



Mündliche Anhörung

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

hier: Nivolumab (D-966)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2023
von 10:00 Uhr bis 11:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Dauber

Frau Dr. Hartmann

Frau Böhm

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Potzner

Herr Bartsch

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

Frau Berning

Frau Holzer

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

Frau Hecker

Herr Funk

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Fimm

Herr Dr. Ebsen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Lucas

Frau Petelkau

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, und deshalb machen wir wieder Anhörungen. Das Leben ist unerbittlich. Auch wenn es langsam auf Weihnachten zugeht, haben wir heute acht Anhörungen und morgen zwei. Insofern ist das ein wunderbarer Wochenbeginn.

Wir beginnen mit Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und die Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie in einer gemeinsamen Stellungnahme, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH, AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma AG.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Dauber, Frau Dr. Hartmann und Frau Böhm, für die AIO Herr PD Dr. Eberhardt, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für Amgen Frau Dr. Potzner und Herr Bartsch, für Roche Pharma Frau Berning und Frau Holzer, für MSD Sharp & Dohme Frau Hecker und Herr Funk, für AstraZeneca Frau Fimm und Herr Dr. Ebsen, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Lucas und Frau Petelkau und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach machen wir unsere Frage- und-Antwort-Runde. Wer macht das von BMS?

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Recht herzlichen Dank für die Gelegenheit, einige einleitende Worte zu sagen, insbesondere zu den Punkten, die aus unserer Sicht für die heutige Diskussion zur Nutzenbewertung von Nivolumab zentral sind. Bitte lassen Sie mich zunächst das Team an meiner Seite vorstellen: Frau Dr. Dauber wird die Fragen zu medizinischen Aspekten beantworten. Frau Dr. Hartmann wird auf die Fragen zum Dossier eingehen. Ich bin Doris Böhm. Ich leite bei Bristol-Myers Squibb Deutschland den Bereich Biostatistik und nehme gerne statistische und methodische Fragen.

Wir sprechen heute über Nivolumab im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms NSCLC. Die neoadjuvante Therapie gefolgt von der Resektion des Tumors ist in diesem Stadium kurativ intendiert. Nivolumab ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 Prozent und einem hohen Rezidivrisiko. Basis der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Studie CheckMate 816, die die Kombination von Nivolumab und einer platinbasierten Chemotherapie mit einer alleinigen platinbasierten Chemotherapie vergleicht.

Die Ergebnisse dieser Studie sind außergewöhnlich und zeigen einen sehr deutlichen Vorteil von Nivolumab plus Chemotherapie. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben liegt bei

0,37 und weist eine Risikoreduktion von 63 Prozent aus, ein Effekt, der vom IQWiG in seinem Ausmaß als erheblich interpretiert wird. Auch der Effektschätzer für das ereignisfreie Überleben EFS zeigt mit 0,5 einen sehr deutlichen Vorteil für Nivolumab plus Chemotherapie und ist zu übersetzen als eine Risikoreduktion des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes um 50 Prozent. Diese positiven Effekte der Nivolumab-Therapie gehen nicht zulasten der Verträglichkeit. Das Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse von Grad 3 oder höher ist im Nivolumab-plus-Chemotherapie-Arm sogar signifikant reduziert.

All diese höchst positiven Resultate werden in der Dossierbewertung des IQWiG allerdings nicht berücksichtigt. Grund hierfür ist primär die Engerfassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge des BSG-Urteils. Die zuvor für diese Indikation festgelegte Vergleichstherapie, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer simultanen Strahlenchemotherapie, umfasste für die Option der neoadjuvanten Chemotherapie damals noch alle etablierten Cisplatin-basierten Kombinationen. Diese Therapien stehen in der Studie 816 im Vergleichsarm zur Auswahl. Mit Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als neoadjuvante Chemotherapie allerdings nur noch Cisplatin plus Vinorelbin und für das fortgeschrittene Stadium Cisplatin plus Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Laut G-BA sind nur diese beiden Kombinationen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Alle weiteren Chemotherapien sind infolge des BSG-Urteils nicht mehr Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wir interpretieren den Zulassungsstatus von Cisplatin an dieser Stelle anders und halten eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher für unabdingbar. Die Zulassung von Cisplatin für das NSCLC beschränkt sich aus unserer Sicht nicht auf einen bestimmten Kombinationspartner. Gemäß Fachinformation ist Cisplatin im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika für das NSCLC zugelassen. Damit sind aus unserer Sicht alle etablierten Kombinationspartner umfasst. Darüber hinaus sehen wir neben Cisplatin auch Carboplatin zulassungsüberschreitend als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an, nämlich für solche Patientinnen und Patienten, die zum Beispiel aufgrund von Komorbiditäten nicht für Cisplatin geeignet sind. Auch in den Leitlinien werden als neoadjuvante Chemotherapie Cisplatin und Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum bzw. Etoposid genannt. Insgesamt sollte daher als neoadjuvante Chemotherapie aus unserer Sicht sowohl Cisplatin als auch Carboplatin mit allen etablierten Kombinationspartnern in einer patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Abschließend möchte ich noch auf die neoadjuvante Radiochemotherapie Bezug nehmen, die neben der neoadjuvanten Chemotherapie als Teil der patientenindividuellen Therapie festgelegt wurde. Laut den Leitlinien wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Pancoast-Tumor bevorzugt eingesetzt. Für alle anderen Patientinnen und Patienten wird in der Versorgung vorwiegend eine neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass die im Vergleichsarm der CheckMate 816-Studie zur Auswahl stehenden Therapien aus unserer Sicht der Zulassung entsprechen, den Leitlinienempfehlungen folgen und das widerspiegeln, was wir in der Versorgungsrealität in Deutschland sehen. Mit der Studie CheckMate 816 liegen somit bewertbare Daten vor, die für die Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden sollten. Mit Nivolumab, Professor Hecken, Sie haben es gesagt, ist nun erstmals eine Therapie für die neoadjuvante Behandlung des NSCLC zugelassen. Die Behandlung mit Nivolumab bietet Patientinnen und Patienten einen Zusatznutzen in erheblichem Ausmaß im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, herzlichen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte zu sagen. Wir freuen uns darauf, die angesprochenen sowie weitere Themen mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Böhm, für die Einführung. Ich beginne sofort mit einer Frage an die Kliniker. Die entscheidende Frage ist Cis versus Carbo. In der Stellungnahme und in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme erläutern Sie mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, dass aus Ihrer Sicht eine platinbasierte Chemotherapie, auch auf der Basis von Carboplatin-basierten Kombinationstherapien ein Mittel der Wahl sei. Sie führen aus, Ziel sei es, die Patienten so gut und so schnell wie möglich zur Operation zu bringen und schreiben, dass mit Blick auf die höhere Toxizität von Cisplatin in vielen Zentren regelhaft Carbo in Kombination mit modernen Drittgenerationszytostatika eingesetzt würde.

Vielleicht können Sie uns aus Ihrer Sicht erläutern, wie sich der Therapiestandard für die neoadjuvante Behandlung im vorliegenden Behandlungsbild darstellt und welche Kriterien für die Behandlungsentscheidung maßgebend sind. Auf die Toxizität habe ich schon hingewiesen. Danach hätte ich noch eine Frage zu den methodischen Anmerkungen, die Sie zur CheckMate machen, aber ich glaube, das ist der entscheidende Punkt. Jetzt machen wir es in der Reihenfolge. Ich hatte als erstes Herrn Professor Wörmann, dann Herrn Professor Griesinger und danach Herrn PD Dr. Eberhardt. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen! Ich greife Ihre Einleitung auf: Auch für uns fängt die Woche gut an. Wir denken in der Tat, dass die Ergebnisse zur präoperativen Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Immuncheckpoint-Inhibitoren eines der Highlights dieses Jahres waren. Hazard Ratios von unter 0,5 sehen wir im kurativen Anspruch leider selten. Insofern gibt es erst einmal Begeisterung. Der kritische Wissenschaftler fragt sich zuerst: Ist das Ganze plausibel? Man muss sagen, es ist plausibel. Wir haben sechs Immuncheckpoint-Inhibitoren, die inzwischen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen sind. Wir kennen Risikofaktoren einschließlich der Expression von PD-L1. Das Ganze ist grundsätzlich plausibel.

Die Diskussion, die Sie gerade aufnehmen, Herr Hecken, ist die, die wir seit fast zehn Jahren führen, immer in derselben Konstellation, nämlich die Frage Wissenschaft und Versorgung in Deutschland. Da geht es um Carboplatin versus Cisplatin und die beste Vergleichskombination. In der Versorgung ist Carboplatin sehr breit eingesetzt, weil die Daten gut sind, mindestens gleichwertig mit Cisplatin, und weil die Verträglichkeit so gut ist, dass es gut handhabbar ist, zum Beispiel auch im ambulanten Setting. Das Problem mit Cisplatin ist vor allem die Toxizität. Der Hauptpunkt dabei ist, dass die große Mehrzahl der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Komorbiditäten hat. Diese sind im Wesentlichen durch den Risikofaktor Rauchen oder durch die Erkrankung selbst bedingt. Das heißt, diese Patienten sind nur etwas eingeschränkt, mit viel Flüssigkeit belastbar, haben tendenziell eine Niereninsuffizienz und dadurch leider die Schwachpunkte bei Diagnose, die eine Cisplatin-Therapie schwierig machen. Das ist der Grund, warum sich viele Zentren für Carboplatin entschieden haben, um den Standard intern so hoch wie möglich zu halten.

Das spricht überhaupt nicht gegen Cisplatin. Cisplatin wird auch von vielen Zentren eingesetzt, weil es entsprechend etabliert ist. Hauptnebenwirkung von Carboplatin ist die Zytopenie, zum Beispiel Neutropenie oder Thrombozytopenie, also eine Neutropenie mit Infektneigung. Das ist verglichen mit Cisplatin aber das relativ kleine Risiko. Deshalb gibt es in Deutschland eine Tendenz, Carboplatin sogar etwas häufiger als Cisplatin einzusetzen. Dass das Urteil des BSG dem nicht ganz folgte, haben wir im Sommer schmerzhaft erfahren. Das ist eine schwierige Diskussion. Das ist erst einmal die Antwort. Ich glaube, wir kommen nachher noch zur Strahlentherapie, das werde ich dann anfügen. Aber sonst würden wir genau das bestätigen, was Sie in der Einleitung schon gesagt haben. Die Versorgung entspricht nicht dem jetzt geforderten Standard.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann Ihnen nur beipflichten. Das oberste Ziel in der neoadjuvanten Situation ist es, den Patienten zur Operation zu bringen. Das muss gelingen. Wenn man Sorge hat, dass der Patient mit Cisplatin Toxizitäten bekommt, dass er es nicht zur Operation schafft, dann nimmt man Carboplatin, und die meisten Zentren nehmen tatsächlich Carboplatin. Ich verweise auf die Studien, insbesondere die amerikanischen Studien, zum Beispiel eine Studie von Frau Pister, die komplett mit Carboplatin durchgeführt worden ist, sodass selbstverständlich auch Phase III-Studiendaten mit Carboplatin vorliegen. Wie gesagt, das ist das oberste Ziel.

Die Zentren, die Cisplatin einsetzen, setzen es in der Regel wegen der Toxizität nicht in der zugelassenen Dosierung ein, nämlich Tag 1 75 Milligramm pro Quadratmeter, sondern konzedieren ganz klar, dass sie es splitten. Das heißt zum Beispiel 50 Milligramm pro Quadratmeter Tag 1 und 8 oder vielleicht sogar 20 Milligramm pro Quadratmeter Tag 1 bis 4, um auf die entsprechende Dosierung zu kommen. Cisplatin am Tag 1 gegeben ist eine super toxische Kombination und wird deshalb in der Breite der Versorgung nicht eingesetzt. In der adjuvanten Therapie sind die Cisplatin-Daten extrem überzeugend. Selbst hier ist es fifty/fifty, dass Cisplatin und Carboplatin eingesetzt werden und in der neoadjuvanten Situation, also präoperativ, wo die Patienten unbedingt zur Operation gebracht werden sollen, wird in der Versorgungsrealität überwiegend Carboplatin eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich will für diejenigen, die mich kennen, ganz bewusst nicht auf die Diskussion Cis versus Carbo eingehen. Das haben die anderen beiden gemacht. Ich will etwas anderes sagen, das vielleicht für die Stellungnahme des IQWiG wichtig ist. Uns muss klar sein, dass das hier eine extrem heterogene Patientenpopulation ist. Wir haben in Essen 1991 angefangen, Patienten im Stadium III vorzubehandeln. Was über die Jahre klar geworden ist, ist die ausgeprägte Heterogenität, die Heterogenität im Stadium III, die sich mittlerweile auch im Staging darstellt. Im Stadium II hat die Heterogenität auch zugenommen, weil wir mittlerweile EBUS machen. Das heißt, unsere interventionellen Pneumologen machen routinemäßig strukturierten EBUS, systematischen EBUS. Das heißt, wir haben heute ganz andere Aussagen über die Patienten, als wir sie zum Beispiel 1991 oder 2001 hatten, als wir noch die Mediastinoskopie gemacht haben. Mittlerweile wird EBUS gemacht. Das sind ganz andere Patientenkollektive, die dabei herauskommen, weil wir viel mehr über die Lymphknoten wissen.

Das Entscheidende für ein multimodales Therapiekonzept, sage ich einmal, ist, dass die Patienten in der Tumorkonferenz primär von allen gemeinsam gesehen werden. Da ist der interventionelle Pneumologe dabei, da ist der Onkologe dabei, der Thoraxchirurg und der Strahlentherapeut. Wir haben mit dem Nuklearmediziner auch noch die PET-CT-Daten, die wir dazu brauchen. Dann wird eine gemeinsame Entscheidung getroffen. Eine der wichtigsten Entscheidungen ist, initial festzulegen, ob das Konzept, das wir machen wollen, ein Konzept ist, das in Richtung Operation gehen kann. Dazu muss der Thoraxchirurg Stellung nehmen. Oder ist es ein Konzept, das eher in die definitive Strahlentherapie region geht? Das ist eine sehr sensible Festlegung, die initial gemacht wird. Diese Festlegung wird meistens, wenn eine Induktion gemacht wird, nach der Induktion gegengecheckt. Das heißt, dann sitzt man noch einmal zusammen und schaut sich die Bilder im Verlauf an. Wie hat das CT angesprochen? Manchmal sogar, wenn eine Strahlentherapie geplant ist, noch ein weiteres PET-CT. Dann wird festgelegt, was das beste Vorgehen für den Patienten ist.

Das ist also eine sehr individuelle Entscheidungsfindung, die nur unter der Anleitung der Tumorkonferenz gemacht werden kann. Wenn wir eine Studie wie die 816 sehen, ist primär schon entschieden worden, dass diese Patienten in Richtung Operation gehen können. Das

heißt, da haben die Thoraxchirurgen gesagt, okay, das könnten wir hinterher operieren. Es sieht so aus, als ob man es machen kann. Das ist mir ganz wichtig. Deshalb ist es extrem schwierig, zum Beispiel die Evidenz aus den großen randomisierten Studien – Die ist immer wieder festgelegt, was ist denn primär geplant gewesen. Die SAKK-Studie hat primär eine Operation geplant und ganz andere Patienten eingeschlossen. Die hat nur eine Induktionschemotherapie gemacht.

Wir hatten damals kontrolliert definitive Chemo-Strahlentherapie versus Induktionschemo, Chemo, Strahlen und Operation. Auch das waren Patienten, die eher für die Operation gedacht waren. Zum Beispiel gibt es in nordamerikanischen Studien viele, die in die Richtung der definitiven Chemo-Strahlentherapie gingen. Bei den definitiven Chemo-Strahlentherapiestudien ist das mediastinale Staging nicht ausgedehnt gemacht worden. Das sind die großen Schwierigkeiten. Diese Heterogenität muss man berücksichtigen. Die hat unserer Meinung nach das IQWiG in dieser Entscheidung nicht berücksichtigt. Wir haben das in der Leitlinie sehr offen formuliert, weil es etwas ist, das man in der Leitlinie nicht so darstellen kann, weil der Tumorboardbeschluss ein sehr individueller ist, wie Frank Griesinger gesagt hat, der sich auch anhand der Komorbiditäten festlegt. – Jetzt habe ich lange genug geredet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Frau Müller, Sie haben Ihre Frage zurückgezogen. Ich frage an der Stelle in die Runde, an die Bänke, an die Patientenvertretung: Gibt es zum Komplex Cis/Carbo Fragen? Dann würde ich das an der Stelle abarbeiten. Oder Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Dann stelle ich eine zweite Frage an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf mögliche methodische Schwächen der 816-er-Studie hingewiesen. Insbesondere weisen Sie darauf hin, dass wir hier eine relativ niedrige RO-Rate der Operationsergebnisse in der Studie im Vergleich zur deutschen Versorgung, zum Versorgungskontext haben. Können Sie uns diesen Kritikpunkt etwas näher erläutern? – Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann damit anfangen. Wir haben ausnahmsweise – das haben Sie sicher festgestellt – eine Stellungnahme zusammen mit den Thoraxchirurgen erarbeitet, weil es, wie Herr Eberhardt sehr sorgfältig ausgeführt hat, extrem wichtig ist, dass man gemeinsam initial die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie fällt. Das gilt vielleicht nachher auch für die Patienten, die möglicherweise für eine Strahlentherapie geeignet wären. Der kritische Punkt ist hier, dass das gemeinsam gemacht wird und dass die Chirurgen genau diese Entscheidung fällen. Herr Griesinger hat die Zahlen dazu gleich noch.

Die in Deutschland an dieser Studie beteiligten Chirurgen haben alle eine Operation möglich gemacht. Das heißt, die Rate von Operationen in Deutschland ist sehr hoch gewesen. Das ist ganz wichtig. Es geht zwar auch um die RO-Rate, aber es geht vor allem darum, dass, weil nicht sorgfältig überwacht wird, ein Patient durchrutscht. Es spricht nicht jeder auf die Therapie an. Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, die progredient sind und die sehr früh identifiziert werden müssen. Die größte Angst der Thoraxchirurgen ist, dass sie einen Patienten nach der Therapie in ein Stadium bekommen, in dem sie nicht mehr operieren können. Deshalb ist bei diesen Patienten dieses enge Überwachen notwendig. Deshalb ist dieses hochqualifizierte Tumorboard notwendig, wo Patienten engmaschig zwischendurch gesehen werden, um auszuschließen, dass sie einen Progress der Erkrankung haben. – Frank, magst du die Zahlen direkt erläutern, wenn es für Sie okay ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Griesinger hat sich sowieso gemeldet.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich denke auch, dass die Auswahl der Patienten das Entscheidende ist. Wir alle haben jetzt neoadjuvante Studien gemacht. Ich kann für unser Zentrum sagen, dass es jeder Patient, der neoadjuvant behandelt und entsprechend sorgfältig ausgewählt worden ist, zur Operation geschafft hat; bis auf einen Patienten, der leider Gottes im Rahmen der neoadjuvanten Therapie an einem Herzinfarkt gestorben ist. Dann kann man nicht mehr operieren. Das ist klar, wenn er im Laufe der neoadjuvanten

Therapie verstorben ist. Den Herzinfarkt hätte er vermutlich sogar intraoperativ, wenn er primär operiert worden wäre, erlitten. Das ist die einhellige Meinung der deutschen Zentren, die an verschiedenen neoadjuvanten Studien teilgenommen haben, und auch der österreichischen Kollegen, mit denen wir kürzlich einen Austausch hatten.

Es gibt eine Studie, die in Essen läuft, die nur mit einer neoadjuvanten Immuntherapie läuft. Hier sind ebenfalls 100 Prozent aller Patienten zur Operation gekommen. Insofern glauben wir ganz klar, und das wird auch von den Vortragenden der Studien bestätigt, dass Patienten eingeschlossen worden sind, die nicht primär operabel waren, sondern potenziell operabel geworden sind, wenn sie denn angesprochen hätten. Dann gibt es den einen oder anderen Patienten, der nicht operiert werden konnte. Das ist, glaube ich, ganz klar. Das heißt, die gute Auswahl der Patienten ist das A und O. Wenn man die gute Auswahl trifft, dann sind die Raten, die wir in den Studien haben, von 20 Prozent, die es nicht zur Operation schaffen, für deutsche Verhältnisse, für unsere Verhältnisse, für die Verhältnisse in den Krebszentren sicherlich nicht substantiierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Griesinger. – Herr Eberhardt, Ergänzungen?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Nein, das würde ich auch so sehen. Bei den internationalen randomisierten Studien, zum Beispiel bei den Intergroupstudien in Nordamerika, gab es Toxizitäten, die wir in Deutschland nicht gesehen haben. Die hatten zum Beispiel 25 Prozent Todesfälle bei Pneumonektomien, was in Deutschland unmöglich wäre. Das ist ein Zeichen dafür, dass in Deutschland im größeren Setting – wir meckern zwar immer rum – die Thoraxchirurgie exzellent gut ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen zu dem Komplex? – Ich habe jetzt Herrn Hastedt vom GKV-SV und Frau Pitura von der KBV. Herr Hastedt, bitte.

Herr Hastedt: Guten Morgen! Dazu würde ich gerne nachfragen. Herr Griesinger, Sie haben eben gesagt, dass aus Ihrer Sicht in der Studie auch potenziell operable Patientinnen und Patienten waren und dies die hohe Rate an nicht erfolgreichen Resektionen bedingen könnte. Aber das ist am Ende nicht das Label. Die Zulassung bezieht sich hier schlussendlich auf resektable Patientinnen und Patienten. Gibt es konkrete Angaben, wie die Resektabilität zu Studienbeginn eingeschätzt wurde?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Darf ich das gleich beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wenn Sie mit Chirurgen sprechen, und die EORTC hat kürzlich versucht, alle Chirurgen an einen Tisch zu bringen, und zu sagen, was ist resektabel? Wenn Sie zehn Chirurgen fragen, bekommen Sie elf unterschiedliche Meinungen. Das heißt, die Resektabilität ist tatsächlich im Auge des Chirurgen zu betrachten. Es gibt Chirurgen, da muss man aufpassen, dass sie nicht zu viel operieren, und es gibt Chirurgen, die muss man zum Jagen tragen. Deshalb ist das, glaube ich, das, was Herr Eberhardt und Herr Wörmann gerade gesagt haben. In jeder Tumorkonferenz muss das individuell entschieden werden. Da kommt auch die individuelle Operationsfreudigkeit des Chirurgen in Betracht.

Wenn Sie einmal schauen, wie die Verteilung in der 816 war, zum Beispiel was Plattenepithelkarzinome angeht, die überzufällig häufig vertreten waren und die typischerweise zentral sitzen und damit eher schwieriger zu operieren sind, dann ist dadurch zu begründen, dass Patienten eingeschlossen worden sind, bei denen man in der Tumorkonferenz gesagt hat, wenn der gut anspricht, bekommen wir ihn vermutlich zur Operation. Aber so bekommen wir ihn momentan nicht zur Operation. Das war für die Studienzentren, die weltweit gewesen sind, ein attraktives Konzept, Patienten zur Operation zu bringen. So erschließt sich das. Wenn man mit den Kollegen spricht, dann bestätigen sie,

dass hier Patienten eingeschlossen worden sind, bei denen die Ein- und Ausschusskriterien vermutlich etwas gedehnt worden sind.

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

Herr Hastedt: Ja, ich wollte nachfragen, wie Sie beurteilen, ob die hohe Rate an erfolgreichen Operationen mit der grundsätzlichen Entscheidung für eine neoadjuvante Behandlung zusammenhängen könnte; denn nach wie vor ist es in Deutschland so, dass bei primär resektablen Tumoren die direkte Resektion und eine anschließende adjuvante Therapie die mehrheitlich eingesetzte Therapiestrategie ist. Dafür gibt es auch mehr Evidenz als für die neoadjuvante Behandlung. Wie Sie vorhin beschrieben haben, beinhaltet die neoadjuvante Behandlung das Risiko, dass unter der Behandlung ein Progress hin zu Inoperabilität stattfindet. Das heißt, die Frage wäre: Wie genau wird bei primär resektablen Tumoren und den Patientinnen und Patienten im guten Allgemeinzustand die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen? Gibt es dafür harte Kriterien? Welche Zielpopulation haben wir hier im Anwendungsgebiet? Kann diese grundsätzliche Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie auch ein Grund für die hohe Rate an erfolglosen OP sein?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wenn ich das auch gleich beantworten darf: Wir haben schon seit vielen Jahren in den *Onkopedia*-Leitlinien geschrieben, dass, wenn präoperativ klar ist, dass eine systemische Therapie notwendig ist, und wenn präoperativ klar ist, dass das Risiko, dass der Patient die adjuvante Therapie nicht bekommt, eine neoadjuvante Therapie gemacht werden soll. Zum Beispiel bei Patienten, bei denen klar ist, dass sie pneumonektomiert werden müssen, ist die Adhärenz oder Compliance der adjuvanten Therapie sehr niedrig. In dem Zusammenhang würde ich betreffs der Durchführung der adjuvanten Chemotherapie gerne einmal auf die Zentren hinweisen.

In Krebszentren, die von der DKG zertifiziert sind, beträgt die Rate an adjuvanter Chemotherapie bei Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen sollten, 28 Prozent. Unter einem Drittel der Patienten bekommt die eigentlich von den Leitlinien vorgeschlagene oder festgelegte Therapie. Womit hängt das zusammen? Viele Patienten schaffen es nach der Operation nicht, in einem Zustand zu sein, dass man eine adjuvante Chemotherapie durchführen kann. Dies ist sozusagen die Beauty der neoadjuvanten Therapie, weil Sie hier bei etwa 95 Prozent der Patienten – das ist in der Studie gezeigt worden – die Chemotherapie in den Patienten hineinbekommen. Das heißt, wenn Sie ein Stadium haben, wo Sie überzeugt sind, der braucht für die Kuration eine systemische Therapie, ist die Wahrscheinlichkeit, das in den Patienten hineinzubekommen, in der Neoadjuvanz viel höher. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist: Wie sieht es mit der Immuntherapie aus? Die Chemotherapie und die Strahlentherapie sind, egal ob Sie die neoadjuvant oder adjuvant machen, vergleichbar. In vielen Daten, sowohl beim Lungenkarzinom, beim Mammakarzinom, bei allen möglichen Erkrankungen ist die Chemotherapie adjuvant oder neoadjuvant gleich. Beim Lungenkarzinom ist die Chemotherapie etwas unterschiedlich, weil dort die Compliance oder die Therapie-Adhärenz eine große Rolle spielt, weil es kranke Patienten sind, deshalb ist neoadjuvant besser als adjuvant.

Die Immuntherapie hat aber eine viel höhere Wirksamkeit, wenn der Tumor noch drin ist, sprich: in der Neoadjuvanz als in der Adjuvanz. Hier gibt es Daten beim Melanom, die das mit der Hazard Ratio von 0,58 eindeutig gezeigt haben. Das soll jetzt die etwas längere Ausführung zu Ihrer Frage sein, wie wir das zuteilen. Auf Ihre Frage, ob die neoadjuvante Therapie, Chemoimmuntherapie einen entscheidenden Anteil daran hat, dass Patienten nicht zur Operation gekommen sind, würde ich aus meiner Sicht klar mit Nein antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Jetzt Herr Dr. Eberhardt. Bitte schön.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Was Herr Griesinger gerade gesagt hat, ist ein wichtiges Argument. Ich will sagen, es gibt auch andere Gründe. Resektabel heißt resektabel. Natürlich kann das in der Tumorkonferenz initial festgelegt werden, aber es gibt viele Gründe, zum Beispiel aufgrund der Komorbiditäten, die Systemtherapie vorzuziehen. Ich will daran erinnern, dass wir zunehmend bei über 5 Prozent der Patienten primär im initialen, wenn gut durchgeführt, im Staging-CT eine Lungenembolie diagnostizieren. Das liegt daran, dass die Imaging-Verfahren besser geworden sind, das Bolus-Tracking ist besser, und wir sehen häufig tatsächlich paraneoplastische Lungenembolien. Das sind Patienten, bei denen es sogar sinnvoll sein kann. Da würden wir auf jeden Fall entscheiden, primär mit der Systemtherapie anzufangen. Wenn man die Patienten primär operiert, dann sterben sie intraoperativ anhand des Risikos dieser Lungenembolie und möglicherweise an daraus folgenden paraneoplastischen Problemen.

Aufgrund des Komorbiditätsprofils gibt es immer wieder Situationen, die unsere Entscheidung in eine bestimmte Richtung drängen. Was ich damit sagen will, ist, das ist genau der Grund, warum wir zusammensitzen und das gemeinsam entscheiden. Wirklich harte Fakten, das hat Frank dargestellt, sind sehr schwierig hineinzubekommen. Das ist eine Entscheidung, die sich multifaktoriell darstellt. Hinzu kommt immer auch die Erfahrung des Zentrums. Am Ende des Tages wird es immer so sein, dass die Entscheidungen etwas anders fallen, je nachdem, wie die Erfahrung des Zentrums ist. Ich glaube, das kann man nicht weiter objektivieren. Sie haben Recht, schön wäre es, wenn man es objektivieren könnte, aber ich warne davor, das in irgendwelchen Strichlisten abzuarbeiten. Damit werden wir nicht klarkommen, sondern wir müssen manchmal sehr individuell entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Hastedt: Ja, ein Teil schon. Ich habe mitgenommen, es ist nicht sehr konkret, was die Entscheidungskriterien angeht, sondern eine sehr individuelle Entscheidung. Aber ich hatte noch gefragt, ob es Zahlen gibt, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie aufgrund Progress unter neoadjuvanter Therapie nicht die OP bekommen konnten. Vielleicht noch eine Anmerkung zu Herrn Griesinger oder eine Rückfrage: Sie haben gesagt, dass viele Patientinnen und Patienten adjuvant keine Chemotherapie mehr bekommen konnten. Hier in der Studie waren aber ausdrücklich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die primär resektabel und in einem guten Allgemeinzustand waren. Würde das auf die auch zutreffen?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe gerade die Daten der Krebszentren bei einer primären Operation genannt. Das waren Versorgungsdaten, die wir von Onkozeit und der Deutschen Krebsgesellschaft haben, die die Versorgungsrealität in spezialisierten Zentren widerspiegeln, um Ihnen zu verdeutlichen, dass die systemische Therapie, wenn sie notwendig ist, in der adjuvanten Therapie eingesetzt wird, nur bei 28 Prozent der Patienten eingesetzt wird, hingegen die neoadjuvante Therapie mit drei Zyklen zu 95 Prozent in der Studie durchgeführt werden konnte. Insofern sind diese Daten, glaube ich, für die Versorgung der Patienten relevant. Wenn Sie eine systemische Therapie brauchen, bekommen Sie die in den Patienten viel besser hinein, wenn Sie das neoadjuvant machen, als wenn sie das adjuvant machen.

Es ist völlig klar, dass die Patienten in der Studie keine adjuvante Therapie bekommen sollten. Das betrifft selbstverständlich auch Patienten in der Versorgungsrealität, die so fit sind, dass man sie operieren kann. Normalerweise würden wir sagen, wer operiert werden kann, kann auch eine adjuvante Chemotherapie bekommen, aber die Realität ist eben eine ganz andere. Die werden operiert, bekommen aber keine adjuvante Chemotherapie. Ich hoffe, dass die Frage damit beantwortet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt.

Herr Hastedt: Jein. Ich meine, es ging darum, dass in den Krebszentren, was Sie gerade beschrieben haben, die Patientinnen und Patienten wahrscheinlich weniger gesund waren und einen schlechteren Allgemeinzustand hatten, als die in der Studie. Aber belassen wir es dabei. Meine zweite Frage war noch, ob es Zahlen gibt, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund Progress unter der neoadjuvanten Therapie inoperabel geworden sind.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Daten sind aus vielen Studien zusammengetragen und liegen zwischen 6 und 9 Prozent.

Herr Hastedt: Ich meine, hier in der vorliegenden Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann der pU etwas dazu sagen? – Frau Dauber, Sie haben sich ohnehin zu den OP gemeldet, und Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, fange ich mit den Zahlen in der Studie an. In beiden Armen waren es unter 10 Prozent, also 5,6 Prozent im Nivo-Chemo-Arm, 9 Prozent im Vergleichsarm, die aufgrund einer Progression der Erkrankung nicht zur OP antreten konnten. Den vorwiegenden Teil der Unterschiede, die diesen EFS Endpunkt ausmachen, sieht man in Form der qualifizierenden Ereignisse Rezidiv nach geglückter R0-Resektion. Hier haben wir einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, und hier sind auch die Häufigkeiten um einiges höher als bei den anderen Ereignissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Eberhardt, Sie haben sich noch zu dem Komplex gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ja, vielleicht um das zu ergänzen: Diese Diskussion haben wir seit 1991 mit den Thoraxchirurgen geführt, die uns immer wieder gesagt haben, na ja, da sind Leute progredient, die werden nicht operiert, die können nicht kurativ behandelt werden. Das muss man sagen. Wenn ein Patient nicht auf eine Chemotherapie anspricht, dann ist klar, dass die adjuvante Chemotherapie bei ihm nicht wirken wird. Das heißt, er hat sowieso eine schlechtere Prognose. Bei der Immuntherapie ist es genauso. Die Patienten bekommen hier zusätzlich eine Immuntherapie. Wenn sie unter Chemo und Immun progredient sind, dann haben diese Patienten sowieso eine super schlechte Prognose. Bei denen können sie machen, was sie wollen. Die können sie operieren. Die heilen sie damit nicht. Die haben eine minimal residuelle Erkrankung, die sie letztlich umbringt. Bei diesen 5 bis 10 Prozent der Patienten müssen wir uns in Zukunft etwas ganz anderes überlegen, aber das sind vielleicht unsere Enkel, die sich damit beschäftigen. Das können wir jetzt nicht lösen. Wir lösen jetzt eine Situation, die sich uns stellt, und das ist die Situation, dass wir für 95 Prozent eine sehr gute Möglichkeit haben. Gegen diese Diskussion, die uns die Thoraxchirurgen immer wieder aufoktroiert haben, sind wir mittlerweile gut gefeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich würde das ergänzen. Wir haben vor 25 Jahren die Diskussion gehabt und damals für die adjuvante Therapie entschieden. Das war aber auch eine Zeit, in der wir kein PET-CT, kein EBUS und EUS hatten, sodass das präoperative Staging schwierig war. Damals haben wir es verloren, der Kampf zwischen Neoadjuvant und Adjuvant ist damals für die adjuvante Therapie ausgegangen. Wenn man sich die internationale Diskussion anschaut, ist ganz klar, dass jetzt die neoadjuvante Therapie gewonnen hat und dass die neoadjuvante Therapie aus den Gründen mit erhöhter Compliance und besserer Effektivität der Immuntherapie neoadjuvant versus adjuvant ganz klar gewonnen hat. Insofern werden alle weiteren Studien und auch Konzepte neoadjuvant laufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage jetzt beantwortet?

Herr Hastedt: Ja, danke. Jetzt würde ich nicht weiter nachfragen. Ich hätte nachher noch eine andere Frage zu dem Komplex Folgetherapie, aber gerne erst jemand anderes.

Frau Dr. Dauber (BMS): Jetzt nehmen wir einmal die anderen. Frau Dauber, Sie hatten sich zur OP gemeldet.

Frau Dr. Dauber (BMS): Genau, vielen Dank. Ich habe nur eine kurze Anmerkung: Vielen Dank, Herr Griesinger und Herr Eberhardt, für die Ausführungen. Es ist so, dass wir in der CheckMate 816-Studie sehen, dass unter Nivolumab plus Chemotherapie wesentlich mehr Patienten zur OP gekommen sind als unter Chemotherapie alleine. Das würde ich gerne abschließend zur Diskussion hinzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung, danach Herr Vervölgyi, IQWiG. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an die Kliniker, und zwar würde ich gerne nach dem Stellenwert der im Vergleichsarm der Studie eingesetzten systemischen Vergleichstherapien fragen, genauer nach den Cisplatin-Kombinationen. Ich wollte fragen, wie Sie den Platin-Kombinationspartner auswählen, wenn Sie patientenindividuell feststellen, dass Cisplatin geeigneter ist, nicht Carboplatin. Gibt es Kriterien, nach denen Sie den Cisplatin-Kombinationspartner auswählen? Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass ein Platin-Derivat mit einem Drittgenerationszytostatikum kombiniert wird, referenziell mit einem Taxan, alternativ mit Gemcitabin, Pemetrexed oder Vinorelbin. Von der zVT umfasst ist von den in der Studie eingesetzten systemischen Therapien nur Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin. Daher meine Frage: Wonach entscheiden Sie in der Praxis, ob Sie beispielsweise Vinorelbin oder aber Cisplatin mit Docetaxel, Pemetrexed oder Gemcitabin kombinieren? Gibt es da Kriterien, oder lassen sich vielleicht Patientengruppen abgrenzen, für die diese nicht zugelassenen Cisplatin-Kombinationen besser geeignet sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Als erster hat sich Herr Griesinger gemeldet, dann Herr Wörmann und Herr Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Aus meiner Sicht und aus der Versorgungsrealität heraus würde ich sagen, dass der Kombinationspartner zum Platin-Derivat mit den meisten Daten eigentlich das Taxan ist, und das kann Paclitaxel oder Docetaxel sein. Wie das Vinorelbin da hineingekommen ist, ist mir, ehrlich gesagt, ziemlich schleierhaft, weil Vinorelbin und Cisplatin eine Substanzkombination ist, für die es die meisten Daten in der Adjuvanz, aber nicht in der Neoadjuvanz gibt. Ich würde sagen, Vinorelbin ist etwas, was kaum jemand in der neoadjuvanten Situation ohne Strahlentherapie als alleinige Chemotherapie in der Induktion einsetzt. Ich persönlich hätte am ehesten Taxan genommen.

Wir wissen aber aus anderen Studien, dass offensichtlich Gemcitabin und Pemetrexed ebenfalls sehr wirksam sind, sodass auch Extrapolieren von adjuvanten Situationen, wo Pemetrexed und Gemcitabin eingesetzt worden sind, diese Substanzkombinationen gerne eingesetzt werden können. Dann ist es sehr patientenindividuell. Manche Patienten wollen die Haare nicht verlieren. Zum Beispiel wären Pemetrexed und Gemcitabin dann eine Kombination. Aber es ist vermutlich ziemlich egal, welchen Kombinationspartner man einsetzt. Hauptsache, man gibt eine adäquate Dosis, sowohl des Platin-Derivats sprich: Cisplatin mit einer Dosierung von 75 Milligramm oder vielleicht sogar noch etwas mehr gesplittet und Carboplatin mit einer AOC von 5 oder 6,0 und eine entsprechende Dosierung des Kombinationspartners. Das wäre meine Antwort darauf.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur eine kurze Ergänzung: Es geht hier wiederum darum, auch die Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen. Wir sehen hier nach 2,5 bis 3 Jahren eine sehr hohe Überlebensrate. Da ist zum Beispiel Polyneuropathie ein kritisches Thema. Deshalb sind Taxane nicht für alle Patienten geeignet, insbesondere wenn sie vielleicht

schon eine Vorerkrankung haben. Insofern ist für uns diese Vielfalt wichtig. Aus der metastasierten Situation wissen wir, dass beim Adenokarzinom das Pemetrexed besonders gut geeignet ist, deshalb wird es mit eingesetzt, und deshalb nutzen wir diese Vielfalt an Kombinationen, die wir haben, aus.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur unterstützen. Es ist in jedem Fall sinnvoll. Wenn ich auf der anderen Seite etwas eminenzbasiert sage, wir haben in Essen seit 1998, seitdem wir das umgestellt haben, im Rahmen einer kleinen Phase-II-Studie mit der Pariser Arbeitsgruppe zusammen ungefähr über 1 000 Patienten mit Cisplatin Taxol behandelt. Auf das Hauptproblem vorbestehende Polyneuropathien und vor allen Dingen Patienten mit Diabetes Mellitus hat Herr Wörmann hingewiesen, weil diese unter dem Taxan hochdosiert noch extrem viel dazu bekommen. Das sind individuelle Entscheidungen, die man in der Gesamtgruppe aufgrund der Komorbiditäten trifft. Wie gesagt, das Taxan in der Kombination ist hochgradig effektiv, und darunter ist Progression extrem selten.

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

Frau Pitura: Ja. Ich habe verstanden, dass das eine sehr patientenindividuelle Entscheidung ist, die auch von den Komorbiditäten abhängt. Ich will trotzdem fragen: Auch wenn Cisplatin mit Vinorelbin, wie Sie gesagt haben, einen eher nachgeordneten Stellenwert hat, können Sie spezifizieren, welche Patienten das sind, für die Cisplatin und Vinorelbin vielleicht nicht der geeignete Kombinationspartner ist, für den Sie eher einen anderen bevorzugen würden? Können Sie das sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe die Hand bei Herrn Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich könnte gleich etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Vinorelbin ist eine Substanz, die bei Koagulationsneigungen problematisch ist, das heißt, wenn die Leute irgendwelche Thrombosen haben, wenn es ein Risiko für eine Lungenembolie gibt. Das sind Patienten, denen man ungern Vinorelbin geben würde, muss ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Eberhardt. – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Bei mir ist es so, dass kein einziger Patient Vinorelbin und Cisplatin in der Neoadjuvanz seit 17 Jahren, in denen ich am Pius-Hospital bin, und in den sechs Jahren davor, ab 2000, wo wir perioperative Therapien in Göttingen gemacht haben, ebenfalls nicht. Cisplatin/Vinorelbin ist eine Therapiekombination der Adjuvanz, aber nicht der Neoadjuvanz.

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

Frau Pitura: Vielen Dank. Das hat mir weitergeholfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich Frau Müller und Herrn Hastedt mit Nachfragen dazu. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage dazu. Im Kern geht es darum: Wir haben in der zVT nach BSG-Urteil nur die beiden zugelassenen Optionen genannt. Sie haben schon herausgearbeitet, dass zumindest Cisplatin/Vinorelbin nicht so eine große Rolle spielt und eher weniger gegeben wird. Aber es wurde auch Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel als zVT benannt, allerdings nur im fortgeschrittenen Stadium. Ich wollte zur Taxan-Komponente nachfragen. In der Studie wurden OLU-Kombinationen mit Taxan eingesetzt, nämlich einmal Cisplatin und Docetaxel, nicht Paclitaxel, und Carboplatin und Paclitaxel. Zu Cis-/Carboplatin haben Sie sich jetzt ausführlich geäußert. Gibt es irgendwelche Kriterien, nach denen Sie sich

für eine bestimmte Taxan-Komponente entscheiden? Sie haben allgemein von dem hohen Stellenwert der Taxane gesprochen. Das wäre meine Frage. Paclitaxel oder Docetaxel als Kombipartner, gibt es da Kriterien? Kriterien helfen uns, muss ich ganz klar sagen, möglicherweise zu sagen, in bestimmten Konstellationen ist die zugelassene Alternative für bestimmte Patienten nicht geeignet. Das ist wichtig, wenn man hier die zVT-Diskussion führt. Wenn Sie noch etwas genauer herausarbeiten könnten, ob Sie Patientengruppen benennen können, für die Cisplatin mit Vinorelbin und Cisplatin mit Paclitaxel bezüglich des Kombipartners nicht geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Als erstes habe ich wieder Herrn Eberhardt und danach Herrn Griesinger.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur zu dem, was Sie gesagt haben, Stellung nehmen: Cisplatin-Docetaxel. Als wir die Studie 1998 mit Cisplatin Taxol begonnen haben, haben wir uns Gedanken gemacht. Docetaxel ist eine schwierige Substanz. Wenn Sie Patienten haben, die theoretisch eine Infektionsneigung haben, ist Docetaxel eine Katastrophe, muss man sagen. Das sind Patienten, die nach zehn Tagen mit 200 Neutrophilen im Bett liegen. Dann haben Sie die in einer schweren Pneumonie. Dann ist das problematisch. Cisplatin/Docetaxel ist für mich nicht unbedingt immer sinnvoll gewesen. Cisplatin Taxol ist besser verträglich, erzeugt deutlich weniger Neutropenien und Infektionen. Das würde ich jetzt einmal so sagen.

Ich habe gesagt, schwierig ist das mit den Taxanen bei den Polyneuropathien und vor allen Dingen beim Diabetes. Patienten mit einem latenten Diabetes, der vielleicht noch nicht behandelt ist, kann darunter herausgekitzelt werden. Dann wird es mit der Weiterführung der Induktion nicht ganz einfach. Dann muss man das mit zusätzlichen Insulingaben machen. Das sind Patienten, die das nicht kennen, die noch nie Insulin gehabt haben. Sie müssen geschult werden und, und, und. Das sind problematische Situationen. Daraus eine große Patientengruppe herauszuarbeiten, würde ich sagen, das kann ich nicht bestätigen. Wenn Sie 1 000 Patienten behandelt haben, haben Sie fast jeden drin gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Griesinger, dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich glaube, es gibt da auch gewisse institutionelle Entscheidungen. Man muss gewisse Standards machen, und mit den Standards hat man viel Erfahrung, und die setzen sich dann durch. Wenn Sie die Schweizer zum Beispiel fragen würden, würden sie sagen, für sie ist Docetaxel der Standard. Ein Patient, der in Essen kein Docetaxel bekommt, würde in der Schweiz Docetaxel bekommen. Auch das ist wieder individuell. Das Problem beim Docetaxel, das prinzipiell ähnlich effektiv oder einen Tick effektiver als Paclitaxel ist, ist die Neutropenie, sodass Sie bei diesen Patienten immer präemptiv G-CSF geben müssen. Die febrilen Neutropenien bekommen Sie dann ganz gut in den Griff. Es gibt keine Patientenpopulation, der man jetzt nur Pacli/Cis oder Pacli/Carbo oder nur Doce/Cis oder Doce/Carbo geben würde. Das haben wir hoffentlich deutlich gemacht. Wie das Operieren liegt das ein wenig auch im Auge des Betrachters. Wenn Sie zehn Institutionen fragen, bekommen Sie vermutlich fünf unterschiedliche Meinungen. Wir sehen, es wurden kürzlich von verschiedenen Zentren Tumorkonferenzen durchgeführt, wo Patienten in der metastasierten Situation vorgestellt worden sind. Da gab es in der Therapie letztendlich sehr unterschiedliche Herangehensweisen. Das sind alte, kranke, komorbide Patienten, und da gibt es nicht nur einen Weg, der nach oben führt, sondern mehrere Wege.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das Problem ist hier, dass sich Zulassungsstatus und Praxis nur grenzwertig überschneiden. Es gibt keine Überlegenheit von Vinorelbin in dieser Kombination, die dazu geführt hat, dass es sich als Standard durchgesetzt hat. Zentren haben aus den Studien eigene Standards entwickelt, die regelhaft kein Vinorelbin enthalten.

Das heißt, wir kommen hier in eine Lage hinein, die vorgeschrieben ist, aber nicht unsere Realität widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Tut mir leid für den Ärger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Damit müssen wir leben. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Im Wesentlichen ja, vielen Dank. Ich habe mitgenommen, es gibt keine ganz klaren Kriterien. Wir haben eine leichte Präferenz für Paclitaxel, aber in anderen Ländern mag das anders sein. Das Nebenwirkungsspektrum ist etwas unterschiedlich, so habe ich das jetzt mitbekommen, Neutropenien bei Paclitaxel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe mir aufgeschrieben, das ist wie bei den Chirurgen. – Jetzt Herr Hastedt.

Herr Hastedt: Sie haben das jetzt schon etwas relativiert, aber die Aussage, dass Vinorelbin in der Cisplatin-Kombi nicht eingesetzt würde, hat mich doch etwas überrascht. Im EPAR beschreibt die EMA eigentlich das genaue Gegenteil. Da steht, dass Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin insbesondere beim nicht-plattenepithelialen NSCLC die am breitesten eingesetzte Chemotherapie-Kombination wäre. Das vielleicht noch als Anmerkung an der Stelle. Es steht an mehreren Stellen im EPAR. – Ich hätte noch eine Frage zu Folgetherapien, wenn ich gleich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu diesem Einwurf hat sich Herr Eberhardt gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Kann es sein, dass in dem Zusammenhang beim lokal Fortgeschrittenen das Cisplatin Vinorelbin hineinkommt, weil es sowohl in der Adjuvanz als auch in der simultanen Chemo-Strahlentherapie Standard ist? Kann es nicht sein, dass das daher kommt?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das wäre auch meine Interpretation. Das kann nur so sein. Vielleicht muss man da noch einmal hineinschauen, aber ich kann mir nicht vorstellen, dass das anders wäre. Das ist der etablierte Kombinationspartner zur Strahlentherapie und die etablierte Kombination der adjuvanten Therapie.

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

Herr Hastedt: Ja, gut, vielen Dank. Dann würde ich gerne noch zur Folgetherapie fragen. Das wäre uns wichtig. Wir haben hier eine Studie, die nur Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand einschließt. Die Zulassung fokussiert auch auf einen positiven PD-L1-Status. Im Kontrollarm der Studie ist es aber so, dass bei den Fällen mit Rezidiv nur bei gut der Hälfte der Patientinnen und Patienten ein Checkpoint-Inhibitor eingesetzt wurde. Wir fragen uns, ob das im Kontrollarm nicht eine deutliche Untertherapie ist; denn im Interventionsarm bekommen alle einen Checkpoint-Inhibitor. Im Kontrollarm sind wir nach Rezidiv in einer Situation, in der ein deutlicher OS-Vorteil für Checkpoint-Inhibitoren nachgewiesen ist. Sie als Kliniker und alle Leitlinien empfehlen die Checkpoint-Inhibitoren in der rezidierten Situation. Deshalb die Frage an die Kliniker, was das für die Bewertung des Gesamtüberlebens in der Studie bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich glaube, das ist genau der Punkt, den wir bisher noch nicht angeschnitten haben. Das ist vielleicht unser Kritikpunkt. Wir sind gegenüber dem Nivolumab nicht nur positiv, sondern durchaus auch kritisch. In einer Studie wie der, die hier diskutiert wird, bekommen die Patienten dreimal einen Checkpoint-Inhibitor. Die Frage ist: Reicht das aus? Wir sind der Meinung, nein. Sie werden vom gleichen Unternehmer mit Sicherheit in ein paar Monaten eine Studie vorgelegt bekommen, wo das Nivolumab auch nach der Operation weiter gegeben wurde. Diese perioperative Checkpoint-Inhibitorgabe, ist

das, was in Zukunft wahrscheinlich viel wichtiger sein wird. Dreimal Checkpoint-Inhibitor kann in dieser Situation eigentlich nur dazu führen, dass die Patienten noch besser operiert werden, dass hier eine bessere R0-Resektion zustande kommt. Die systemischen Effekte sind vielleicht für ein paar Prozent der Patienten effektiv, aber nicht für den großen Teil.

Also der Benefit ist hier die bessere Lokaltherapie, die Verbesserung der Lokaltherapiemöglichkeit und die kurative Verbesserung. Wahrscheinlich ist das der Grund. Das wissen wir aber nicht. So etwas müsste man in Zukunft in Studien abfragen. Deshalb wäre ich vorsichtig, zu sagen, die haben alle schon Nivolumab gehabt. Das ist dreimal. Das ist für mich nichts oder vielleicht nicht ganz nichts, aber es ist auch nicht das, was wir vermuten würden, was den Benefit bringt. Zum Beispiel haben die Patienten bei der PACIFIC-Studie nach der definitiven Lokaltherapie Chemo-Strahlentherapie ein Jahr Nivolumab bekommen und einen signifikanten 15-prozentigen Benefit nach fünf Jahren. Das mit dem Nivolumab geht wahrscheinlich noch besser, wenn man es hinterher noch ein Jahr lang geben würde. Aber das bleibt jetzt offen. Ich würde nur nicht zu hoch hängen, dass diese Patienten alle schon Nivolumab gehabt und die anderen das nie gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Generalkritik der Studie mit nur neoadjuvant und nicht adjuvant ist, glaube ich, bedingt korrekt. Die weiteren Studien sind alle perioperativ. Das ist korrekt. Wir wissen aber nicht, welche Patienten wirklich die adjuvante Therapie brauchen. Vermutlich werden das die non-pCR-Patienten sein, also die, die pathologisch keine komplette Remission erzielen. Ich glaube, die Studie müssen wir jetzt erst einmal so bewerten, wie sie durchgeführt worden ist. Hier zeigt sich für die zulassungsrelevante Population für das Überleben eine Hazard Ratio von 0,37 und für das EFS eine extrem überzeugende Hazard Ratio. Das EFS ist auch nach G-BA-Kriterien patientenrelevant.

Was die Nachbehandlung angeht – das war die eigentliche Frage –, ist es so, dass wir eine ähnliche Diskussion schon bei der Atezo-Studie, der IMpower 010-Studie, hatten. Da muss man sagen, das Patientenkollektiv, das dann rezidiert, oder die Rezidivmuster sind extrem heterogen. Da haben Sie Rezidivmuster, wo Sie unter Umständen bei einem lokoregionären Rezidiv noch einmal operieren. Da haben Sie Rezidivmuster, wo Sie nicht operieren können, aber bestrahlen. Da spielt dann die Checkpoint-Inhibitortherapie überhaupt keine Rolle. Da haben Sie vielleicht eine singuläre zerebrale Metastase, die operiert und strahlentherapiert werden kann. Da spielt die Immuncheckpoint-Inhibitortherapie auch keine Rolle. Sie haben ein extrem heterogenes Patientenkollektiv. Ich aus meiner Sicht würde mit den Diskussionen, die wir auch bei der Atezo-Studie hatten, sagen, 50 Prozent sind schon ziemlich hoch. Ich würde überhaupt keinen Nachteil der Kontrollgruppe betreffs der Nachbehandlung sehen, sondern das damit begründen, dass bei diesen kurativ behandelten Patienten ein sehr heterogenes Rezidivmuster zu verzeichnen ist.

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

Herr Hastedt: Ja, prinzipiell ist die Frage beantwortet. Ich frage mich nur, ob es Daten für diese heterogenen Situationen im Rezidivmuster gibt, die bedingen, dass bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten keine Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden können. Ich glaube, bei der IMpower haben wir damals doch sehr bezweifelt, dass so eine hohe Rate an Patientinnen und Patienten im Rezidiv nicht für einen Checkpoint-Inhibitor infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger und anschließend Frau Dauber.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ja, ich glaube, die Diskussion war auch bei der IMPower, dass man dann wirklich Einzelfallanalysen machen muss. Das sind nicht viele Patienten gewesen. Ich gehe davon aus, dass BMS – Frau Dauber hat sich gerade gemeldet – Rezidivmuster hat und dass das vielleicht noch etwas substantiiert werden kann. Aber ich

glaube, generell ist der Approach so, dass es sehr heterogen ist, was die Rezidive angeht und dass dann beileibe nicht jeder Patient gleich einen Immuncheckpoint-Inhibitor als nächste Therapie bekommt.

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

Frau Dr. Dauber (BMS): Vielen Dank, Herr Griesinger. Noch ein Punkt dazu: Die adjuvante Therapie im Rahmen der Studie war rein optional und konnte eine Chemo- oder Chemoradiotherapie sein. Sowohl die Gabe der Therapie als auch die Art der Therapie lag im Ermessen des Prüfarztes. Genauso ist es mit den Folgetherapien, die nach Studienende gegeben werden konnten. Die sind patientenindividuell entschieden worden. Wie Herr Griesinger sagt, ist nicht ganz klar, in welchem Setting der Patient zum jeweiligen Rezidiv war, ob er im Rezidiv war oder ob es ein Lokalrezidiv war, sodass hier die Nachfolgetherapien patientenindividuell gegeben wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte, danach Frau Pitura. Dann müssen wir langsam zum Ende kommen.

Herr Dr. Vervölgyi: Meine Frage geht in die gleiche Richtung wie die von Herrn Hastedt, nämlich zu den Folgetherapien. Wir dürfen nicht vergessen, dass das eine weltweite Studie ist. Das heißt, die Kriterien, wann man welche Therapien einsetzt, können ganz unterschiedlich sein, zum Beispiel abhängig von den Versorgungsstandards. Vielleicht sind auch Kosten ein Problem. Diese Gründe kann es theoretisch auch geben. Was man grundsätzlich zu den Folgetherapien sagen muss, ist: Von den 65 Prozent, die ein Rezidiv hatten, haben nur 48 Prozent überhaupt eine Folgetherapie bekommen. Ich glaube, das ist auch ein Punkt, den man adressieren muss. Die Angaben, die wir haben, beziehen sich auf alle Folgetherapien. Ich glaube, hier wäre es sinnvoll, zu wissen, welche die erste nachfolgende Therapie war, weil das das ist, was man am ehesten einschätzen kann, was die Patienten in dem Sinne benötigen. Deshalb wäre meine Frage an den pU, ob es diese Angaben gibt und ob Sie diese zur Verfügung stellen können, um das besser einschätzen zu können.

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

Frau Böhm (BMS): Sie sagen ganz richtig, Herr Vervölgyi, 48 Prozent erhielten eine Nachfolgetherapie. Wir haben diese Analysen nicht speziell für die nächste, also für die subsequenzielle Therapie vorrätig oder vorhanden. Ich müsste nachprüfen, ob wir diese Angaben liefern können.

Ich möchte zu Ihrem ersten Kommentar noch anmerken: Wir haben regional Subgruppenanalysen durchgeführt und bei keinem der Endpunkte irgendeine Anzeichen gesehen, dass die Region, in der die Studie durchgeführt wurde, irgendeinen Einfluss auf den Behandlungseffekt hatte. Der Behandlungseffekt war homogen über Regionen hinweg, sodass ich denke, dass wir diesen Punkt möglicherweise nicht in allen Regionen zugelassen oder die Therapien erstattbar, dass wir diesem Punkt begegnen können. Ich möchte zu den nachfolgenden Immuntherapien anmerken, dass die im Vergleichsarm bei einem Viertel der Patienten möglich waren und auch genutzt wurden. Dabei waren auch Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, das reicht mir erst einmal.

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

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es um die Kombinationspartner für die platinbasierte systemische Therapie. Die wurden erst nach Randomisierung zugewiesen. Vor der Randomisierung wurde in der Studie lediglich das Platinderivat, Cisplatin oder Carboplatin, ausgewählt. Deshalb wollte ich fragen: Warum wurde nicht die komplette Therapie vorab festgelegt, sondern nur die Platinkomponente?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Das kann ich gerne übernehmen, ohne eine definitive Antwort darauf zu geben. Sie sagen ganz richtig, die Platinkomponente war vorher anzugeben und in dem Fall zu begründen, in dem der Patient nicht Cisplatin erhalten konnte. Wir haben gerade gehört, dass die Wahl des Kombinationspartners patientenindividuell ist und dass es kaum Evidenz gibt, insbesondere für die Neoadjuvanz, die eine Präferenz geltend macht. Auch die Kriterien, haben wir gehört, sind unscharf, sodass die Auswahl patientenindividuell getroffen nicht vorab dokumentiert werden konnte, sollte. Ich sehe das Problem, das das IQWiG in dem Fall hatte, dass es hier keine Subgruppenanalysen definieren konnte, aber die Subgruppenanalysen, die wir angestrengt hätten, wären ohnehin, denke ich, nicht sehr aussagekräftig gewesen. So, denke ich, haben wir das Konzept der patientenindividuellen Therapie mit der Gesamtheit der Studie und mit der Gesamtheit des Vergleichsarms adäquat umgesetzt.

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

Frau Pitura: Ja, danke schön.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte nur kurz ergänzen: Das lag in der Studie sicherlich auch daran, dass der Arm, um den es hier geht, nämlich die Chemotherapie-plus-Nivolumab-Arm, erst nachträglich eingeführt worden ist. Trotzdem hätte man an der Stelle das auch vor Randomisierung machen können, um zu gewährleisten, dass Subgruppenanalysen möglich gewesen wären. Das ist aber in der Studie nicht passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Möchte der pU das kommentieren? – Nein? – Okay. Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Böhm, noch einmal das Wort für eine Zusammenfassung.

Frau Böhm (BMS): Recht herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Ich denke, wir hatten eine intensive und gute Diskussion, sodass ich mich an dieser Stelle kurzfassen kann. Wir haben über den Stellenwert der Neoadjuvanz im Vergleich zur Adjuvanz viel gehört. Wir haben viel davon gehört, dass die Wahl des Kombinationspartners patientenindividuell entschieden werden muss und dass Kriterien hierfür nicht notwendigerweise feststehen. Uns ist es wichtig, noch einmal zu betonen und zu unterstreichen, dass wir die Studie CheckMate 816 im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren für bewertungsrelevant erachten. Die Studie hat für den Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet bewertbare Daten, nämlich insbesondere für die Patienten, für die die Chemotherapie die patientenindividuell geeignetste Therapie im präoperativen Setting darstellt. Die Ergebnisse der Studie – das haben wir an mehreren Stellen gehört – sind überragend und weisen einen deutlichen Überlebensvorteil der Nivolumab-Chemotherapie-Kombination aus. Sie sind auch über andere Endpunkte positiv, weisen große Effekte auf und zeigen so, dass ein Zusatznutzen dieser Therapie, der in seinem Ausmaß als erheblich zu bewerten ist, aufgezeigt werden kann. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhm. Herzlichen Dank, insbesondere an unsere drei Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, und an die Fragesteller. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was heute diskutiert worden ist.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und wenn wir uns vor Weihnachten nicht mehr sehen, frohe Weihnachten, einen guten Rutsch, und nächstes Jahr geht es genauso trostlos weiter wie dieses Jahr. Die Hoffnung stirbt zuletzt. Ihnen gute Besserung, Herr Eberhardt, dass das Händchen irgendwann wieder funktioniert. Die Tragik hat voll zugeschlagen. Herr Wörmann, Sie sind, glaube ich, bei der nächsten Anhörung noch dabei.

Wir sehen uns in zwei Minuten bei Glofitamab beim DLBCL wieder. Für den Rest sage ich schönen Tag noch und bis zum nächsten Mal. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:13 Uhr