

Mündliche Anhörung

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

hier: Wirkstoff Nivolumab (D-707)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. November 2021
von 14:06 Uhr bis 14:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Friedrich
Frau Dr. Kupas
Herr Nouvertné
Frau Ulbrich

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

Frau Dr. Mark
Frau Hecker

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

Frau Ahrens
Frau Dr. Sibbe

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Prof. Dr. Tannapfel
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:06 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, mit einiger Verzögerung: Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Es geht um ein neues Anwendungsgebiet für Nivolumab. Wir hatten leichte Internetprobleme, daher die Verspätung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September 2021. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, AIO, sowie die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin in einer gemeinsamen Stellungnahme, der vfa als Verband sowie MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma als weitere pharmazeutische Unternehmer.

Zunächst muss ich die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb sind zugeschaltet Frau Friedrich, Frau Dr. Kupas, Herr Nouvertné und Frau Ulbrich, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Eberhardt, für die DGHO Frau Professor Dr. Tannapfel und Herr Professor Dr. Wörmann, für den vfa Herr Dr. Rasch, für MSD Frau Dr. Mark und Frau Hecker sowie für Roche Frau Ahrens und Frau Sibbe.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zum Wirkstoff in diesem Indikationsgebiet einzugehen. Anschließend würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Friedrich, Sie haben das Wort.

Frau Friedrich (BMS): Vielen herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns sehr, heute erneut zu Nivolumab und Ipilimumab bei Ihnen sein zu dürfen. Zunächst möchte ich gern das Team von BMS vorstellen, das gemeinsam Ihre Fragen beantworten wird. Es ist zum einen Frau Dr. Kupas, die für die methodischen Themen zuständig ist, Frau Ulbrich, die die medizinischen Fragestellungen abdeckt, Herr Nouvertné, der für Fragen zum Dossier zur Verfügung stehen wird, und ich - Iris Friedrich - ich leite bei BMS den Bereich Market Access für die onkologischen Indikationen.

Nivolumab und Ipilimumab sind im Unterausschuss gut bekannte und oft bewertete Wirkstoffe. Etwas anderes ist heute ganz neu, und das ist das Anwendungsgebiet, das maligne Pleuramesotheliom. In dieser Indikation gab es bisher noch kein einziges Nutzenbewertungsverfahren. Das bedeutet, dass es mindestens seit Einführung des AMNOG in 2011 keine Zulassung mehr in dieser Indikation gegeben hat. Tatsächlich gibt es fast keine zugelassenen Therapien in dieser Indikation. Hinzu kommt, dass das maligne Pleuramesotheliom mit einer medianen Überlebenszeit von meist unter einem Jahr eine Tumorerkrankung mit äußerst schlechter Prognose ist. Sie sehen, meine Damen und Herren, wir haben es hier mit einer Indikation mit einem äußerst hohen ungedeckten medizinischen Bedarf zu tun.

Lassen Sie mich daher ein paar Worte zu diesem Anwendungsgebiet verlieren. Die Hauptursache für die Entstehung des Tumors ist das Einatmen von Asbestfasern. Daher kommt es zu dieser Erkrankung insbesondere bei berufsbedingter Asbestexposition, wie es bei vielen handwerklichen Berufen, zum Beispiel im Bau- oder Schiffsbaugewerbe, lange Jahre der Fall war. Das Pleuramesotheliom ist daher zumeist als Berufskrankheit anerkannt. Auch wenn inzwischen die Verwendung von Asbest verboten ist, treten aufgrund der langen Latenzzeit heute noch Neuerkrankungen auf.

Nun zur vorliegenden Nutzenbewertung. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Wir haben aus dem Beratungsgespräch mitgenommen, dass diese zVT in einer klinischen Studie durch eine platinbasierte Chemotherapie, bestehend aus einem Platinderivat plus Pemetrexed, abgebildet werden kann. Die Tripelkombination, in der noch Bevacizumab hinzugefügt wird, ist ein weiterer Komparator. In unserer Studie, der CheckMate 743, war der Komparator die gerade genannte platinbasierte Standardchemotherapie, das heißt Cis- oder Carboplatin plus Pemetrexed. Hiermit haben wir aus unserer Sicht die zVT in der Studie korrekt abgebildet. Die Tripeltherapie mit Bevacizumab spielt insbesondere im Versorgungsalltag eine untergeordnete Rolle.

Nun zum Ausmaß des Zusatznutzens von Nivo plus Ipi gegenüber der zVT. Wir sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Population, das heißt für beide Tumorphistologien, für sachgerecht an. Lassen Sie mich die Kernergebnisse für den Zusatznutzen aus unserer Sicht zusammenfassen. Erstens gibt es einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben mit einem Hazard Ratio von 0,74. Dies bedeutet eine mehr als 25-prozentige Reduktion des Risikos, zu versterben. Über die beiden Tumorphistologien hinweg ist das mediane Gesamtüberleben für Nivo plus Ipi vergleichbar, und die relativen Effekte sind gleichgerichtet.

Zweitens. Bei der Morbidität und der Lebensqualität zeigt sich, basierend auf dem LCSS-Meso, unabhängig von der Tumorphistologie ein erheblicher Zusatznutzen bei den krankheitsbedingten Symptomen und ein beträchtlicher Zusatznutzen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Auch beim EQ-5D VAS zeigen sich Vorteile.

Den bedeutenden Vorteilen im Gesamtüberleben, der Morbidität und der Lebensqualität, wie gerade geschildert, stehen Nachteile in nur einer der vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse gegenüber. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen und den unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch führen, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Deshalb halten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivo plus Ipi für alle Patienten für gerechtfertigt.

Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir diese zentralen Punkte aus unserer Sicht darstellen konnten. Wir freuen uns jetzt sehr auf die Diskussion und auf Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Klinikerin und die Kliniker. Die beiden Punkte hat Frau Friedrich gerade adressiert, und es sind die entscheidenden Punkte. Die erste Frage lautet: Ist die Tumorphistologie ein sachgerechtes Differenzierungskriterium? Wir sehen, dass infolge von Effektmodifikationen insbesondere beim Endpunkt Gesamtüberleben das IQWiG eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit epithelialer bzw. mit nicht epithelialer Tumorphistologie vornimmt. Frau Friedrich hat gerade ausgeführt, dass aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die Unterschiede nicht gegeben sind. Wie bewerten Sie diese Unterscheidung und letztlich das Ergebnis aus klinischer Sicht?

Der zweite Punkt, der von Frau Friedrich ebenfalls adressiert worden ist, betrifft den Stellenwert der Tripeltherapie. Deshalb die Frage an Sie: Welchen Stellenwert nimmt die Tripeltherapie im deutschen Versorgungskontext ein? Gibt es Patientengruppen, die von dieser Kombination besonders profitieren? Frau Friedrich hat diese Frage kurz und knapp mit Nein beantwortet, indem sie gesagt hat, die Tripeltherapie ist nicht der Standard der Versorgung, die sich nach wie vor in einer platinhaltigen Therapie plus Pemetrexed darstellt. Da bräuchten wir von Ihnen als Kliniker Orientierung. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann hat sich als Erster gemeldet. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben eine gemeinsame Stellungnahme gemacht. Diese gemeinsame Stellungnahme ist bezüglich der Autoren zu kurz in ihrem Titel. Frau Professor Tannapfel ist Direktorin des Instituts für Pathologie der Ruhr-Universität in Bochum. Sie leitet das Deutsche Mesotheliomregister. Es gibt in Bochum eine Tradition. Ihr Vorgänger, Herr Professor Dr. Müller, war schon immer Ansprechpartner für Mesotheliom. Wir haben sie gebeten,

zu der Relevanz der Histologie und auch zu den Möglichkeiten der Differenzierung Stellung zu nehmen. Deshalb wäre unser Wunsch, dass sie dazu reden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Professor Tannapfel, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Tannapfel (DGHO): Vielen Dank. – Wie Professor Wörmann schon sagte, habe ich das Deutsche Mesotheliomregister von meinem Vorgänger, Professor Müller, geerbt. Es existiert nunmehr seit 50 Jahren. Die Berufsgenossenschaften wünschen, bevor eine BK 4105 anerkannt wird, dass in Bochum das Mesotheliom bestätigt wird, nicht weil wir so toll sind und das so gut können, sondern einfach, weil die Differentialdiagnose schwierig ist und weil es ein seltener Tumor ist. Wir reden von 1.500 bis 1.600 Primärfälle Pleura pro Jahr in Deutschland. Da ist es so, dass wir die histologische Differenzierung epitheloid, sarkomatoid und biphasisch, wenn sie von unseren Fachkollegen aus der Pathologie in der Peripherie getroffen wird, zwar bestätigen, aber meist ist diese Subdifferenzierung nicht möglich, insbesondere dann, wenn Sie es an der Zytologie aus dem Pleuraerguss stellen. Dazu kann vielleicht Professor Wörmann oder Privatdozent Eberhardt besser Stellung nehmen, warum man an wenig Materialmenge das nicht resektable Pleuramesotheliom diagnostiziert. Deswegen bin ich als Pathologe der Auffassung, dass diese Subdifferenzierung als Einlasskriterium nicht sinnvoll ist. In der Studie, die angesprochen wurde, die CheckMate 743, ist es so, dass diese Klassifikation, weil es eine internationale Studie ist, aus meiner Sicht arbiträr erfolgt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Tannapfel. – Wer möchte ergänzen? – Herr Eberhardt, Sie waren angesprochen. Herr Eberhardt, bitte.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Frau Tannapfel hat es sehr klar ausgedrückt. Diese Unterscheidung ist in der Praxis sehr schwierig zu machen. Es gibt Patienten, die haben so viel Pleuraerguss, dass primär die Histologie nur aufgrund einer Zytolo– [Tonausfall] zustande kommt. Das liegt immer an der Gesamtsituation. Wenn die Patienten in einem besseren Allgemeinzustand sind, kann man versuchen – das tun wir auch –, mehr Material für die entsprechende Pathologie zu bekommen, indem man eine Thorakoskopie macht. Aber wie auch immer, das kann man nicht allen Patienten zumuten. Wir haben es in der Studie mit einer Situation zu tun, wo nicht mehr diskutiert wird, dass die Patienten in dem Sinne reseziert werden, dass größere Tumoranteile des Pleuramesothelioms entfernt werden. Es ist so, dass dieser Tumor praktisch nicht kurativ zu behandeln ist. Man kann nicht das gesamte Rippenfell operativ entfernen. Man macht in manchen Fällen mittlerweile trotzdem eine Pleurektomie/Dekortikation. Aber das ist eine kleine Gruppe von Patienten. Die größere Gruppe von Patienten ist die, die in diese Studie gegangen ist. Das sind die Patienten, wo primär kein operatives Vorgehen möglich ist und auch nicht in Erwägung gezogen wird.

Was ich sonst nicht so gerne sage: Beim Lungenkarzinom, beim Pleuramesotheliom, wird eine palliative Systemtherapie gemacht. Da muss man sagen – das kommt in unserer Stellungnahme sehr gut heraus –, seit 2003, seit der ersten Studie mit Cisplatin und Pemetrexed vs. Cisplatin hat sich beim Pleuramesotheliom nichts Wesentliches getan. Klinisch haben wir bis dato keinen Benefit gesehen. Wir haben mit dieser kombinierten Immuntherapie das erste Mal eine Alternative, die in dieser großen randomisierten Phase-III-Studie getestet worden ist und positive Ergebnisse gebracht hat. Insofern sind wir sehr zufrieden, dass wir eine neue Option haben. Wie gesagt, die Unterscheidung der Histologien ist, wie Frau Professor Tannapfel das erwähnt hat, schwierig, weil es ein fließender Übergang ist und man nicht von null/eins sprechen kann, sondern das ist eine viel komplexere Einteilung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eberhardt. – Sie sagten gerade, dass sich seit Platin plus Pemetrexed keine relevante neue und zielführende Therapieoption ergeben habe. Kann ich daraus entnehmen, dass die zweite Frage, die ich gestellt hatte, ob die Tripeltherapie im Behandlungskontext eine eigenständige Rolle spielt, mit Nein oder mit Jein zu beantworten ist? Gibt es Patienten, die von der Tripeltherapie profitieren? Oder kann man

sagen, die laufen im Prinzip genauso wie die, die mit Platin plus Pemetrexed behandelt werden? Das war für die Binnendifferenzierung hier wichtig.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Es gibt keine Zulassung für die Tripeltherapie, für die Kombination mit Bevacizumab. Die Ergebnisse sind in Deutschland nicht in die Versorgungsrealität übergegangen. Die Studien sind in Frankreich gemacht worden. Die französischen Arbeitsgruppen haben damit ganz gute Erfahrungen gemacht. Auf der ESMO-Skala ist der Benefit nicht so, dass wir das in die Behandlungsrealität übernommen haben. Es ist in Deutschland eher eine Seltenheit, dass solche Behandlungen gemacht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, eine klare Aussage. – Herr Wörmann, noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kaum. Der erste Punkt macht deutlich, dass es ein Problem mit der histologie- oder zytologiebasierten Einteilung wäre, dass man einen Teil der Patienten aus der Therapie nehmen müsste, obwohl sie ein ansprechendes Mesotheliom hätten. Das können wir nicht machen, wenn die pathologische Diagnostik so wackelig ist. Ich muss Frau Tannapfel in ihrer Selbsteinschätzung ein bisschen widersprechen. Wir denken wirklich, dass sie auf diesem Gebiet sehr gut ist.

Der Punkt bezüglich des Bevacizumab wäre: Bevacizumab führt zu einer medianen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, und zwar um gut zwei Monate. PFS war nicht deutlich verlängert, aber, wenn ich es richtig erinnere, ein Viertel der Patienten in der französischen Studie hatte eine Hypertonie Grad 3 unter Avastin, und 6 Prozent hatten thromboembolische Komplikationen. Das heißt, das Verhältnis von Nutzen zu Risiken ist nicht besonders günstig, und das mit den Ergebnissen, die ich gerade zitiert habe, einer medianen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um gut zwei Monate. Das ist vielleicht der Grund gewesen, warum es nie beantragt worden ist. Aber es ist sicher auch der Grund, warum es sich bei diesem komorbiden Patientenkollektiv bei uns nicht durchgesetzt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte zu dem Aspekt der Tumorphistologie einige Verständnisfragen. Immerhin war das in dieser Studie ein Stratifizierungsfaktor. Es ist in der Studie auch begründet worden: aufgrund dessen, dass es einen unterschiedlichen prognostischen Wert hat. Die epitheloide Histologie hat eine deutlich bessere Prognose als die anderen beiden, vor allen Dingen wahrscheinlich wegen des sarkomatoiden Typs, der bei den biphasischen hineinspielt. Auch in verschiedenen Leitlinien wird die prognostische Bedeutung der Histologie herausgestellt. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt, die Histologie zu diagnostizieren. Wenn es so wackelig ist, das zu diagnostizieren, warum tut man es, wenn es für die Patienten belastend ist, wenn es keinen prädiktiven Wert für die Patienten hat, also wenn damit keine Therapieentscheidung einhergeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas ausführen? – Frau Professor Tannapfel.

Frau Prof. Dr. Tannapfel (DGHO): Sie haben völlig recht: In den Leitlinien steht, dass wir diese Subtypisierung machen sollen, in epitheloid, biphasisch und sarkomatoid oder desmoplastisch. Das bezieht sich auf die Resektate. Es ist auch richtig: Man weiß, dass der epitheloide Subtyp allein von der genetischen Ausstattung die beste Prognose hat. Wir reden über Patienten, die tatsächlich ein fortgeschrittenes, nicht mehr operables malignes Pleuramesotheliom haben. Da habe ich praktisch kein Resektat, keinen Tumorblick, wo ich das genau subdifferenzieren kann: Ist es biphasisch, wie viel Prozent ist epitheloid, und wie viel ist in diesem biphasischen beispielsweise sarkomatoider Anteil? Vielmehr reden wir von Patienten, wo wir eine Zytologie haben oder eine kleine Biopsie, die zur Diagnosesicherung genommen wird. In diesen kleinen Fragmenten oder nur Zellen ist es extrem schwierig anzugeben. Biphasisch kann ich machen, wenn ich zwei Anteile sehe. Bei epitheloid weiß ich nicht: Habe ich die Zelle

gefunden, die gerade abgeschilfert ist? Wir wissen, dass der sarkomatoide Typ gar kein Zellmaterial in den Pleuraerguss abschilfert. Die tun das einfach nicht, weil das so kohäsive Tumorzellverbände sind. Somit ist die Differenzierung in der Studie natürlich erfolgt, aber Sie sehen von der Häufigkeit her, wo nicht epitheloid diagnostiziert wurde, dass ich es nicht für sicher halte, wenn wir diesen Patienten die Therapie vorenthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Tannapfel. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Frau Tannapfel hat das relativ klar und deutlich formuliert. Ich denke, dass das sicher auch dem geschuldet ist, dass man bei den Epitheloiden doch in Einzelfällen immer wieder einmal versucht, zum Beispiel Pleurektomie in das Konzept hineinzunehmen, aber dann eher in palliativer Absicht. Da man weiß, dass diese Tumore besser auf die Chemotherapie ansprechen und die sarkomatoiden oder die gemischten Tumore eben nicht, hat man versucht, das in diese Studie hineinzunehmen. Aber wie man sieht, ist es eine Klassifikation, die an ihre Grenzen gerät und die es in der Interpretation der Gesamtsituation schwierig macht. Ich würde mich dem anschließen, dass es in der Praxis keine große Relevanz für unser Vorgehen hat. Es bleibt bei vielen Patienten, bei denen nur die Zytologie möglich ist, relativ unklar, welche definitive Histopathologie vorliegt. Das ist ein Punkt, der nicht hundertprozentig abzuklären ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, eine Ergänzung oder Haken dran? – Okay. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine kurze Rückfrage. In der Studie, wenn ich es richtig verstanden habe – vielleicht kann der Hersteller es sagen –, ist es anhand einer Biopsie gemacht worden. Wenn ich es richtig verstehe, ist es bei den Patienten mit nicht resezierbarem Pleuramesotheliom nicht möglich. Allerdings muss man fragen, wieso das hier möglich war. Wenn man sich anschaut, wie viele Patienten gescreent und tatsächlich randomisiert worden sind, stellt man fest, es sind gar nicht so viele herausgefallen. Manchmal passiert es, man screent, und dann funktioniert es nicht mit der Diagnostik und die Einschlusskriterien funktionieren nicht mehr richtig oder treffen nicht mehr richtig zu, und deswegen fallen viele heraus. Das war hier gar nicht der Fall. Das passt für mich nicht ganz zu dem, was Sie sagen. Vielleicht können Sie das noch erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann der pU vielleicht zur Rationale der Stratifizierung auf der Basis der Histologie, von der wir jetzt gehört haben, dass sie sauber in den allerwenigsten Fällen möglich erscheint, etwas sagen? Das muss man mit einer Ratio hinterlegen, sonst macht man es nicht. Können Sie uns da weiterhelfen?

Frau Ulbrich (BMS): Leider können wir dazu keine Aussage treffen. Uns liegt dazu keine nähere Information vor.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es ganz platt sagen. Selbst wenn das in internationalen Studien möglich zu sein schien, heißt das nicht, dass wir in Deutschland unter den Tannapfel-Standard herunter dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): „Tannapfel-Standard“ als neuer Begriff. Frau Tannapfel, Sie werden heute richtig gut behandelt. „Tannapfel-Standard“ ist schon der zweite Begriff. Heute Morgen hatten wir die „Schilddrüsen-Community“. Das ist gut. – Herr Vervölgyi.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Wir haben schon ganz intensiv über das Thema der verschiedenen Histologien und die Schwierigkeiten, die an den Biopsien hängen, diskutiert. Sie, die

Kliniker, haben uns dazu sehr viele hilfreiche Informationen mitgegeben. Vielen Dank dafür. Meine Frage wäre trotzdem an alle Kliniker: Wenn die Einteilung aus Ihrer Sicht in dieser Form nicht sinnvoll ist, wie erklären Sie sich die erkennbar bessere Wirksamkeit, die man bei diesem Subtyp deutlich gesehen hat, zumal in der Verlängerung des Gesamtüberlebens wie auch in den unerwünschten Ereignissen, die ganz klar für die Wirksamkeit von Nivolumab mit Ipilimumab bei diesen Patienten sprechen? Wenn diese Einteilung nicht so sinnvoll ist, woran würden Sie das festmachen? Denn ein Unterschied ist eindeutig zu erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Als Erster hat sich Herr Eberhardt gemeldet.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Die Studie war nicht gepowert, um einen Benefit in den Subgruppen nachzuweisen. Das muss man berücksichtigen. Sie sehen, wenn Sie sich das Hazard Ratio anschauen, dass es einen Benefit für die Immuntherapie in der Gruppe der Patienten mit den epitheloiden Tumoren gibt. Nur erfüllt es nicht die Kriterien der statistischen Signifikanz durch die Überlappung der Intervalle. Nichtsdestotrotz ist da ein Signal, das ist richtig. Aber wie soll man das Signal interpretieren, wenn wir das von Frau Tannapfel gehört haben, was wir gerade gehört haben, wenn der Biomarker für die Bestimmung der Histopathologie problematisch ist? Welche objektive Bewertungsmöglichkeit haben wir in dieser Situation? Dann können wir nur von dem Gesamtkollektiv ausgehen und sagen: Da ist ein Benefit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Ich habe für mich mitgenommen, dass Frau Tannapfel gesagt hat: Bei denjenigen, bei denen man beides sieht, hat man eine relativ hohe Trefferquote, aber bei den anderen ist die Frage: Habe ich die richtige Zelle, die aufgrund einer Biopsie ermittelt wird, aus der ich eine verlässliche Prognose oder eine verlässliche Diagnose ableiten kann? Sie haben insgesamt die Validität der bei diesen Biopsien erzeugten Ergebnisse bei den Patienten infrage gestellt. Das ist auch das, was Sie sagen, Herr Eberhardt. – Herr Wörmann, zur Präzisierung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben nicht die Klassifikation infrage gestellt, auch nicht die prognostischen Daten, die Herr Vervölgyi eben zitiert hat. Es geht darum, ob es für uns als prädiktiver Marker für eine Therapiestratifikation ausreicht. Es ist einmal das statistische Thema, das Herr Eberhardt eben angesprochen hat; es ist dafür nicht gepowert. Und es gibt die Unsicherheit bei einem Teil der Patienten, dass das Material nicht wirklich zuverlässig ist, wir aber gezwungen würden, irgendetwas zu sagen, und das Ergebnis als prädiktiven Marker nutzen, was aber falsch wäre. Das ist das, was wir deutlich machen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, sie waren noch nicht fertig.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – ich verstehe nicht ganz die Logik, dass man sagt: Es war darauf nicht gepowert. Denn es war eine Stratifikation dieses Merkmals in der Studie vorgesehen. Es wurde aus diesem Grund darauf getestet. Es gab schon einen Hinweis, dass man das als Marker eindeutig wusste. Sonst hätte man das nicht entsprechend untersucht. Das hat Herr Vervölgyi schon ausgeführt. Wie gesagt, es ist nicht nur ein einzelnes Signal, das man hier in einem Endpunkt wie dem Endpunkt Gesamtüberleben sieht, man sieht die Kombination, zum einen einen Vorteil im Gesamtüberleben bei einem Teil der Patienten und gleichzeitig einen Nachteil im Bereich der Nebenwirkungen, die aber die klassischen Nebenwirkungen sind, die für die Wirksamkeit der Therapie sprechen. Das ist das, was mich stutzig macht. Ich habe recherchiert und festgestellt, dass lange, bevor man Checkpoint-Inhibitoren in dem Anwendungsgebiet eingesetzt hat, man schon prognostische Unterschiede anhand der Infiltration durch Lymphozyten gefunden hat. Daher wollte ich fragen, ob man das entsprechend als Erklärung für die höhere Wirksamkeit hernehmen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte antworten?

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Die Lymphozyteninfiltration ist nicht in der Histopathologie nachzusehen. Bei der Unterscheidung zwischen epitheloid und sarkomatoid oder mixed kommt nicht die Lymphozyteninfiltration hinein. Das ist eher, wie Frau Tannapfel angedeutet hat, die

mesenchymale Differenzierungsrichtung mit desmoplastisch. Das ist eine mesenchymale Transition, die nichts mit einer Lymphozyteninfiltration zu tun hat. Insofern kann man diesen Faktor, den man beim Lungenkarzinom oder auch bei bestimmten anderen soliden Tumoren diskutiert, nicht auf das Mesotheliom anwenden. Aber vielleicht kann Frau Tannapfel dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Frau Tannapfel hat sich schon gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Tannapfel (DGHO): Es ist eine gute Einlassung, weil wir wissen, dass die Lymphozyteninfiltration in einem Tumor, egal ob es ein Mesotheliom ist oder ein Kolonkarzinom oder ein Lungenkarzinom, per se für den Patienten eine bessere Prognose vermittelt. Denn man weiß, wenn jemand Lymphozyten im Tumor hat, hat er eine Abwehr, die – salopp gesagt – angedreht ist. Diese Abwehr kann ich mit zusätzlichen Immuntherapeutika stimulieren. Der reine epitheloide Subtyp hat die beste Prognose. Die wird durch die Immuntherapie geboostert und dann noch einmal durch die Lymphozyteninfiltration, die zum Teil durch die Chemotherapie induziert wird. Wir vermischen jetzt Prognose und Prädiktion. Allein die Histologie beim fortgeschrittenen nicht resezierten Pleuramesotheliom, wo ich nur zehn Zellen habe oder eine ganz kleine Biopsie, allein das als Stratifizierung, als Biomarker zu nehmen, greift zu kurz. Sie haben alle recht: Das ist prognostisch günstig. Aber wir wollen einen Biomarker. Dieser Biomarker ist nicht die Histologie epitheloid vs. nicht epitheloid. Denn wir verschlechtern die schlecht laufenden, die sarkomatoiden, noch weiter, wenn wir sie aus der Therapie herausnehmen. Denn ich weiß nicht, ob die kleine Gewebeprobe repräsentativ für den gesamten Tumor ist. Wir haben immer wieder Fälle, wo ich eine Mischung zwischen epitheloid und sarkomatoid habe. Es gibt auch noch den inflammatorischen Subtyp. Ich würde davor warnen, als Biomarker die Histologie zu nehmen. Sie ist prognostisch; völlig korrekt. Aber das darf man in diesem Fall nicht vermischen. Sie haben recht: Mesotheliome, die viele Lymphozyten haben, die eine hohe Tumormutationslast haben – die gibt es, wenn auch sehr selten –, laufen extrem gut. Aber das ist die Prognose, kein Biomarker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Tannapfel. – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Das hat viel geklärt. Vielen Dank für die umfassende Erläuterung. Eine Einschätzung von unserer Seite aus: Die Nachfragen dienen nicht dazu, dass wir intendieren, Patienten aus der Versorgung herauszunehmen. Herr Eberhardt hat eben gesagt, dass alle Patienten ein positives Signal haben, je nachdem, was auch an der Signifikanz liegt. Das ist nicht Ziel unserer Nachfrage. Es geht darum, die uns vorliegenden Daten mit Ihrer Hilfe zu verstehen und besonders gut interpretieren zu können. – Das zur Erläuterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Marx. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Rückfrage zur Verteilung in der Studie. Es scheinen ungefähr 20 Prozent der Patienten nicht epitheloid zu sein und 80 Prozent epitheloid. Ist das ungefähr das Verhältnis, Frau Tannapfel, wie sich das auch in der Praxis darstellt?

Frau Prof. Dr. Tannapfel (DGHO): Das ist in etwa so, wenn Sie die fortgeschrittenen nicht operativen Fälle, ausgewertet im Mesotheliomregister, nehmen. Wenn Sie die Serien mit chirurgischen Fällen sehen, zum Beispiel aus Hessen oder aus Heidelberg publiziert, haben Sie mehr den epitheloiden Subtyp. Der lässt sich besser operieren, da sind die Chirurgen offensiver. Die sind auch in einem früheren Stadium, die werden früher detektiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe, Herr Eberhardt nickt, Herr Wörmann auch. – Herr Jantschak, eine weitere Frage? – Keine. Wer hat weitere Fragen? – Herr Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an den pU. Der vorliegende Datenschnitt wurde bei 419 Todesfällen durchgeführt. Die finale Analyse ist nach 473 Todesfällen

geplant. Gibt es schon Daten, wann eventuell mit der finalen Analyse zu rechnen ist? Können Sie uns hierzu Auskunft geben?

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

Frau Dr. Kupas (BMS): Es gibt einen weiteren Datenschnitt; der hat bereits stattgefunden. Da sich an den Ergebnissen nichts geändert hat, haben wir im Dossier den kompletten Datenschnitt dargestellt, der auch für die Zulassung relevant war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Okay, vielen Dank für die Information.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Wir haben gerade noch einmal diskutiert. Er lag bei der Dossiererstellung noch nicht vor. Er hat zwischen Dossiereinreichung und Stellungnahme stattgefunden. Wie gesagt, die Daten sind absolut konsistent zu dem vorliegenden Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte! – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage zur Methodik an den Hersteller. Sie hatten mit dem Dossier den LCSS-Meso eingereicht. Da sind wir von deutlich unterschiedlich geplanten Beobachtungszeiten in der Dossierbewertung ausgegangen, weil, wie Sie das in der Stellungnahme richtig geschildert haben, im Protokoll missverständlich formuliert worden war, nämlich dass die Patienten im Nivolumab-Arm bis Studienabbruch beobachtet wurden und die Patienten im Vergleichsarm nur bis zum Progress. Das haben Sie klargestellt, indem Sie gesagt haben, dass im Nivolumab-Arm das nur bis zum Behandlungsabbruch beobachtet wurde, was das alles ein bisschen angleicht; das ist richtig. Ein paar Fragen hätte ich trotzdem noch. Denn ganz identisch ist die geplante Beobachtungszeit immer noch nicht. Sie haben gesagt, dass es auch im Vergleichsarm maßgeblich bis Behandlungsende war, und haben verwiesen auf die Rücklaufquoten über die Zeit. Das trifft es aber nicht 100-prozentig. Ich hätte noch eine Frage zum Interventionsarm. Da ist es so, dass die Patienten auch nach Progression weiterbehandelt werden konnten, das heißt, auch über den Progress hinaus für den LCSS-Meso beobachtet wurden. Wie viele Patienten waren es, die länger als bis zum Progress behandelt wurden und demzufolge eine längere Beobachtungszeit hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer vom pU kann das sagen?

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich habe die Zahl gerade nicht vorliegen. Ich kann sie gerne heraussuchen und sie Ihnen nach der Anhörung nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte bis Freitag. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, das wäre super. Was für die Endpunkte noch fehlt, sind die Angaben zu den Beobachtungsdauern. Das wäre sehr hilfreich, um besser verstehen zu können, was genau passiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas, Sie sollten versuchen, das halbwegs vertretbar zusammenzubekommen. Wir müssten es bis Freitag haben, damit wir nächste Woche in der AG auf der Basis dieser nachgereichten Unterlagen beraten können.

Frau Dr. Kupas (BMS): Darf ich dazu eine Rückfrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Dr. Kupas (BMS): Herr Vervölgyi, die Rücklaufquoten zeigen ganz deutlich, dass im Chemotherapie-Arm nach der Woche 18, nach Behandlungsende, ganz wenige Patienten den Fragebogen ausgefüllt haben. Von daher sind für uns die Beobachtungsdauern Behandlungsende plus zwei Follow-up-Zeitpunkte. Sie hätten dazu gerne ausführlichere Auswertungen? Denn die Behandlungsdauern haben wir im Dossier dargestellt.

Herr Dr. Vervölgyi: Sorry, ich war davon ausgegangen, dass Sie die nicht haben. Falls sie im Dossier sind, werden wir das noch einmal prüfen. Danke schön.

Frau Dr. Kupas (BMS): Das kann ich gerne mit einreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 45 Minuten zusammenzufassen, sofern Sie ein Bedürfnis danach haben. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Friedrich.

Frau Friedrich (BMS): Danke schön. – Vielen Dank für die Diskussion. Wir hoffen, wir konnten alle Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten. Ich möchte aus unserer Sicht zusammenfassen, dass wir es hier mit dem malignen Pleuramesotheliom, einer Indikation mit äußerst hohem Unmet Need zu tun haben. Es gibt fast keine zugelassenen Therapien. Wir haben eine erfolgreiche Studie, die seit langer Zeit zu einer Zulassung in diesem Therapiegebiet geführt hat. Aus unserer Sicht sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen, unabhängig von der Tumorphistologie. Nivo und Ipi wirkt unabhängig von der Tumorphistologie. Wir sehen ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben und ein Hazard Ratio zugunsten von Nivo und Ipi in beiden Histologien und sehen deshalb in beiden Histologien einen Zusatznutzen für gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank.

(Frau Dr. Kupas (BMS): Herr Hecken, darf ich kurz ergänzen?)

– Bitte schön.

Frau Dr. Kupas (BMS): Es sind fünf Patienten über den Progress hinaus behandelt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir das. Herr Vervölgyi hat es zur Kenntnis genommen. – Herzlichen Dank an den pU und an unsere drei Kliniker, Frau Professor Tanapfel, Herrn Eberhardt und Herrn Wörmann, dafür, dass sie uns hier in dieses exklusive Therapiegebiet mitgenommen haben, wo man die Hoffnung haben kann, dass man nie hineingekam; das muss man ganz klar sagen. Herzlichen Dank für die Antworten, die Sie gegeben haben, die uns ein Stück weit geholfen haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in die Gesamtbewertung einbeziehen und berücksichtigen. Danke schön denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14:50 Uhr