



Mündliche Anhörung

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

hier: Nivolumab (D-982)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Februar 2024
von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Rupp

Frau Böhm

Frau Ehrhart

Herr Dr. Sickmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und
medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Frau Prof. Leiter-Stöppke

Herr Prof. Gutzmer

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

Frau Dr. Mark

Frau Golla

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, Melanom im Stadium IIB oder IIC, adjuvante Therapiesituation. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember des vergangenen Jahres zu der, zum einen der pharmazeutische Unternehmer BMS, MSD Sharpe & Dome, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Stellungnahmen abgegeben haben.

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. Rupp, Frau Böhm, Frau Ehrhart und Herr Dr. Sickmann; für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie: Herr Professor Dr. Wörmann; für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie: Herr Professor Dr. Weichenthal, Frau Professor Leiter-Stöppke – sie fehlt – und Herr Professor Gutzmer,

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Herr Professor Gutzmer ist leider kurzfristig verhindert, während Frau Professor Leiter eigentlich da sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann streichen wir Herrn Gutzmer. Vielleicht kommt Frau Leiter noch dazu. Für MSD müssten anwesend sein: Frau Dr. Mark – Fragezeichen – und Frau Golla sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ich frage noch einmal nach Frau Professor Leiter-Stöppke. Sie ist noch nicht da.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

Frau Böhm (BMS): Das übernehme ich.

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

Frau Böhm (BMS): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns sehr, zur heutigen erneuten Anhörung zu Nivolumab bei Ihnen zu sein. Bevor ich kurz auf die Punkte eingehe, die für uns wichtig sind, möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen, die heute gemeinsam mit mir im Raum sitzen und ihre Fragen beantworten werden. Das ist zum einen Frau Ehrhart. Sie ist für alle methodischen Aspekte zuständig. Herr Dr. Sickmann wird Ihre Fragen zu medizinischen Aspekten und zur Studie beantworten. Frau Dr. Rupp beantwortet alle weiteren Fragen zum Dossier. Mein Name ist Doris Böhm. Ich leite bei BMS Deutschland den Bereich Neurostatistik.

Zunächst ein paar Worte zum Anwendungsgebiet: Mit der vorliegenden Zulassungserweiterung steht Nivolumab nun auch Patienten mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung zur Verfügung. Insgesamt ist das Rezidivrisiko besonders in den ersten zwei Jahren nach Primärdiagnose sehr hoch, selbst wenn eine vollständige Resektion erfolgte. Ein Rezidiv, insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen, verschlechtert dabei die Prognose enorm. Dies unterstreicht die Notwendigkeit von effektiven Therapiestrategien zur Prävention von Rezidiven und der Verhinderung einer Progression der Erkrankung in höhere Tumorstadien.

Das Ziel der adjuvanten Therapie ist somit, das Risiko eines Rezidivs zu verringern und damit die Chance auf Heilung zu erhalten, ohne dabei die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Dass Nivolumab dieses Therapieziel in erheblichem Maße erfüllt, zeigt die Zulassungsstudie

CheckMate 76K, die sich zum aktuellen Datenschnitt mit einer medianen Beobachtungsdauer von zwei Jahren über diesen Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs erstreckt und somit valide Ergebnisse für die Quantifizierung eines Zusatznutzens liefert.

In der Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab beim rezidivfreien Überleben. Die Behandlung mit Nivolumab reduziert das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod um 47 Prozent gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Folglich verdoppelt Nivolumab die Chance auf eine potenzielle Heilung. Auch das Risiko für ein Fernrezidiv oder den Tod konnte um 38 Prozent gesenkt werden. Die Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Patienten werden durch die adjuvante Therapie mit Nivolumab nicht klinisch relevant beeinträchtigt. Diese positiven Effekte werden ohne das Auftreten neuer Risiken bei einem bekannten Sicherheitsprofil von Nivolumab erzielt.

Im Nachfolgenden würde ich gerne auf drei Punkte eingehen, die uns wichtig sind.

Punkt 1 ist die Relevanz des Endpunkts rezidivfreies Überleben bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab. Das IQWiG bewertet den positiven Effekt in seiner Dossierbewertung von Nivolumab primär anhand der Rezidivrate, also dem binären Endpunkt, und zieht das Ergebnis für das rezidivfreie Überleben nicht heran. Aus unserer Sicht ist aber nicht nur die Frage, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch der Zeitpunkt des Auftretens für den Patienten relevant. Er korrespondiert mit der Dauer der tumorfreien Zeit. Beim rezidivfreien Überleben sehen wir Effekte in einer Größenordnung, die als erheblich einzustufen sind. Aus unserer Sicht ist dies bei der Bilanzierung des Zusatznutzes zu berücksichtigen.

Punkt 2 ist die Eignung der vorgelegten Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten. In unserem Nutzendossier haben wir die Auswertung bis zum Behandlungsende, also über den verblindeten Teil der Studie, dargestellt und dieses Vorgehen methodisch begründet. Mit der Stellungnahme haben wir aufgrund der kritischen Anmerkungen des IQWiG Auswertungen nachgereicht, in denen auch Erhebungen über das Behandlungsende hinaus berücksichtigt wurden. Auch diese MMRM-Analysen zeigen, dass es keine relevanten Unterschiede in Bezug auf Symptomatik und Lebensqualität zwischen den Behandlungsarten gibt.

Insgesamt sehen wir die Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten anhand der mittleren Veränderung über den Zeitverlauf mittels MMRM als bewertungsrelevant an, und sie sollten entsprechend dem Vorgehen bei anderen Bewertungsverfahren mit ähnlicher Fallkonstellation berücksichtigt werden.

Punkt 3 ist die Einordnung der Ergebnisse zur Verträglichkeit. Zunächst noch einmal die besondere Situation in der Studie CheckMate 76K: Hier wird eine aktive Therapie, also Nivolumab, mit einer Behandlung ohne pharmakologisch aktiven Wirkstoff verglichen. In einer solchen Situation ist es zu erwarten, dass man unerwünschte Ereignisse häufiger im aktiven Therapiearm beobachtet.

Zur Einordnung der Nebenwirkungen: Die in der Studie 76K gemeldeten unerwünschten Ereignisse liegen im Rahmen dessen, was angesichts des gut charakterisierten Verträglichkeitsprofils von Nivolumab erwartbar war. Die Sicherheit von Nivolumab ist umfassend untersucht. Es gibt bewährte Behandlungsmechanismen und Algorithmen, mit denen Nebenwirkungen gut beherrschbar sind. Die Vorteile bei den Nebenwirkungen sollten zudem vor dem Hintergrund einer möglichen dauerhaften Heilung betrachtet werden.

Somit ist festzuhalten, dass die negativen Effekte bei der Verträglichkeit gegenüber der nicht aktiven zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar als relevant für den Patienten zu betrachten sind, aber nicht, unter Berücksichtigung des kurativen Therapieansatzes, zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen sollten.

Zusammenfassend erfüllt die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard somit in erheblichem Maße die gesteckten Therapieziele für die Patienten. Mit „Patienten“ meinen wir aufgrund des vergleichbaren Krankheitsbildes und des identischen Wirkmechanismus von Nivolumab: Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren. Damit ergibt sich aus unserer Sicht in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab im gesamten Anwendungsgebiet.

Dieser Zusatznutzen beruht vor allem auf der bedeutend längeren Vermeidung von Rezidiven gegenüber dem beobachtenden Abwarten, was sich im Endpunkt rezidivfreies Überleben widerspiegelt. Dies ist das essentielle Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation; denn es gilt hier, die Tumorfreiheit so lange wie möglich zu erhalten.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns nun darauf, mit Ihnen diese und weitere Aspekte zu diskutieren und gehen gerne auf Ihre Fragen ein. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhm, für diese Einführung. Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Frau Professor Leiter-Stöppke zwischenzeitlich auch zugeschaltet ist.

Meine erste Frage geht an die Kliniker und betrifft den Punkt, den Sie am Schluss angesprochen haben, nämlich die Erwachsenen und die Jugendlichen und die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung. Ich möchte die Kliniker fragen: Wie beurteilen Sie die Vergleichbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen im Stadium IIB und IIC in der adjuvanten Behandlungssituation im Hinblick auf das Krankheitsbild, den Krankheitsverlauf, sowie die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab? Sehen Sie da Unterschiede oder ist das möglicherweise vergleichbar? – Ich habe die erste Wortmeldung von Herrn Professor Weichenthal. Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Es ist nicht das erste Mal, dass wir beim Melanom mit der Fragestellung Jugendliche konfrontiert sind, und die Antwort ist eigentlich immer die gleiche, dass die Datenlage dort und in der Epidemiologie schlichtweg nicht ausreicht, um ein krankheitsspezifisches Urteil zu treffen. Mittlerweile hat man, was den Einsatz von Anti-PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren angeht, so viele Daten, dass man sagen kann, dass der Einsatz für die wenigen Patienten, für die es in Frage kommt, aus der praktischen Sicht völlig gleichwertig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Jetzt hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur als kleine Ergänzung, ansonsten komplett identisch mit dem, was Herr Weichenthal gesagt hat. Erster Punkt für uns ist, wir haben bisher keine Hinweise darauf, dass Jugendliche unter Immuncheckpoint-Inhibitoren andere Nebenwirkungen haben als Ältere. Das wissen wir aber nicht speziell vom Melanom, sondern von anderen Erkrankungen mit überlappender Indikation, vor allem aus der Hämatologie. Deshalb unterstützt das das, was Herr Weichenthal sagt, dass wir keine Unterschiede sehen.

Der zweite Punkt ganz konkret: Wenn wir es richtig gesehen haben, waren null Patienten in der Zulassungsstudie für diese Patienten da. Jetzt kann man sagen, es gibt keine Daten, aber das heißt nicht, dass wir für null Patienten eine Subgruppe bilden können. Das haben wir früher schon einmal kritisiert. Das finden wir außerordentlich schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Leiter-Stöppke, okay, oder haben Sie noch eine Anmerkung?

Frau Prof. Leiter-Stöppke (ADO): Keine Nachbemerkung, vielen Dank. Ich hatte Probleme mit der Technik. Deshalb war ich etwas später.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Überhaupt kein Problem. Danke schön. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie absehen, wann

aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt werden können? Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe noch keine Wortmeldung. Ich sehe Herrn Dr. Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Wir haben hier eine besondere Situation in Bezug auf das Overall Survival; denn in dieser Anwendung im Stadium IIB, IIC findet die Intervention sehr früh statt. Gleichzeitig gibt es in dieser sehr vorangeschrittenen Indikation, was die wirksamen Therapieindikationen für subsequente Therapien in der Adjuvanz und im metastasierten Setting anbelangt, eine sehr große Auswahl. All dies wird dazu führen, dass ein signifikantes OS tatsächlich erst in mehreren Jahren zu erwarten ist, und dem entspricht auch unsere Planung.

Eine erste Interimsanalyse ist bei 166 Ereignissen vorgesehen. Wir rechnen mit etwa fünf Jahren oder länger bis dahin. Die finale Analyse für das OS ist bei 277 Ereignissen vorgesehen oder neun Jahre nach Studienbeginn, je nachdem, was früher eintritt. – Nur um das Ganze in den Kontext zu rücken. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes, über dessen Daten wir heute sprechen, hatten wir 34 Ereignisse. Das zeigt, wie weit wir noch von einer aussagefähigen Situation entfernt sind, die eine Analyse sinnvoll erscheinen lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sickmann. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke, der Patientenvertretung? Wer möchte? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV): Einen schönen guten Morgen! Vielen Dank an die Vorredner. Wir hätten eine Frage zum Hochrisikozeitraum. In der Literatur finden sich verschiedene Angaben, wie lang sich dieser Zeitraum beim Melanom erstrecken kann. Die Frage geht an die Kliniker. Welchen Zeitraum würde man im Anwendungsgebiet in Bezug auf die Rezidive als Hochrisikozeitraum ansetzen? Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das ist eine Frage, die uns im Hinblick auf unsere Nachsorgeleitlinien intensiv bewegt hat. Von daher kann man die Analyse der Hazard-Kurven für diese Patientengruppen relativ gut heranziehen. Als Daumenregel kann man sagen, die ersten drei Jahre sind der relevante Risikozeitraum. Danach wird es sehr flach. Das heißt, über die folgenden fünf, sechs, sieben Jahre nähern sich die Risiken wieder dem Niedrigrisikomelanom an. Aber diese ersten drei Jahre, würde ich sagen, sind der vulnerable Zeitraum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weichenthal. Gibt es Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. Herr Schmidt, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Schmidt (GKV): Die Frage ist beantwortet. Wir haben uns dazu ein wenig umgeschaut und waren auf Daten aus einer schwedischen Studie gestoßen, die im Grunde gezeigt hat, dass wohl mindestens die ersten drei Jahre, wenn nicht sogar etwas länger anzusetzen sind. Die Kurve für das Auftreten von Rezidiven ist im Stadium II doch deutlich anders als bei III und IV. Gerade bei III und IV sieht man in den ersten Jahren einen größeren Anstieg. Im Stadium II schien es uns aber nichtsdestotrotz auch im Nachgang zu dem, was Herr Weichenthal gesagt hat; mindestens drei Jahre hätten wir auch erwartet, dass das rückgemeldet wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink (IQWiG): Das schließt an das an, was schon gesagt wurde. Wir haben im Moment in der Studie noch eine relativ kurze Beobachtungsdauer, nämlich von median ungefähr 23 Monaten. Das bedeutet, dass wir bereits ab Monat zwölf in relevantem Umfang Zensierungen in der Kaplan-Meier-Kurve beim rezidivfreien Überleben sehen. Das ist ein sehr kurzer Zeitraum, der zu kurz ist, um sicherere Aussagen zu treffen.

Ich wollte noch gerne an die Frage von Herrn Hecken dazu anknüpfen, wann mit neuen Datenschnitten zu rechnen ist. Sie hatten zum OS fünf Jahre gesagt. Sie meinen fünf Jahre ab

jetzt oder fünf Jahre ab Studienbeginn? Aus den Zulassungsunterlagen war zu entnehmen, dass es sowohl eine Analyse für das rezidivfreie Überleben im IV. Quartal 2024 geben soll, als auch die OS-Analyse im I. Quartal 2029. Ist das der Zeitraum, mit dem Sie im Moment rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Machen Sie das wieder, Herr Sickmann?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Richtig, Herr Professor Hecken. – Eine weitere Analyse ist im April dieses Jahres geplant, aber ganz wichtig für Ihre Fragestellung ist: Hier geht es tatsächlich um das RFS, wie ich eben ausgeführt habe, nicht um das OS. Wir erfüllen damit eine Auflage der EMA, Ende des Jahres einen weiteren Datenschnitt einzureichen. Gleichzeitig verfolgen wir damit unsere systematische Erhebung von Langzeitdaten, also Dreijahresdaten, für diese Studie. Zum OS habe ich mich eben schon geäußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sickmann. – Frau Nink?

Frau Nink (IQWiG): Das heißt, fünf Jahre ab jetzt, also im I. Quartal 2029? Das war meine Frage. Sie haben gesagt, fünf Jahre. Mir war unklar, ab wann Sie sozusagen losrechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Die Aussagen, die ich gemacht habe, fünf oder neun Jahre, bezogen sich auf Studienbeginn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, okay oder Nachfrage?

Frau Nink (IQWiG): Wenn ich noch einmal kurz nachfragen darf? Die Studie ist schon 2019 gestartet, das heißt fünf Jahre ab 2019 würde eher so etwas in der Größenordnung 2024 bedeuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Der Zeitpunkt der Analyse für das OS, der ersten Interimsanalyse, ist an den Ereignissen festgemacht. Das sind diese 166 Ereignisse, von denen wir noch relativ weit entfernt sind. Es war nur eine Schätzung gewesen, dass das fünf Jahre oder länger dauern könnte. Nicht die Zeit ist das Entscheidende, sondern tatsächlich die Ereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage ist beantwortet, Frau Nink?

Frau Nink (IQWiG): Ja, vielen Dank. Ich glaube, präziser kann man das jetzt noch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Schmidt, GKV, noch einmal.

Herr Schmidt (GKV): Wir haben noch eine Frage mit Blick auf die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diese richtet sich vor allem an die ADO. Sie haben in ihrer Stellungnahme auf das hohe Rezidiv- und Sterberisiko im Anwendungsgebiet hingewiesen und auch auf die Prognose der Patienten, die insbesondere im Stadium IIC schlecht ist und damit eigentlich eine effektive aktive Therapie erforderlich macht. Weiterhin haben Sie ausgeführt, dass aufgrund fehlender effektiver therapeutischer Optionen eine beobachtende Nachsorge der therapeutische Standard in den letzten Jahren war. Das habe ich jetzt als Vergangenheitsform gelesen.

Herr Professor Gutzmer hat in der mündlichen Anhörung zu Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vor ungefähr einem Jahr gesagt, dass in der Klinik Erwachsene und auf Antrag auch Jugendliche bereits mit PD-(L)1-Inhibitoren behandelt werden. Mit Pembrolizumab liegt bereits seit Mai 2022 eine aktive, wirksame, sichere und zugelassene Therapie für die Patienten in diesem Anwendungsgebiet vor.

Wir würden insbesondere nach Ihrer Aussage in der letzten mündlichen Anhörung davon ausgehen, dass diese Therapien bereits in der Versorgung etabliert sind und Ihre

Stellungnahme so verstehen, dass Sie die aktive Therapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren als einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet sehen würden. Haben wir Sie da richtig verstanden? Dazu würde ich mir eine Rückmeldung wünschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Weichenthal, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das ist richtig. Wir haben diese Situation schon des Öfteren gehabt, dass im Grunde wirkstoffäquivalente Zulassungen insbesondere bei Anti-PD-(L)1-Antikörpern mit Versatz von wenigen Monaten erfolgten und wo es tatsächlich so ist, dass diese Therapien zumindest bei uns in der klinischen Praxis auch in einem solchen kurzen Zeitraum praktischer Standard geworden sind. Inwieweit das die Einschätzung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie beeinflusst, ist, glaube ich, eine andere Frage, weil der Ausgangspunkt – und deshalb die Vergangenheitsform – die Realität der letzten drei, vier Jahre ist, wo wir nur auf besonderen Antrag und insbesondere bei Stadium IIC analog zum Stadium III eine Therapie beantragt hatten, aber im Grunde die engmaschige Nachsorge der Standard war – wenn ich Ihre Frage damit beantworte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weichenthal. – Herr Schmidt, Nachfrage oder okay?

Herr Schmidt (GKV): Ja. Ich glaube, die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss im Gemeinsamen Bundesausschuss diskutiert werden. Aber ich habe Sie jetzt so verstanden, dass der Behandlungsstandard trotz der kurzen Zeit, für die wir von der Zulassung ausgehen können, sich in Richtung aktive Therapie verändert hat, was aufgrund dieses hohen Rezidiv- und Versterberisikos im Anwendungsgebiet begründet ist.

Ich hätte noch eine Frage: Könnten Sie vielleicht etwas zum Verhältnis von Nivolumab zu Pembrolizumab sagen, wie Sie das einsetzen? Gibt es da einen Vorrang, oder sieht man das gleichauf?

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

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Aus allen vorliegenden Daten im Anwendungsgebiet Melanom, sowohl in der adjuvanten Situation, wo wir sie im Stadium III schon sehr lange einsetzen, als auch im Stadium IV, als auch Daten zu den melanomfremden Anwendungsgebieten, muss man sagen, kann man die verfügbaren Nivolumab- und Pembrolizumab-Antikörper, -Schemata und -Dosierungen praktisch als äquivalent ansehen. Das ist in Zentren durchaus manchmal heterogen, aber es gibt keine medizinisch begründbare Präferenz. Das Einzige, was gelegentlich eine Rolle spielt, ist, dass es bei Pembrolizumab sechswöchige Zyklen gibt, die für manche Patienten komfortabler sind, während bei anderen Patienten vielleicht die engmaschigere Verabreichung eine Rolle spielt, aber für die Effektivität und die Sicherheit der Anwendung spielt die Wahl ansonsten keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Sickmann hat sich noch gemeldet.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ich würde gerne noch einen Aspekt zu Ihrer Frage, Herr Schmidt, zur Berücksichtigung von Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie beitragen. Wie wir gehört haben, hat sich Pembrolizumab als ein systemischer Therapiestandard im adjuvanten Setting für das Stadium IIB, IIC etabliert. Allerdings ist es nach wie vor von der Leitlinie noch nicht erfasst, und – das ist mein wichtiger Punkt an dieser Stelle – 30 bis 50 Prozent der Patienten lehnen diese systemische Therapie ab, obwohl sie dafür geeignet wären. Das heißt, für einen beträchtlichen Teil der Patienten ist das beobachtende Abwarten nach wie vor die Therapie in der klinischen Praxis. Daraus würde ich ableiten, falls man einen Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie wünscht, dann müssten beide Optionen in der klinischen Praxis nach wie vor eine Rolle spielen, also Pembrolizumab-Adjuvant und das beobachtende Abwarten als zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sickmann. – Herr Schmidt?

Herr Schmidt (GKV): Vielen Dank an Herrn Weichenthal, dass er die Frage gleich beantworten konnte, und an Herrn Sickmann für den Kommentar dazu. Es ist richtig, dass die deutsche S3-Leitlinie darauf im Moment nicht eingeht und die DGHO nichts Entsprechendes vorliegen hat, dass das alles gerade in Überarbeitung ist, aber wenn man zum Beispiel in die NCCN-Leitlinie von 2023 schaut, da ist das Ganze schon mit der konkreten Präzisierung für die beiden Substadien, über die wir jetzt im Stadium II reden, spezifiziert. – Das nur als Hinweis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Professor Leiter-Stöppke, Sie nicken mit dem Kopf.

Frau Prof. Leiter-Stöppke (ADO): Ich möchte Herrn Schmidt in dieser Hinsicht zustimmen, dass das andere Leitlinien wie zum Beispiel NCCN schon aufgegriffen haben und die deutsche hinterherhinkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Frau Nink vom IQWiG noch einmal.

Frau Nink (IQWiG): Ich hätte noch eine Nachfrage zur Erfassung und Auswertung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse. Sie haben mit dem Dossier verschiedene Operationalisierungen immunvermittelter UE vorgelegt, darunter eine sogenannte Zusammenstellung von Select-UE. Das war eine prädefinierte Zusammenstellung immunvermittelter UE, basierend auf der MedDRA-Systematik. Die haben wir im Rahmen der Dossierbewertung herangezogen. Daneben gibt es aber eine sogenannte UESI-Zusammenstellung. Das sind weitere UE von besonderem Interesse, in die auch Ereignisse eingehen, die potenziell immunvermittelt sind, also so etwas wie Myokarditis oder Uveitis, um nur einige Beispiele zu nennen. Die Frage wäre hier, warum Sie keine gemeinsame Auswertung dieser immunvermittelten Ereignisse gemacht haben? Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. Wer macht das für den pU? – Bislang sehe ich keine Regung. Wir haben noch eine halbe Stunde Zeit, bis dahin müsste sich jemand melden. – Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (BMS): Die halbe Stunde wollte ich jetzt nicht ausreizen. – Frau Nink, Sie sprachen die unterschiedliche Art der Gruppierungen an. Es ist in Nivolumab-Studien tatsächlich Standard, diese Gruppierungen vorzunehmen. Die Differenzierung zwischen Select-UE und UESI splittet nicht vollständig. Das heißt, wir haben da einige Überlappungen. Die Studie ist konzipiert, um das Sicherheitsprofil von Nivolumab zu untersuchen und dementsprechend umfassend angelegt.

Sie haben sicherlich recht, dass wir in der Nutzenbewertung einiges an Überlappungen haben, dennoch haben wir die unerwünschten Ereignisse vollständig dargestellt. Ich denke, anhand der Effektschätzer, die wir geliefert haben, ist es auch dem IQWiG möglich gewesen, hier zu bewerten. Wir sehen natürlich die aktive Therapie gegen eine nicht-aktive Therapie und dementsprechend dort eine größere Wahrscheinlichkeit, unerwünschte Ereignisse im aktiven Arm zu sehen, dennoch sind die Effekte, die wir dort sehen, derart, dass wir nicht denken, dass diese Effekte die positiven Effekte zunichtemachen, sondern in diesem Zusammenhang bewertet werden sollten.

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

Frau Nink (IQWiG): Okay. Ich habe das jetzt so verstanden, dass die UESI teilweise in diesen Select-UE enthalten sind, aber nicht vollständig, und dass es keine umfassende Auswertung zu den Immunvermittelten gibt.

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

Frau Böhm (BMS): Das ist so zu sehen. Das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, okay?

Frau Nink (IQWiG): Ja, vielen Dank. Das nehme ich erst einmal so mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Herr Sickmann vom pharmazeutischen Unternehmer noch einmal.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ich habe eine Frage zu dem Hochrisikozeitraum, den wir eben angesprochen haben. Wir haben uns auch auf die deutsche S3-Leitlinie bezogen, die sagt, dass drei Jahre allgemein der Hochrisikozeitraum für das Melanom sei, über alle Stadien hinweg. 80 Prozent der Rezidive ereignen sich in diesem Zeitraum. Aber für das Stadium, das wir heute in dieser Anwendung besprechen, das Stadium IIB, IIC, wird gesagt, dass die ersten zwei Jahre ein besonders hohes Risiko haben. Darum wollte ich eine Nachfrage an die medizinischen Fachkreise stellen, ob man es vielleicht so sehen kann, dass drei Jahre insgesamt der Zeitraum sind, den man im Blick haben sollte, aber dass die ersten zwei Jahre ein noch höheres Risiko innerhalb dieses Zeitraums aufweisen und daher besonders relevant sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Wenn man die Hazard-Funktionen, also die Risikofunktionen für den Relapse über die Zeit anschaut, dann stimmt das, dann hat man diesen Peak tatsächlich nicht so weit verschoben, wobei das ein wenig Kaffeesatzleserei ist, weil es ein quantitativer Übergang, kein schwarz-weißer Übergang ist, wo man da einen Cut setzt. Aber Sie haben Recht. Das Maximum sitzt tatsächlich in den ersten zwei Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich noch einmal Herrn Sickmann. Sie sind hier aber nicht der Fragesteller. Ich mache das, weil wir noch etwas Zeit haben, nur, dass wir Anhörungen so machen, dass die Bänke und wir Fragen stellen und Sie kein hochnotpeinliches Verhör der Experten machen oder sogar uns befragen. Aber ich gebe Ihnen noch einmal das Wort.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Nichts liegt mir ferner als eine peinliche Befragung.

Ich wollte noch einmal auf die Antwort von Herrn Weichenthal zurückkommen. Vielen Dank dafür. Es war unser Standpunkt, dass wir gesagt haben, wir legen ausreichende Daten für diese ersten zwei Jahre vor und sind davon überzeugt, damit zwar nicht den gesamten Zeitraum, wie Sie gesagt haben, drei Jahre abzudecken, aber ein repräsentatives Bild gegeben zu haben und die Wirksamkeit der Medikation im Stadium IIB, IIC in der Adjuvanz mit kurativer Absicht darzulegen. Ganz klar, weitere Daten werden das Bild abrunden.

Aber die Frage in dem Verfahren ist: Lassen sich aus diesen Daten repräsentative Rückschlüsse auf die Wirksamkeit ziehen? Da würden wir sagen – das ist unser Verständnis – ja, das ist der Fall. Wir haben hier einen sehr starken Effekt beim RFS mit einer Hazard Ratio von 0,53 Prozent. Wir haben zudem die Reduktion des Risikos für Fernmetastasen. Wir wissen, dass die tatsächlich in der Folge prognostisch sehr negativ wirksam sind und glauben, insgesamt mit diesen zwei Jahresdaten gezeigt zu haben, dass diese Medikation in der Lage ist, das Rezidivrisiko deutlich zu verhindern und dass auf dieser Basis schon eine Bewertung der Wirksamkeit möglich ist. – Danke, Herr Hecken, dass Sie mir ermöglicht haben, das zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt wieder korrekt. Das war eine Kommentierung. Das dürfen Sie. Das war alles okay, wir sind wieder voll im grünen Bereich. – Danke. Weitere Fragen, bitte. Keiner mehr? – Doch, Herr Broicher von der KBV.

Herr Broicher (KBV): Hallo, guten Morgen! Ich habe eine Frage zu den Abbrüchen aufgrund von UE. Wir haben einen relativ deutlichen Unterschied mit 22 Prozent Abbruchraten unter Nivolumab gegen 3 Prozent Abbruch unter Placebo. Allerdings haben wir nur einen sehr

geringen Unterschied in den Behandlungsdauern. Heißt das, dass die Leute erst gegen Ende dieser einjährigen Behandlungsphase abbrechen? Oder wie kommt es dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sickmann, bitte.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Wir haben tatsächlich den Fall, dass 90 Prozent der Patienten im Nivolumab-Arm dennoch 90 Prozent der Medikation erhalten. Das ist nur möglich, wenn die Abbrüche insgesamt relativ spät erfolgen. Das ist inhärent nicht unbedingt, falls das Ihre Frage war, gleichzusetzen, dass die Nebenwirkungen auch entsprechend spät erfolgen. Tatsächlich ist es so, dass bei den Patienten im Nivolumab-Arm, die wegen Nebenwirkungen abbrechen, etwa 40 Prozent aufgrund von schweren Nebenwirkungen erfolgen, 60 Prozent aufgrund von Nebenwirkungen Grad 1 bis 2. Aber von Ihrer zeitlichen Vermutung her würde ich zustimmen, es muss so sein.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz als Ergänzung: Wir haben uns die Daten zu den Abbrüchen sehr intensiv angeschaut, weil das ein großes Thema ist. Wir sehen konsistent inzwischen in fast allen Adjuvant-Studien eine Abbruchrate zwischen 20 und 30 Prozent. Das liegt fast doppelt so hoch, wie wir es bei den Patienten in der nicht kurativen Option sehen. Ich glaube, die höchsten Daten, die wir gesehen haben, waren beim Mammakarzinom, damals Pembrolizumab, 30 Prozent Abbruchrate. Bei der Erststudie zu Nivolumab beim Melanom-Stadium III waren es 26 Prozent Abbruchrate.

Für uns ist das relevant, weil es offensichtlich so ist, dass Patienten, glaube ich, genau wie Sie es in der Studie erleben, relativ lange versuchen, es auszuhalten. Irgendwann geht es nicht mehr. Deshalb wundert es uns aus der Erfahrung heraus nicht, dass es relativ lang ist, weil Patienten schon ein hohes Vertrauen in diese Therapie haben. Insofern erscheinen uns diese Daten insgesamt relativ plausibel. Wichtig ist, glaube ich, zu sehen, dass trotz dieser Abbruchraten in allen Studien, wo die Zulassung erfolgt ist, der Unterschied beim rezidivfreien Überleben so hochsignifikant ist wie hier auch. Das heißt, der Unterschied in der Effektivität geht nicht verloren, obwohl ein Viertel der Patienten irgendwann nach der Therapie herausfällt. Auch das hängt möglicherweise damit zusammen, dass es Patienten so lange aushalten, wie es geht, und irgendwann nach ihrer eigenen Einschätzung das Verhältnis Nutzen gegen Risiko nicht mehr so hoch ist. Uns erscheinen diese Ergebnisse plausibel und liegen exakt in dem Rahmen, den wir inzwischen von anderen adjuvanten PD-(L)1-Inhibitor-Studien haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Broicher, ist Ihre Frage beantwortet? – Okay, danke schön. Wer möchte noch Fragen stellen? – Keiner mehr. Dann gebe ich Frau Böhm die Gelegenheit, kurz zusammenzufassen, was für Sie in den letzten 42 Minuten wichtig war. Dann können wir die Anhörung beenden.

Frau Böhm (BMS): Ganz herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die interessante Diskussion. Die für uns wichtigen Punkte, die ich noch einmal betonen möchte, sind adressiert worden. Wir sehen unter Nivolumab einen statistisch signifikanten Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod wird um 47 Prozent gesenkt. Die Chance auf eine potenzielle Heilung wird dadurch folglich verdoppelt.

Zur Validität dieser Auswertung: Wir haben über die Hochrisikodauer diskutiert. Frau Nink vom IQWiG hat angemerkt, dass sie Unsicherheiten sieht. Ich möchte das noch einmal in den Kontext setzen. Wir haben uns die Beobachtungsdauern angeschaut, und anhand der Perzentilen können wir sagen, dass über 80 Prozent der Patienten länger als eineinhalb Jahre nachbeobachtet wurden. Zudem ist dieser Unterschied oder diese hohe Zensierungsrate, die Frau Nink ab Monat zwölf sieht, aus unserer Sicht nicht derart, dass sie dieses Ergebnis

infrage stellt. Wir sehen ein sicheres und valides Ergebnis zum rezidivfreien Überleben. Zudem hat dieser Effekt die Lebensqualität der Patienten nicht relevant beeinflusst.

Die vorgelegten MMRM-Analysen stellen aus unserer Sicht die geeignetste Auswertungsmethode dar, um valide Ergebnisse für diese Nutzenbewertung zu liefern. Des Weiteren sind die aufgetretenen Nebenwirkungen unter Nivolumab gegenüber der inaktiven Therapie erwartbar und müssen zudem vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruchs gewichtet werden. Das Ziel der adjuvanten Therapie ist die potenzielle, langfristige Heilung.

Aus unserer Sicht zeigen die vorliegenden Daten einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB und IIC für Erwachsene und Kinder. Auch dazu hatten wir aufschlussreiche Diskussionen. Grundlage für diese Einstufung ist der eindrucksvolle Effekt beim Endpunkt RFS, der für eine bedeutende Senkung des Rezidivrisikos und damit für eine Verlängerung der tumorfreien Zeit steht.

Ich denke, dass die Fragen, die noch im Wege standen oder die Sicherheit der Daten ausgeräumt werden konnten und dass für den Patienten durch die adjuvante Behandlung mit Nivolumab eine Verbesserung der langfristigen Perspektive gewährleistet ist. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhm. Herzlichen Dank auch an Frau Leiter-Stöppke, Herrn Weichenthal und Herrn Wörmann, dass Sie uns als Experten zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich diskutieren und wägen, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen Resttag. Wir machen in exakt 15 Minuten mit dem Morbus Fabry weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr