfahrung mit Chemotherapie hatten, zum Beispiel während einer zuvor durchgeführten Chemotherapie und Operation oder definitiven Radiochemotherapie. Sie haben ein großes Interesse daran, nicht schon wieder mit Chemotherapie in dieser Konstellation behandelt zu werden, sodass durchaus auch subjektive Faktoren, Patientenpräferenzen hineinspielen können. Ich sage einmal, sehr schwere Kontraindikationen gegen Nivolumab/Ipilimumab in Abgrenzung zu Chemotherapie und Nivolumab fallen einem nicht ein; denn wenn eine unkontrollierte Autoimmunerkrankung oder so etwas vorliegt, kann man weder das eine noch das andere nehmen, sodass Patienten, die für Nivolumab geeignet sind, im Regelfall auch für Nivolumab und Ipilimumab geeignet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lordick. – Ergänzungen, Herr Stahl oder Herr Wörmann? – Nein. Okay. Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, ich habe mitgenommen, dass er nicht genau bezifferbar, aber maximal ein Fünftel ist. Die Frage (akustisch unverständlich) in Richtung Benefit, der sich bei der Safety in der Studie nicht gezeigt hat, kann man so sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Frau Nink, Frau Groß und Frau Pitura. Frau Teupen, PatV, Sie beginnen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben einen etwas anderen Themenkomplex, und zwar haben wir Fragen zur Morbidität bzw. Lebensqualität. Das IQWiG schreibt, dass die Daten nicht verwertbar sind. Es übt Kritik daran, dass im späteren Follow-up der FACT-G7 als verkürztes Instrument eingesetzt wurde, auch der ECS, der Lebensqualität nicht abbilden kann. Dafür hätten wir gern die Rationale gewusst. Sie haben auch Daten, bei denen es um

die Frage der unterschiedlichen Beobachtungszeiten, dauerhafte Verschlechterung geht. Vielleicht können Sie noch etwas zu den nachgereichten Daten für diese Endpunkte Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer macht das für den pU? – Herr Ellis, bitte.

**Herr Ellis (BMS):** Sie haben die Instrumente angesprochen, wie lange wir die erfasst haben. Wir haben einen Teil der Instrumente bis circa 3,5 Monate nach Therapieende erfasst. Das sind der EQ-5D und der FACT-E in seiner langen Version. Wir haben darüber hinaus analog zum Gesamtüberleben auch in der Phase danach, quasi bis zum Tod des Patienten den FACT-E-7 erfasst und die Ösophaguskarzinomspezifische Skala. Der FACT-E-7 zeigt eine belastbare Korrelation zu der Langversion des FACT-G. Wir denken deshalb, dass er geeignet ist, um die wesentlichen Aspekte der Lebensqualität bei Krebspatienten zu erfassen. Er ist nicht so detailliert wie der FACT-G, aber wir denken, er tut es auch, und die Ösophaguskarzinomspezifische Skala adressiert die Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in dieser Indikation besonders wichtig sind wie die Beeinträchtigung beim Schlucken, Sprechen, Atmung, Husten, Beschwerden bei der Nahrungsaufnahme, Magenbeschwerden etc. Wir denken, dass diese beiden Instrumente zusammen gut geeignet sind, in dieser Indikation Verschlechterungen in der Lebensqualität zu erfassen. – Ihre weitere Frage war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zu den nachgereichten Unterlagen.

**Herr Ellis (BMS):** Genau. Wir haben die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht. Die Ergebnisse sind weitgehend konsistent mit denen der dauerhaften Verschlechterung. Wir erachten im Übrigen beide Auswertungen für sinnvoll. Wir haben die dauerhafte Verschlechterung dargestellt, weil wir denken, dass sie hier inhaltlich relevant ist. Wir sehen beim FACT-E weiterhin Vorteile in den Subskalen auch mit der ersten Verschlechterung. Aber das Entscheidende für uns ist, dass wir ausschließlich positive Effekte sehen und vor allem, dass wir keine Nachteile sehen; denn das heißt, es gibt bei diesen Endpunkten nichts, was in der Gesamtschau gegen den erheblichen Zusatznutzen bei der Mortalität in die Waagschale zu werfen wäre. Es steht aus unserer Sicht einer Quantifizierung des Zusatznutzens damit nichts im Wege, es spricht nichts gegen den erheblichen Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis? – Ist die Frage beantwortet, Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Ellis. Wieso haben Sie im Laufe der Studie im Follow-up die Instrumente gewechselt, was sehr ungewöhnlich ist? Sie sagen, beide Instrumente bilden die Lebensqualität ab, aber wieso haben Sie die gewechselt? Das habe ich nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ellis.

**Herr Ellis (BMS):** Das Entscheidende für uns ist, dass wir sehr aussagekräftige Ergebnisse bekommen. Man muss sehen, dass es für die Patienten eine Belastung sein kann, in einer Phase Fragebögen auszufüllen, in der die Therapie abgebrochen ist und die Patienten für die Visiten nicht mehr in die Klinik kommen müssten. Ich denke, in der Praxis, wenn wir die Langversion weiter erfassen würden, wäre niemandem damit gedient, wenn die Rücklaufquoten in den Keller rauschen. Ich würde sagen, mir ist bewusst, dass es in methodischer Hinsicht das absolute Idealbild ist, alles bis zum Tod zu erheben, aber wir haben sehr bewusst die Entscheidung getroffen, dass wir in der Nachbeobachtung auf die wichtigsten Fragebögen, nämlich den FACT-G7 und die Ösophaguskarzinomspezifische Subskala fokussieren. Wir denken, damit ist die Lebensqualität sehr gut bewertbar. Ich finde, die Langversionen der Fragebögen dürfen da nicht zum Selbstzweck werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. – Ergänzungen, Herr Professor Stahl?

**Herr Prof. Dr. Stahl (DGHO):** Vielleicht ein Hinweis aus der Praxis: Wir haben die Daten aus der größten Studie, die es je beim Plattenepithelkarzinom gab, die Herr Möhler initiiert hat, die wir in Deutschland geleitet haben, die POWER-Studie. Da sieht man, dass die Patienten nach einer Progression im Median nur noch vier Monate leben. Das ist ganz anders als bei anderen Tumorerkrankungen. Das heißt, dass die Tumorerkrankung wirklich sehr rasch alles Weitere bestimmt, auch was die Symptome angeht. Ich finde, ehrlich gesagt, eine dreimonatige Analyse erstaunlich lange. Mehr würde ich in einer Studie auch nicht erwarten, weil viele der Patienten bis dahin schon verstorben sind. Das heißt, man bekommt immer weniger Daten. Drei Monate sind für eine komplette Analyse meiner Meinung nach ausreichend. Ob man danach noch etwas Abgespecktes macht – – Das hätte ich in der Studie, ehrlich gesagt, nicht unbedingt gemacht. Aber die Tumorerkrankung ist entscheidend für die Lebensqualität, vielleicht noch die Zweitlinientherapie, mit der wir sicher nicht wesentlich mehr als 50 Prozent der Patienten erhalten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Stahl. – Ist die Frage beantwortet, Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Nink vom IQWiG, Frau Groß vom GKV-SV und Frau Pitura von der KBV. Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Bevor ich etwas zu den patientenberichteten Endpunkten sage, wollte ich kurz noch einmal auf die Kreuzung der Kaplan-Meier-Kurven zurückkommen, weil Herr Wörmann sein Erstaunen zum Ausdruck gebracht hat, dass wir es hier thematisieren. Ich glaube, wir sind uns alle einig, es gibt, was diese Kreuzung-Kurven betrifft, schon Probleme. Das haben wir schon an anderer Stelle thematisiert, dass es hier diese Kreuzung-Kurven gibt und dass man sich die Frage stellt, welche Patientinnen und Patienten betroffen sind und ob wir eine Patientengruppe abgrenzen können. Letztlich hat das auch die EMA thematisiert. Deshalb war das für uns ein wichtiger Punkt, den wir in der Bewertung thematisiert und beschrieben haben. Das ist in dem Sinne keine neue Methode, sondern wir haben letztlich beschrieben, was wir in der Analyse gesehen haben, was auch die Zulassungsbehörde gesehen hat und was – sage ich einmal – im Dossier nicht so herausgestellt wurde, aber sicherlich ein wichtiger Aspekt ist.

Zu den patientenberichteten Endpunkten: Das ist in der Vergangenheit, wenn ich das richtig sehe, schon in verschiedenen Verfahren thematisiert worden. Ich sage trotzdem kurz noch etwas zu diesen Punkten: Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben und begründet, warum in dem Fall der unterschiedlichen Beobachtungszeiten die Betrachtung einer – wie es im Dossier genannt wird – dauerhaften Verschlechterung nicht sachgerecht ist. Wir haben auch beschrieben, dass wir die Daten zur erstmaligen Verschlechterung in dieser Situation benötigen. Die haben Sie jetzt mit der Stellungnahme nachgereicht. Es ist nicht der Punkt, dass uns eine dauerhafte Verschlechterung nicht interessieren würde, sondern es ist einfach ein methodisches Problem, weil es dann potenziell so ist, dass eine dauerhafte Verschlechterung im länger beobachteten Arm schwerer zu erreichen ist. Vor diesem Hintergrund benötigen wir diese Auswertung zur erstmaligen Verschlechterung. Für die Analysen der stetigen Daten haben Sie keine neuen Analysen nachgereicht.

Das Ganze liegt zum einen daran, dass nicht die gesamte Beobachtungszeit erhoben wird. Uns interessiert schon, wie es den Patienten geht, bis sie versterben, sodass wir hier nicht von einer dauerhaften Verschlechterung sprechen würden. Wir haben außerdem die Situation, dass wir diese unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen haben. Die genauen Beobachtungszeiten kennen wir nicht, die sind auch nicht mit der Stellungnahme nachgereicht worden. Wie genau die endpunktspezifischen Beobachtungszeiten waren,

konnten wir nur abschätzen, aber wir konnten erkennen, dass es da Unterschiede gibt. Dann ist es methodisch schwierig, die dauerhaften oder mehrfach bestätigten Verschlechterungen zu interpretieren.

Was das Lebensqualitätsinstrument betrifft, ist der FACT-E das umfassende Lebensqualitätsinstrument, das zumindest bis drei Monate nach Ende der Behandlung erhoben wurde. Der FACT-G7 wie die Ösophaguskarzinomspezifische Subskala allein sind aus unserer Sicht nicht geeignet, gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. – Das wollte ich noch zu den patientenberichteten Endpunkten sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das Thema der Dauer der Nachbeobachtung über die lebenslange Beobachtung, haben wir nachher noch einmal bei Abemaciclib. Da haben Sie es, glaube ich, auch thematisiert. Wir haben in diesem Kreis schon früher öfter diskutiert, ob die Zeit bis zur ersten Therapie oder zur weiteren Therapie ein adäquater Punkt ist. Das Argument kam damals von verschiedenen Seiten, dass es deshalb für Patienten schwierig ist, eine neue Therapie zu bekommen, eine Chemotherapie, weil sie mit mehr Nebenwirkungen belastet war. Insofern finde ich die Art von Kompromiss, die jetzt praktiziert wird, nämlich bis zu drei oder vier Monate nachzubeobachten, eine gute Lösung, dass wirklich erfasst wird, was an potenzieller Verschlechterung in der Lebensqualität durch eine neue Therapie verursacht wird. Den Punkt „lebenslange Beobachtung“ verstehe ich aus methodischer Sicht, für Kliniker ist das ziemlich fern der Realität. Gerade beim Ösophaguskarzinom sind das schwerstkranke, auch sterbende Patienten. Die leben nicht für eine Studie, sie haben andere Prioritäten. Insofern ist es interessant, das zu haben, aber das zu verlangen, ist weit von dem entfernt, was wir bei diesen Patienten sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Groß, bitte.

**Frau Groß:** Ich möchte an die Diskussion zu den Nebenwirkungen anschließen und an das anknüpfen, was Frau Müller zuletzt gesagt hat, dass man an den Daten nicht unbedingt eindeutig erkennen kann, dass die Therapie mit der Kombination Nivolumab/Ipilimumab die besser verträgliche wäre. Die EMA schreibt im EPAR, dass es eine höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gibt als unter der Chemotherapie. Ich wollte nachfragen: Ist es tatsächlich eindeutig so, dass die Kombination der beiden Immuntherapien besser verträglich ist, oder ist es lediglich ein anderes Nebenwirkungsprofil? Wie gesagt, an den Daten sieht man nicht unbedingt, dass es viel besser verträglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. – Herr Professor Lordick, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lordick (AGIHO):** Zunächst – ich weiß nicht, ob der pharmazeutische Unternehmer auch noch etwas dazu sagen will – der Eindruck des Klinikers: Sie haben, wenn Sie eine Chemotherapie geben, bei praktisch jedem Patienten subjektiv wahrnehmbare Nebenwirkungen. Das beginnt bei Übelkeit und Erbrechen oder Neuropathie oder Beeinträchtigung der Schleimhäute, da ist sehr vieles zu nennen, während hingegen akut die Infusionen mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren perfekt vertragen werden. Die Patienten spüren an den Tagen und in den Wochen der Infusion nicht, dass sie ein Medikament bekommen. Trotzdem: Sie haben den Punkt völlig korrekt angesprochen, es kommen auch mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Nebenwirkungen ins Spiel. Sie sind im Wesentlichen immunvermittelt. Sie können sich teilweise ausschließlich im Labor abspielen, zum Beispiel erhöhte Leberwerte, von denen der Patient nichts spürt. Das können durchaus Grad-3-Nebenwirkungen sein, die dazu zwingen, die Therapie zu unter- oder sogar abzubrechen. Es gibt auch Nebenwirkungen, die subjektiv gravierend sind, wie zum Beispiel schwere Durchfälle oder Luftnot, wenn die Lunge betroffen ist. Aber zunächst einmal muss man sagen, ist die subjektive Verträglichkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren sehr gut, während Chemotherapie immer gespürt wird.

So etwas – das geht noch einmal zurück auf die Diskussion, die wir vorhin hatten, als von Frau Müller die Frage gestellt wurde, ob es Differenzierungen zwischen dem einen und dem anderen gibt, auf Chemotherapie zu verzichten – kann zunächst für den Patienten von Vorteil sein, um dieses subjektive Erleben von leichteren und mittelschweren Nebenwirkungen zu reduzieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lordick. – pU, Ergänzungen?

**Frau Laue (BMS):** Ich würde sagen, Herr Lordick hat aus Klinikersicht gut beleuchtet, was bei den Patienten gesehen wird. Zur Studie selbst: Das Verträglichkeitsprofil, das wir unter Nivolumab und Ipilimumab gesehen haben, ist bekannt. Wir haben keine neuen Sicherheitssignale gesehen. Wir haben insgesamt unter Nivolumab und Ipilimumab weniger Nebenwirkungen gesehen, jedoch haben Sie recht, bei den SUE sind vermehrt Nebenwirkungen aufgetreten, was aber, wie Professor Lordick betont hat, überwiegend die immunvermittelten Nebenwirkungen waren. Zu beachten ist hier, dass dies aber nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen oder behandlungsbezogenen Todesfällen geführt hat, sodass wir insgesamt durch die Datenerstellung davon ausgehen, dass die Behandlung dieser Nebenwirkungen in der Studie funktioniert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Laue. – Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Groß:** Die Frage ist damit beantwortet. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich Frau Pitura. Bitte schön.

**Frau Pitura:** Vielen Dank. – Meine Frage bezieht sich auf die Erhebung der Morbidität und Lebensqualität und richtet sich an die DGHO. Professor Wörmann, Sie haben sich gerade dazu geäußert, ich wollte noch einmal genauer nachfragen. Sie kommentieren in Ihrer Stellungnahme die vom IQWiG geforderte lebenslange Nachbeobachtung der Patienten bei der Lebensqualität und bezeichnen die als nicht zielführend, weil das Verzerrungspotenzial sowohl therapieabhängig in fortgeschrittener Therapielinie als auch aufgrund von tumor- oder therapieunabhängigen Einflussfaktoren steigt. Sie stellen auf ein höheres Lebensalter, die Ernährung und die Versorgung der Patienten ab. Könnten Sie das noch einmal erläutern? Sie schreiben, die erhobenen Daten seien deshalb kaum interpretierbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Pitura. – Herr Wörmann, jetzt doppelt. Sie hatten sich eben gemeldet, das habe ich übersehen. Diese Anmerkungen können Sie noch machen und dann die Frage von Frau Pitura beantworten. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank. – Die erste Anmerkung war zu dem, was Frau Groß eben gefragt hat. Wir sind vielleicht mit der Kombination Nivolumab/Ipilimumab speziell in der internistischen Onkologie etwas entspannter, weil es die dritte große Zulassung ist. Das war zuerst beim Melanom und dann beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Ich darf daran erinnern, dass Sie in diesem Kreis damals, glaube ich, über einen geringeren Zusatznutzen diskutiert haben, weil bei Nivolumab/Ipilimumab die Nebenwirkungsrate am Anfang so hoch zu sein schien. Jetzt gibt es eine deutliche Gelassenheit, was den Umgang mit diesen Kombinationen angeht. Das heißt, wir wissen besser, welche Nebenwirkungen, welche Autoimmunphänomene zu erwarten sind und monitoren das engmaschig. Beispielsweise haben wir Hypothyreose intensiv diskutiert. Es ist absolut Standard, dass jeder Patient bei jeder Kontrolle eine TSH-Wert-Kontrolle bekommt, sodass das Krankheitsbild nicht auftritt, weil wir es labormäßig eher erfassen. – Das als Ergänzung dazu, warum wir etwas entspannter sind.

Frau Pitura, Ihre Frage war das, was ich eben versuchte, zu sagen. Ja, wir finden es richtig, dass ein Patient auch über den Progress hinaus mit Lebensqualitätsdaten erfasst wird. Wir haben hier schon diskutiert, dass sich damit zum Beispiel auch eine mögliche Einschränkung der Lebensqualität durch eine aggressive Zweitlinienchemotherapie in den Daten abbildet, was

durchaus ein Gewinn für eine Ersttherapie sein kann, zum Beispiel eine Immuntherapie, die länger durchgeführt werden kann.

Was wir kritisiert haben, war das, was ich eben vielleicht etwas plakativ formuliert habe. Diese Patienten sind schwerstkrank und leben nicht, weil sie Teil einer Studie sind, sondern sie leben, weil sie schwerstkrank sind und irgendwie eine Hilfe erwarten, und sie sterben nach relativ kurzer Zeit. Herr Stahl hat sehr deutlich gesagt, dass die Lebenszeit dieser Patienten sehr begrenzt ist. Dann können wir keine Forderung aufstellen, dass eine bestimmte Art von Rücklaufbögen, zum Beispiel 70 Prozent von Bögen, noch bis einen Monat vor dem Tod erfasst werden kann. Das ist sicher etwas plakativ, aber deshalb glaube ich, ist es richtig, festzulegen, dass wir über den Progress hinaus Lebensqualität erfassen. Aber wir können nicht in Studien und methodischen Ansätzen verlangen, dass wirklich bis kurz vor dem Tod noch Lebensqualität von den Patienten ausgefüllt wird. Das ist nicht deren Priorität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Pitura, eine klare Antwort oder Nachfrage?

**Frau Pitura:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Wortmeldungen, bitte. – Keine. – Ich sehe keine mehr. Herr Ellis hat noch eine Anmerkung.

**Herr Ellis (BMS):** Vielen Dank. – Ich wollte kurz auf das eingehen, was Frau Nink etwas früher gesagt hat, und darauf hinweisen, dass diese Diskussion nicht für die Situation entscheidend ist, in der wir sind. Wir haben die erstmalige Verschlechterung nachgereicht und sehen weitgehend konsistente Effekte. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass man in Bezug auf die Beobachtungsdauer, wenn man das gesamte Bild betrachtet, das in Relation zum Gesamtüberleben sehen muss, wie es Herr Wörmann gesagt hat. Wir haben den EQ-5D und die Langversion des FACT-E bis circa 3,5 Monate nach Therapieende erfasst. Wir können – und das haben wir eingeräumt – in der Tat nicht ausschließen, dass, wenn ein Patient bis dahin verschlechtert war, er sich nach Ende unserer Beobachtungsdauer noch einmal erholt hat.

Aber wenn man die Beobachtungsdauer der Fragebögen relativ zum Gesamtüberleben betrachtet, sieht man, dass gerade im Chemotherapiearm die Patienten bis relativ kurz vor dem Tod beobachtet wurden. Wir haben im Chemotherapiearm eine geschätzte mediane Beobachtungsdauer von 7,2 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 9,1 Monaten. Das heißt, das ist eine Differenz von knapp zwei Monaten. Ich würde nicht davon ausgehen, dass sich in diesem Zeitraum noch in nennenswertem Maß Patienten erholt haben. Wenn überhaupt, dann wäre das eher unter Nivolumab als unter der Chemotherapie der Fall, weil unter Nivolumab der Zeitraum bis zum Tod noch länger war. Ich finde nicht, dass man pauschal sagen kann, dass die Analyse den einen oder anderen Arm irgendwie bevorteilt. Aber noch einmal: Ich glaube, das ist hier eigentlich nicht die entscheidende Diskussion, weil die Analysen zur erstmaligen und zur dauerhaften Verschlechterung konsistent sind. Wir haben ausschließlich positive Effekte. Wir sehen keinerlei Nachteile. Das heißt, in der Gesamtschau sehen wir für beide Nivolumab-Kombinationen auf der Basis des erheblichen Vorteils im Gesamtüberleben mit einer Reduktion der Mortalität um 40 Prozent, dass der Zusatznutzen quantifiziert werden kann. Die Ergebnisse zu Morbidität und Lebensqualität können das nicht infrage stellen. Deshalb sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ellis. Ich sehe, dass Sie mit diesem Einwurf niemanden provoziert haben, noch eine Frage zu stellen. Dann gebe ich Frau Friedrich, wenn sie es möchte, die Möglichkeit, zusammenzufassen. Danach können wir die Anhörung abschließen. – Frau Friedrich.

**Frau Friedrich (BMS):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich glaube, ich kann mich kurzfassen. Herr Ellis hat, glaube ich, die wesentlichen Punkte zusammengefasst. Ich würde nur noch ergänzen wollen, dass wir aus unserer Sicht heute über zwei neue und in

dieser Therapielinie essenzielle neue Therapieoptionen gesprochen haben, wie gesagt, in einem Anwendungsgebiet mit sehr hohem therapeutischen Bedarf. Wir sehen für beide Kombinationstherapien einen wirklich bedeutenden Vorteil beim Gesamtüberleben. Ich möchte daran erinnern, eine Reduktion des Risikos, zu versterben, um rund 40 Prozent für beide Kombinationen, auch vor dem Hintergrund des vorhin diskutierten Kreuzens der Kurven in der Nivolumab-Ipilimumab-Kombination. Somit sehen wir, wie es Herr Ellis gesagt hat, für beide Kombinationen, gerade vor dem Hintergrund eines erwartbaren Nebenwirkungsprofils, eines bekannten Nebenwirkungsprofils, und den Vorteilen, die wir in der Morbidität und Lebensqualität sehen, den Zusatznutzen als quantifizierbar und erheblich an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Friedrich. – Herzlichen Dank an die Kliniker und alle, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben. Wir werden selbstverständlich würdigen und werten, was hier besprochen wurde. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich brauche mich von den meisten nicht zu verabschieden. Einige der Experten verlassen uns, aber der pU bleibt hier. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:54 Uhr