



Mündliche Anhörung

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

hier: Tebentafusp (D-995)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2024
von 10:00 Uhr bis 10:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Immunocore Ireland Ltd.:**

Frau Dr. Schwitwalla

Frau Reynes-Cichon

Herr Dr. Fuhr

Herr Goertz

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie:**

Frau Prof. Dr. Hassel

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

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, Anhörungstag. Wir beginnen mit Tebentafusp zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms. Wir haben eine Neubewertung nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze, Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar dieses Jahres zu der Stellung genommen haben: der pharmazeutische Unternehmer Immunocore Ireland Ltd., die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Immunocore Ireland Ltd. müssten anwesend sein: Frau Dr. Schwitwalla, Frau Reynes-Cichon, Herr Dr. Fuhr und Herr Goertz, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Hassel und Herr Professor Dr. Wörmann sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, Bezug nehmend auf die Dossierbewertung und das eingereichte Dossier einleitend Stellung zu nehmen. Danach treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Immunocore?

Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Goertz.

Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, den Zusatznutzen unseres Arzneimittels Kimmtrak mit dem Wirkstoff Tebentafusp heute mit Ihnen zu besprechen. Mein Name ist Dr. Ralf Goertz. Ich bin Biostatistiker und vertrete als Berater den Antragsteller Immunocore. Mit mir im Team für Immunocore sind Herr Dr. Martin Fuhr, Frau Dr. Alexandra Schwitwalla und Frau Dr. Ann-Christin Reynes-Cichon, die für klinische Fragen zuständig sind.

Immunocore ist ein aufstrebendes Forschungsunternehmen, das aus einem Spin-off der Universität Oxford in Großbritannien entstanden ist. Der Fokus der Forschung liegt dabei auf innovativen T-Zell-Rezeptor-Therapien, wie wir sie heute mit Tebentafusp besprechen. Tebentafusp ist eine Therapie einer von der EMA als selten anerkannten Erkrankung, nämlich des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms, auch bezeichnet als Aderhautmelanom, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem bestimmten HLA-Subtyp, der in ungefähr der Hälfte der Fälle vorliegt. Tebentafusp wurde unter dem Handelsnamen Kimmtrak zugelassen und steht den Betroffenen in Deutschland seit dem 1. Mai 2022 zur Verfügung.

In der Erstbewertung hat der G-BA bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp festgestellt. Heute geht es um die erneute Nutzenbewertung von Tebentafusp aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA hatte das CHMP dem Antrag von Immunocore auf ein beschleunigtes Verfahren stattgegeben. Dies wurde damit begründet, dass in dieser Indikation ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht und die für Tebentafusp vorgelegten Daten belegen, dass das Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der öffentlichen Gesundheit von großem Interesse ist. Darauf möchte ich im Folgenden näher eingehen.

Das uveale Melanom gehört zur Gruppe der okulären Melanome. Primäre Tumoren gehen von den Pigmentzellen der Aderhaut und des Ziliarkörpers oder der Iris des Auges aus. Das uveale Melanom zählt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zu den häufigsten malignen Tumoren mit Ursprung am Auge. In etwa 50 Prozent aller Fälle entstehen Metastasen. Beim uvealen Melanom erfolgt die ausschließlich hämatogene Metastasierung zu 90 Prozent in der Leber und selten in anderen Organen, beispielsweise der Lunge, den Knochen oder der Haut. Das liegt daran, dass das uveale Melanom im Gegensatz zum kutanen Melanom keinen Zugang zum Lymphgefäßsystem hat und die Tumorbilogie eine andere ist. Die Prognose bei diesen Patientinnen und Patienten war vor der Einführung von Tebentafusp sehr schlecht. Das mediane Gesamtüberleben betrug je nach Referenz um die 12 Monate. Die Ein- bzw. Zweijahres-Gesamtüberlebensrate betrug nach der Entdeckung von Metastasen vor der Einführung von Tebentafusp gerade einmal 43 Prozent bzw. 8 Prozent. Zur Behandlung des metastasierenden uvealen Melanoms existierte keine zugelassene Standardtherapie, und es lagen international keine einheitlichen Behandlungsleitlinien vor.

Behandlungsoptionen für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung wurden weitgehend Off-Label vom kutanen Melanom übernommen und sind mit einer sehr schwachen Evidenzbasis verbunden. Diese Behandlungsmöglichkeiten beinhalten Chemotherapien oder Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren, die für die Therapie des metastasierenden Melanoms zugelassen sind. Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealen Melanom waren aber von den Zulassungsstudien zum malignen Melanom ausgeschlossen. Andere Therapien mit erwiesenem Überlebensvorteil existierten in dieser Indikation nicht. Somit waren die Therapiemöglichkeiten vor der Einführung von Tebentafusp stark eingeschränkt, und es bestand ein hoher Therapiebedarf.

Mit Tebentafusp besteht erstmalig eine wirksame Therapie zur Verfügung, die nachgewiesenermaßen das Gesamtüberleben mit einem medianen Gesamtüberleben von knapp zwei Jahren erheblich verlängert. Bemerkenswert ist auch, dass dies im Kontext einer seltenen Erkrankung in einer qualitativ hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Studie nachgewiesen werden konnte – mit einer Beobachtungsdauer von über drei Jahren und einem Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie, einer Behandlung nach ärztlicher Maßgabe, die chemotherapeutische oder immunonkologische Wirkstoffe enthalten konnte. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Patientinnen und Patienten deutlich von der Behandlung mit Tebentafusp profitieren. In der deutschen Behandlungspraxis gilt Tebentafusp daher für diese Gruppe mit positivem HLA-Status inzwischen als die Behandlung der Wahl.

Bezüglich der Sicherheit von Tebentafusp ist festzuhalten, dass die meisten unerwünschten Ereignisse, insbesondere Zytokinfreisetzungssyndrom und Hautausschlag, zu Beginn der Behandlung auftreten, also in den ersten drei bis vier Verabreichungen. Sie nehmen danach an Häufigkeit und Intensität ab. Das zeigt sich bei der medianen Zeit bis zum Beginn schwerer Nebenwirkungen im Tebentafusp-Arm acht Tage, im Vergleichsarm 59,5 Tage. Beachtlich ist vor allem die mediane Dauer schwerer Nebenwirkungen. Diese beträgt im Tebentafusp-Arm nur sieben Tage, im Vergleichsarm 20 Tage. Schwere Nebenwirkungen dauern also bei der Behandlung mit der zVT erheblich länger als unter Tebentafusp. Die Nebenwirkungen von Tebentafusp sind gut vorhersehbar und daher bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch gut beherrschbar. Entsprechende Informationen und Behandlungsempfehlungen liegen in der Fachinformation und in einer klinischen Praxisleitung vor.

In der Gesamtschau handelt es sich bei Tebentafusp um ein vergleichsweise sicheres Medikament. Die gute Verträglichkeit zeigt sich in der relativ geringen Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die in der RCT 3,3 Prozent beträgt. Damit können wir eine

der niedrigsten im Bereich der Onkologika beobachteten Abbruchquoten vorweisen. Im Vergleich dazu lag die Abbruchquote im Vergleichsarm mit 6,3 Prozent fast doppelt so hoch.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei der Behandlung mit Tebentafusp ein medianes Gesamtüberleben von 21,7 Monaten gegenüber 16,0 Monaten im Kontrollarm mit einer beeindruckenden Hazard Ratio von 0,51. In den späteren Datenschnitten konnten diese Ergebnisse trotz auftretender Verzerrungen aufgrund von Crossover bestätigt werden. Für diesen Endpunkt haben sowohl wir als auch das IQWiG daher einen erheblichen Zusatznutzen, für die Gesamtbetrachtung einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Wir stehen gern für Ihre Fragen zur Verfügung und freuen uns auf die weitere Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Goertz, für diese Einführung. Ich habe zu Beginn zwei Fragen an die Klinikerin und den Kliniker. Erste Frage: Liegen, nachdem wir Tebentafusp schon länger in der Versorgung haben, neue oder weitere Erkenntnisse aus der Anwendung vor, die besonders hervorgehoben werden sollten? Dann der spannenderer Teil: Bezüglich der zVT haben Sie neben den von uns bestimmten Therapieoptionen weitere in Betracht kommende zweckmäßige Therapieoptionen genannt. Vielleicht können Sie uns hierzu noch einige weitergehende Erläuterungen geben, damit wir noch einmal überprüfen können, ob die zVT so angemessen ist. Die Frage geht an Frau Professor Hassel und Herrn Professor Wörmann. Wer möchte beginnen?

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Soll ich anfangen?

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

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Letztlich glaube ich, im klinischen Alltag machen wir die Therapie genauso, wie wir es in Studien gemacht haben. Da gibt es nicht wirklich neue Aspekte. Das funktioniert gut. Das wird stationär eingeleitet und dann ambulant weitergegeben. Für die Vergleichstherapie sollte man in jedem Fall nennen, dass wir jenseits der Systemtherapie auch lokale Leberverfahren machen, weil das Uvea-Melanom vorrangig in die Leber metastasiert. Die waren hier in der Studie nicht inkludiert. Allerdings gibt es mittlerweile fünf, sechs randomisierte klinische Studien, die die Leberverfahren mit der systemischen Chemotherapie oder systemischen Immuncheckpoint-Blockern vergleichen und hier keinen Vorteil für das Gesamtüberleben gefunden haben, sodass ich denke, dass das, auch wenn die Leberverfahren nicht im Kontrollarm der Immunocore-Studie enthalten waren, insofern kein Problem ist, weil andere Studien zeigen, dass es keinen Vorteil im Vergleich zur systemischen Therapie bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Hassel. – Herr Wörmann, Ergänzung oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube fast, Haken dran. Vielleicht ein kurzer Punkt: Man kann auch bei solchen Erkrankungen randomisierte Studien machen. Ich wollte das erwähnen, weil wir nachher noch über andere Studien reden. Es gut, dass das geht. Noch ein kurzer Punkt ans IQWiG: Ich habe verstanden, dass Sie die Überlebenszeitanalyse aufgrund der präspezifizierten Endpunkte machen. Das ist aber drei Jahre her. Wir finden es wichtig, sich die aktuellen Daten anzuschauen, dass man sieht, dass die Überlebenskurven langfristig auseinanderlaufen und nach etwa fünf Jahren noch ein Vorteil für die behandelte Gruppe herauskommt. Es macht wirklich einen Unterschied. Es ist nicht nur ein kurzfristiger Effekt für ein paar Monate, sondern er ist relativ nachhaltig. Insofern finden wir es wichtig.

Noch die formale Frage an Frau Hassel: Wir haben nicht gesehen, dass sich die Nebenwirkungen mit längeren Therapien verstärken, sondern es ist umgekehrt der am Anfang zu beobachtende Effekt, das wir gesehen haben, innerhalb der ersten sechs Wochen sind die meisten Patienten mit Nebenwirkungen belastet, dann wird es grundsätzlich weniger und dann gut therapierbar. Das hat sich fortgesetzt. Insofern finden wir es wichtig, dass diese Spätanalysen hier vorgelegt worden sind, auch wenn sie nicht präspezifiziert waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Das ist im Prinzip bei den Nebenwirkungen die Bestätigung der Aussage von Herrn Goertz, der gesagt hat, wir haben am Anfang – sage ich einmal – einen Peak, und dann läuft das eigentlich sehr geordnet und kalkulierbar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wie bei sehr vielen dieser Immuntherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Herr Wörmann hat mir eine Aussage vorweggenommen, die ich auch machen wollte, nämlich, dass es ein super Beispiel dafür ist, dass man auch bei seltenen Erkrankungen randomisierte Studien machen kann. In diesem Fall waren es knapp 130 Patienten in Deutschland. Trotzdem ist eine Studie mit knapp 400 Patienten randomisiert möglich gewesen. Das ist ein gutes Beispiel für andere Fälle, denke ich.

Zu Ihrem Punkt, Herr Wörmann, dass wir uns auch die späteren Daten hätten ansehen sollen: Das haben wir gemacht. Wir haben auch die Daten zum neuen Datenschnitt in unsere Bewertungen aufgenommen. Das Problem hier ist allerdings, wie Sie eben gesagt haben, die fehlende Präspezifikation. Dazu hätte ich eine Frage an den pU. Sie haben im Dossier geschrieben und in der Publikation von Frau Hassel steht, dass es sich dabei um eine Auswertung von Patienten handelt, dass alle Patienten mindestens 36 Monate beobachtet worden sind. Das findet sich aber so in den Studienunterlagen nicht wieder. Könnten Sie etwas zur Präspezifikation dieses Datenschnitts sagen, weil Sie das auch in Ihrer Stellungnahme nicht gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir beginnen mit dem pU, danach kann Frau Hassel noch etwas sagen. Wer macht das für den pU?

Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.): Der zweite Datenschnitt, der spätere Datenschnitt war, wie Sie sagten, tatsächlich nicht präspezifiziert. Das war der Grund, weshalb wir uns nicht auf den konzentriert haben. Das Problem mit dem zweiten Datenschnitt ist nicht nur die fehlende Präspezifizierung, sondern auch die Tatsache, dass wir da tatsächlich Crossover haben und somit von einer Verzerrung auszugehen ist. Ich kann jetzt nicht genau sagen, wie lange die tatsächliche Beobachtungsdauer war, aber wir sehen deshalb den ersten Datenschnitt als den wichtigeren an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Vielleicht ergänzend Frau Hassel.

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Ich kann nicht viel ergänzen. Ich weiß nur, dass es minimal diese 36 Monate waren, wie der Median war. Insgesamt kann ich tatsächlich auch nicht sagen. Ich finde diesen Datenschnitt, auch wenn er nicht präspezifiziert ist, wichtig. Das kann ich nur unterstützen, weil wir trotzdem einen Effekt sehen. Der Crossover mildert den Effekt vielleicht ein wenig ab, aber er bleibt bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr von Vervölgyi, okay oder Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, das deckt sich mit dem, was wir in unserer Bewertung geschrieben haben. Bei der fehlenden Präspezifikation besteht immer die Gefahr der ergebnisgesteuerten Auswertung. Deshalb ist dieser Datenschnitt aus verschiedenen Gründen, ich sage einmal, ergebnisunsicherer als der erste. Deshalb haben wir den primär herangezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Wir hätten zwei Fragen. Wir haben leider keine Daten zur Morbidität bzw. Lebensqualität. Vielleicht können Sie sagen, wieso das so schwer möglich war. Wir haben die 70 Prozent nicht erreichen können. Das würde uns interessieren.

Frau Hassel sagte gerade etwas von den Leberverfahren. Vielleicht können Sie noch ein Wort dazu sagen, ob die bei Patienten mit Lebermetastasen standardmäßig erbringbar wären. Das wäre sehr nett.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte beginnen? – Herr Goertz, bitte.

Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.): Es ist schade, dass die Lebensqualitätsdaten nicht wirklich gut auswertbar sind. Es ist tatsächlich so, dass die Rücklaufquoten recht niedrig sind. Da sind wir aber, glaube ich, in unserem Setting nicht alleine. Das ist sehr häufig der Fall. Deshalb ist es so, dass die Daten nicht aussagekräftig sind, was wir schon bedauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Hassel zu den Leberverfahren.

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Vielleicht noch kurz zur Lebensqualität: Aus meiner Sicht wird das immer etwas überbewertet. Bei den Fragebögen, die wir zur Lebensqualität mitlaufen lassen, kann man in alle Studien schauen, sowohl beim Uvea-Melanom als auch bei anderen Tumoren. Die ist in aller Regel durch diese Therapien, die relativ wenig langfristige Nebenwirkungen machen, kaum eingeschränkt. Insofern finde ich persönlich, das ist im Verlauf der Studie normal, dass man immer weniger Daten hat, immer weniger Patienten Lust haben, diese Fragebögen auszufüllen. Ich persönlich kann Ihnen nur von der Klinik Rückmeldung geben, dass die Lebensqualität super ist. Das, was die Lebensqualität bei den Patienten beeinträchtigt, ist, dass sie nach dieser ersten Phase einmal die Woche in die Klinik müssen, wo natürlich Nebenwirkungen auftreten können. Aber insgesamt ist die Lebensqualität rein von der klinischen Routine sicher als sehr gut bewertet, auch wenn wir die Daten nicht im Detail haben.

Zu den Leberverfahren muss man sagen, wir wenden die in der Klinik dann an, wenn zum Beispiel die Tumorlast in der Leber sehr hoch ist. Dann kombinieren wir es auch gerne mit dem Tebentafusp, um im Prinzip die Tumorlast zu reduzieren und damit die Chance einer Immuntherapie zu verbessern. Daten für eine solche Kombination gibt es noch nicht, wir versuchen aber, sie jetzt zu erheben. Letztlich ist das Leberverfahren eine Alternative für Patienten, die vom HLA-Typ nicht für die Tebentafusp-Therapie passen. Das ist immerhin die Hälfte der Patienten. Bei diesem Leberverfahren – das zeigen die Studien – schwanken die Ansprechraten zwischen fünf und 40 Prozent. Man muss sagen, das sind Daten aus Studien. In der klinischen Routine scheint das von der Ansprechrate eher am unteren als am oberen Rand zu liegen. Aber man kann eine Tumorkontrolle in der Leber für einige Monate erreichen. Das ist aber nichts, mit dem wir langfristig Erfolg haben können. Rein vom Ranking her ist es sicher etwas, was nach der Immuntherapie mit dem Tebentafusp geschaltet ist oder als Alternative für Patienten, denen wir kein Tebentafusp geben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hassel. – Frau Teupen, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Teupen: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich Herrn Jantschak, danach Herrn Vervölgyi. Herr Jantschak, KBV. Herr Jantschak? – Dann würde ich Herrn Vervölgyi vorziehen.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. Ich wollte kurz etwas zu dem sagen, was Frau Hassel gerade gesagt hat, nämlich, dass es in Studien häufig so ist, dass die Lebensqualitätsrückläufe abnehmen. Das ist wahr. Das ist in allen Studien tatsächlich so. Ob das so sein muss, ist eine andere Frage. Aber es ist so. Hier ist es aber der Fall, dass sogar weniger als 70 Prozent überhaupt in die Auswertung eingehen. Das heißt, für die noch nicht einmal ein Baseline-Wert oder ein Folgewert vorhanden ist. Das ist eine Situation, die wir in vielen anderen Studien anders sehen, dass die Patienten die Fragebögen länger ausfüllen und deshalb in anderen Studien durchaus verwertbare Lebensqualitätsdaten vorhanden sind.

Ich hätte noch eine Frage an den pU, und zwar geht es um die Folgetherapien. Wir hatten geschrieben, dass keine Angaben dazu vorliegen, wie viele Patienten überhaupt eine Folgetherapie bekommen haben. Das haben Sie auch mit der Stellungnahme nicht vorgelegt. Haben Sie Daten dazu? Können Sie vielleicht für beide Datenschnitte sagen, wie viele das waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Goertz, vermute ich. Oder wer macht das?

Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.): Frau Reynes-Cichon macht das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Reynes-Cichon, bitte.

Frau Reynes-Cichon (Immunocore Ireland Ltd.): Wir haben Folgetherapien in unserer Stellungnahme dargestellt, veröffentlicht. Eine systemische Folgetherapie haben insgesamt 59 Prozent im Tebentafusp-Arm und 58 Prozent im Vergleichsarm bekommen. Primär sind das andere Immunotherapien, die wir gesehen haben, aber es sind auch Chemotherapien dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt höre ich nichts mehr. – Herr Vervölgyi, eine Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Die Angaben zu den systemischen Folgetherapien haben wir in unserer Dossierbewertung dargestellt. Es ging jetzt um die Frage, wie viele insgesamt überhaupt eine Folgetherapie bekommen haben, weil auch andere als systemische Therapien als Folgetherapie gegeben worden sind.

Frau Reynes-Cichon (Immunocore Ireland Ltd.): Jegliche Folgetherapie – die Daten können wir sicherlich nachreichen – haben 64 Prozent der Patienten im Tebentafusp-Arm und 63 Prozent der Patienten im Kontrollarm bekommen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann rufe ich jetzt noch einmal Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ist er jetzt zu verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, er ist zu verstehen.

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage geht in eine ähnliche Richtung, und zwar hinsichtlich der Folgetherapien. Wie viele Patienten haben als Folgetherapie eine lokale auf die Leber gerichtete Therapie zur Behandlung von Lebermetastasen bekommen? Kann sich der pharmazeutische Unternehmer bitte dazu äußern?

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

Frau Reynes-Cichon (Immunocore Ireland Ltd.): Diese Daten sind definitiv in der Stellungnahme veröffentlicht. Eine lokale Therapie haben 11 Prozent der Tebentafusp-Arm-Patienten und 18 Prozent der Kontrollarm-Patienten bekommen.

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank. Dazu noch eine Frage: Was war die Rationale dafür, diese Lokalthérapien aus der Studie herauszunehmen, sowohl als Einschlusskriterium – das durfte nicht davor erfolgt sein – und auch nicht in der Studie?

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

Herr Dr. Fuhr (Immunocore Ireland Ltd.): Zu den genauen Beweggründen im Studienprotokoll können wir an der Stelle leider keine Stellung nehmen. Was wir dazu sagen können, ist, dass das Studienschema vorher sehr detailliert mit Fachgremien diskutiert wurde und man versucht hat, sich einem internationalen Standard anzunähern. Aber wie

gesagt, über die genauen Beweggründe, warum in diesem Fall keine lokalen Verfahren berücksichtigt wurden, können wir hier keine Aussage treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, das müssen wir so zur Kenntnis nehmen.

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Vielleicht kann ich dazu kurz etwas ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Professor Hassel.

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Es gab vorher eine Second- und Laterline-Studie, in der Leberverfahren erlaubt waren und in der, glaube ich, 45 Prozent der Patienten Leberverfahren hatten, bevor Tebentafusp in der späteren Linie gegeben wurde. Das heißt, letztlich weiß man, dass es prinzipiell funktioniert. Das Problem mit den Leberverfahren ist, glaube ich, dass wir das im Prinzip wie eine Firstline-Therapie werten müssen, wenn es die ganze Leber betrifft. Wenn ich die Metastasen mit einer Chemotherapie behandle, ist es letztlich egal, ob ich sie i.V. oder ob ich sie in die Leber gebe. Dann ist das eine Firstline-Therapie. Warum das nicht in dem Kontrollarm drin ist, darüber kann man diskutieren. Es war eine weltweite Studie, und viele Kriterien, die den Kontrollarm betreffen, sind so gefallen, dass möglichst viele Länder entsprechend behandeln und einschließen konnten.

Ich kann aus der klinischen Routine nur sagen, dass das Leberverfahren immer so gut ist wie der Anwender, der das Leberverfahren durchführt. Ich muss im Nachhinein sagen, ich habe es für eine weise Entscheidung gehalten, die Leberverfahren hier außen vorzulassen, weil sie zu stark durch das Know-how des Durchführenden beeinflusst werden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz die Bestätigung dessen, was Frau Hassel zuletzt gesagt hat: Wir haben inzwischen relativ viel Erfahrung mit vergleichenden Studien zu Leberverfahren, konkret am ehesten beim HCC – das ist auch mit Ihnen diskutiert worden –, aber auch beim kolorektalen Karzinom und isolierten Lebermetastasen. Es ist genau so, wie es Frau Hassel sagt, es hängt sehr viel von der Logistik vor Ort und von der Einzelexpertise derjenigen ab, die das machen. Ich hätte mich schwer getan, jetzt hier zu sitzen und darüber zu diskutieren in einer randomisierten Studie, wenn das ein Vergleichsarm drin gewesen wäre, weil es so davon abhängig ist, wie es durchgeführt wird. Ich glaube, es war wirklich klug, es nicht zu tun.

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

Herr Dr. Jantschak: Wir haben jetzt erfahren, dass das circa 18 Prozent im Vergleichsarm als Folgetherapie bekommen haben. Wie häufig macht man das in dem Anwendungsgebiet überhaupt? Es scheint eine Rolle zu spielen, aber wie häufig wird so ein Verfahren angewendet? Sind das ungefähr 18, 20 Prozent, oder wie viel muss man sich im deutschen Versorgungskontext vorstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Hassel und dann Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Letztlich ist das ein Verfahren, das wir immer dann anwenden, wenn die Patienten ihren Progress vorrangig in der Leber aufweisen, und das ist sehr unterschiedlich. Deshalb sieht man die 18 Prozent. Es macht keinen Sinn, Leberverfahren zu machen, wenn progrediente Lungenmetastasen oder andere extrahepatische Metastasen im Vordergrund stehen. Ich würde ganz prinzipiell sagen, es ist ein Routineverfahren, das wir anwenden, wenn wir leider keine besseren Optionen haben. Ich würde persönlich sagen, die 18 Prozent sind schon realistisch.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der entscheidende Punkt ist, wir haben keine Hinweise, dass die Lebenszeit verlängert wird. Das ist ein symptomorientiertes Verfahren, wenn zum Beispiel Metastasen Stenosen machen, wenn Ikterus auftritt oder überhaupt Beschwerden da sind. Aber es ist nicht lebenszeitverlängernd. So würden wir es einordnen. Deshalb haben wir es als Vergleichstherapie aufgeführt, aber nicht die Forderung gehabt, dass es als Vergleichstherapie in der Studie sein muss. Aber wenn wir sagen, was der klinische Standard ist, dann müssen wir es mit nennen.

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

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Vielleicht noch eine Frage dazu: Können Sie kurz konkretisieren, welche Leberverfahren das sind? Nur ganz kurz, damit wir auch einen Methodenbewertungsblick darauf haben. Können Sie kurz sagen, über welche Verfahren wir hier sprechen?

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Das war jetzt bei mir etwas unterbrochen, aber ich nehme an, Sie wollten wissen, welche verschiedenen Leberverfahren wir haben. Als Leberverfahren bezeichnen wir die Verfahren, die die gesamte Leber behandeln, also nicht die Resektion oder eine isolierte Bestrahlung einer Metastase, sondern ein Verfahren, das die ganze Leber umfasst. Das verwendet entweder Chemotherapie, da kann man es als Chemoperfusion anwenden oder als Chemosaturation, wenn die Leber quasi aus dem Kreislauf herausgenommen wird, um die Intensität der Chemotherapie zu verstärken. Dann gibt es Verfahren, die Radiotherapie verwenden, also die SIRT, eine interne Radiotherapie der Leber, die je nach Ausdehnung häufig in zwei Teilen durchgeführt wird, erst links, dann rechts. Dann gibt es letztlich noch die TACE, die insgesamt aber etwas weniger wirksam zu sein scheint, wo man die Metastasen im Prinzip embolisiert. Das, glaube ich, sind die wichtigsten Verfahren, und es gibt leider wenige Studien, die diese Verfahren miteinander vergleichen, eigentlich nur eine Studie Chemotherapie versus TACE. SIRT versus TACE ist eine zumindest Intermediate-Auswertung aus Berlin, die wahrscheinlich bald kommt. Wir haben wenig Vergleichendes, sondern der Vergleich ist meistens gegen best alternative care, und das ist meistens die Systemtherapie mit Chemotherapie oder Immuncheckpoint-Blockern gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hassel. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte weitere Fragen. – Herr Jantschak noch einmal.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Frau Hassel hinsichtlich der Haut-Tox, hinsichtlich der schweren Hautereignisse, wie man sich das in der Praxis vorstellen muss und ob diese Hautnebenwirkungen tatsächlich, wie es angeklungen ist, scheinbar nach sieben Tagen mehr oder weniger von selbst wieder verschwinden. Das hört sich sehr interessant an. Ich möchte gerne noch einmal Ihre Bestätigung haben.

Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO): Schwere Hautnebenwirkungen, also CTCAE-Grade für die Haut sind leider nicht sehr gut. Sie richten sich nach der Körperoberfläche. Das heißt, selbst wenn es ein ganz milder Ausschlag ist, wenn es den gesamten Körper umfasst, ist es ganz schnell ein Grad drei, obwohl uns das als Dermatologen nicht groß beunruhigt. Letztlich sieht das aus wie eine Art Sonnenbrand, also ein konfluierendes Exanthem, das dadurch zustande kommt – das ist ganz frisch publiziert –, dass die Melanozyten durch die T-Zellen angegriffen werden, weil sie genauso wie das Uvea-Melanom das GP100 exprimieren, und das ist tatsächlich sehr passager. In der Regel haben die Patienten dieses Exanthem nur innerhalb der ersten drei Gaben, und dann tritt das nicht mehr auf. Das heißt, es tritt ein

Gewöhnungseffekt auf. Wenn man das im Verlauf biopsiert, sieht man, dass die Melanozyten rarefizieren, also das Target verschwindet. Die Patienten bekommen eine ganz blasse Haut, sie bekommen praktisch alle graue Haare, wenn sie die Therapie fortführen. Das heißt, das Target ist dann einfach weg und deshalb vermutlich ein weiterer Grund, warum das Exanthem nicht mehr tritt.

Die Grad-3-Nebenwirkungen werden sicherlich überschätzt. Bei den meisten Patienten ist es wirklich ein sehr vorübergehendes Problem, so, wie man sich einen Sonnenbrand vorstellen kann. So behandeln wir es in der Regel auch. Wir kühlen das und warten den Verlauf ab. Innerhalb von zwei, drei Tagen flaut es schon wieder ab, kommt bei der zweiten Gabe noch einmal, bei der dritten vielleicht noch mal etwas schwächer, und dann kommt es nicht mehr.

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

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank. Das ist nachvollziehbar, wenn die Melanozyten irgendwann abgebaut worden sind, dann ist das Target nicht mehr da. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Keine mehr? – Nein, ich sehe niemanden mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und dann sind wir auch schon durch.

Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir hoffen, in der vorangegangenen Diskussion alle noch bestehenden Fragen zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet zu haben. Zusammenfassend lässt sich anhand der durchgeführten qualitativ hochwertigen RCT zeigen, dass mit Tebentafusp in der Indikation uveales Melanom erstmalig eine spezifische und wirksame Therapie zur Verfügung steht, bei der die Patientinnen und Patienten insbesondere durch die erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit profitieren. Das Nebenwirkungsprofil ist transient gut vorhersehbar und daher klinisch gut beherrschbar. Somit stellt Tebentafusp einen neuen, sowohl bei der Wirksamkeit als auch bei der Nebenwirkung überlegenen Therapiestandard dar, der eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen bietet.

Zusammenfassend sieht Immunocore daher in Übereinstimmung mit der Bewertung des IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tebentafusp. Ich bedanke mich auch im Namen des restlichen Teams herzlich für die konstruktive Diskussion und wünsche Ihnen noch einen angenehmen Resttag mit aufschlussreichen weiteren Anhörungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, insbesondere für die guten Wünsche für weitere aufschlussreiche Anhörungen. Danke an Sie und Ihr Team. Danke an Frau Hassel. Danke an Herrn Wörmann. Wir wünschen Ihnen auch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:33 Uhr