



Mündliche Anhörung

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

hier: Retifanlimab (D-1287)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. August 2026
von 13:00 Uhr bis 13:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Incyte Biosciences Germany GmbH**:

Herr Böhme

Herr Koedam

Herr Dr. Hellwig

Herr Dr. Brand

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

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Herr Stoltenbauer

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

Herr Bussilliat

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich darf Sie herzlich begrüßen. Wir beschäftigen uns jetzt mit Retifanlimab im Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidiviertem Plattenepithelkarzinom des Analkanals. Wir haben heute eine Nutzbewertung zur Markteinführung eines Orphan Drugs.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Nutzenbewertung des G-BA. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Incyte Biosciences Germany, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, vom vfa und BPI.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Incyte Biosciences Germany müssten anwesend sein Herr Böhme, Herr Koedam, Herr Dr. Hellwig und Herr Dr. Brand, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Arnold und Herr Professor Dr. Wörmann, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Stoltenbauer sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussiliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Herr Böhme, Sie haben das Wort.

Herr Böhme (Incyte Biosciences): Vielen Dank, Frau Vorsitzende. Abermals vielen Dank für die Gelegenheit zur Stellungnahme im heutigen zweiten Anhörungstermin zu Retifanlimab, Zynyz, dieses Mal in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals, kurz SCAC. Ich werde mich im weiteren Verlauf auf das SCAC beziehen. Ich darf Ihnen, weil sich die Teilnehmerzusammensetzung leicht verändert hat, wieder kurz unser Team vorstellen: Mein Kollege Jan Koedam betreut medizinische Aspekte, Dr. Malte Hellwig betreut die Evidenz und Endpunkte, Herr Dr. Brand unterstützt bei Fragen zum Dossier, und mein Name ist Benedikt Böhme, ich verantworte den Bereich Market Access. Vielleicht auch hier kurz der Hinweis, dass mein Kollege Jan Deutsch nicht als Muttersprache spricht. Hin und wieder könnte es etwas dauern, bis wir uns sortiert haben, sodass im Protokoll alles richtig erscheinen und formgerecht wiedergegeben werden kann.

Das SCAC ist eine seltene Erkrankung mit hohem ungedecktem therapeutischem Bedarf. Für Patienten mit metastasierter Erkrankung oder inoperablem lokalem Rezidiv waren die Behandlungsmöglichkeiten bislang stark limitiert. Platinbasierte Chemotherapien im Off-Label-Einsatz stellen bisher das Standardvorgehen dar. Ein PD-L1-Inhibitor stand in dieser Therapiesituation bislang nicht zur Verfügung. Es gab bis dato schlicht keine zugelassene Therapieoption. Retifanlimab ist nun die erste speziell für diese Erkrankung entwickelte und zugelassene Therapie.

Die zentrale Evidenzbasis ist die Studie POD1UM-303, in der Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, kurz CarboPac, gegenüber Placebo in Kombination mit CarboPac untersucht wurde. Besonders hervorzuheben ist, dass in dieser seltenen Erkrankung eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie vorliegt. Das ist im Orphan-Setting keine Selbstverständlichkeit. Die Studie POD1UM-303 stellt die erste hochwertige randomisierte Phase-III-Evidenz in diesem Feld dar und steht damit für eine bislang nicht erreichte Güte der Evidenz beim fortgeschrittenen SCAC. Das sind die wesentliche Stärke der heute vorgelegten Evidenz und zugleich ein wichtiger Fortschritt für ein Krankheitsbild, in dem therapeutische

Entscheidungen bislang auf der Basis einer deutlich begrenzteren Evidenz getroffen werden mussten.

Zugleich war das Studiendesign patientenzentriert angelegt. Patienten im Kontrollarm konnten nach verifizierter Progression in eine Crossover-Phase wechseln und Zugang zu Retifanlimab erhalten. Damit wurde den Patienten eine relevante zusätzliche Behandlungsoption ermöglicht. Man muss dabei methodisch berücksichtigen, dass ein solches Crossover den beobachtbaren Unterschied im Gesamtüberleben tendenziell abschwächt. Umso relevanter ist es aus unserer Sicht, dass sich im weiteren Verlauf dennoch ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Retifanlimab zeigte.

Hinzu kommt, dass Retifanlimab in POD1UM-303 gegen einen starken Vergleichsarm untersucht wurde. Die Kombination wurde gegenüber CarboPac wie eingangs erwähnt, dem etablierten Standard of Care in dieser Behandlungssituation, getestet. Dieser Standard erzielt auch über das SCAC hinaus in verschiedenen Tumorentitäten relevante Behandlungsergebnisse. Dass Retifanlimab zusätzlich zu diesem etablierten und wirksamen Standard einen signifikanten Vorteil zeigen konnte, unterstreicht die Stärke und die klinische Relevanz der Ergebnisse. Deshalb ist das Gesamtüberleben aus unserer Sicht auch der zentrale Endpunkt für die heutige Bewertung, gerade in einer fortgeschrittenen, prognostisch ungünstigen Tumorerkrankung wie dem SCAC.

Ein Vorteil zugunsten von Retifanlimab plus Chemotherapie zeigte sich bereits in früheren Datenschnitten in konsistenter Richtung und wurde mit zunehmender Datenreife deutlicher. Es zeigt sich schließlich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der Chemotherapie allein. Das spricht für einen konsistenten und mit längerer Nachbeobachtung zunehmend klareren Effekt.

Lassen Sie mich das kurz in Zahlen ausdrücken: Das bedeutet, dass im Kontrollarm unter dem bisherigen Standard das mediane Gesamtüberleben 22,2 Monate betrug, während es im Verumarm mit Retifanlimab 32,8 Monate sind. Also wir sprechen von einer fast elfmonatigen längeren Überlebenszeit, was ungefähr 50 Prozent Verlängerung entspricht. Unterstützend zum Gesamtüberleben zeigt Retifanlimab plus Chemotherapie eine verbesserte Tumorkontrolle, einschließlich eines Vorteils im progressionsfreien Überleben. Ebenso wichtig ist, dass die zusätzliche Immuntherapie nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einherging. Das Sicherheitsprofil war erwartbar und handhabbar, sozusagen wie von Immuncheckpoint-Therapien bekannt.

Retifanlimab eröffnet damit erstmals eine zugelassene immunonkologische Behandlungsdimension in dieser Therapiesituation. Es verbindet die bislang höchste Güte der Evidenz in einem seltenen Krankheitsbild mit einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, einer verbesserten Tumorkontrolle, erhaltener Lebensqualität und einem handhabbaren Sicherheitsprofil.

In der Gesamtschau sehen wir daher für Retifanlimab in Kombination mit CarboPac einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierenden SCAC. – Das beendet meine Ausführungen. Ich gebe zurück an Sie, Frau Vorsitzende.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Böhme, für die Einführung. – Ich habe zu Beginn eine Frage an die Kliniker: Im EPAR wird auf die begrenzte Anzahl von Patientinnen und Patienten mit niedriger oder negativer PD-L1-Expression in der Studie POD1UM-303 hingewiesen. Die Zulassung besteht unabhängig von der PD-L1-Expression. Kommt der PD-L1-Expression in der klinischen Praxis bei der Behandlungsentscheidung im Zusammenhang mit Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Relevanz zu? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Diskussion ist genau das, worum es hier geht. Die Frage ist: Wo sind die Immuncheckpoint-Inhibitoren sonst verortet? Wir müssen kritisch sagen, dass

wir bisher keine Zulassung für einen Immuncheckpoint-Inhibitor haben, obwohl wir wissen, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren eine gewisse Wirksamkeit in dieser fortgeschrittenen Situation haben. Wenn man sich die US-amerikanischen NCCN-Leitlinien anschaut, dann werden dort acht Immuncheckpoint-Inhibitoren für die metastasiert fortgeschrittene Situation empfohlen. Das ist, glaube ich, auch der Grund, warum wir gut akzeptieren können, dass man sich hier für das etwas problematische Design eines Crossovers entschieden hat. Ich sage „problematisch“, weil wir im Zwiespalt zwischen einer sehr patientenorientierten Studie sind, in der man es dem Patienten nicht vorenthalten möchte, den Immuncheckpoint-Inhibitor zu bekommen, aber auf der anderen Seite wissen, dass damit die statistische Auswertung eine Schwächung erfährt.

Das hat der Bericht des G-BA, glaube ich, in weiten Teilen korrekt für mich nachvollziehbar aufgenommen. Es geht unter anderem um den sogenannten Common Treatment Effekt. Das heißt: Kann man wirklich sagen, dass es egal ist, wann man den Immuncheckpoint-Inhibitor einsetzt, frühzeitig mit der Chemo oder später hinterher? Es ist zumindest nicht vollkommen bewiesen. Insofern gibt es, glaube ich, methodisch durch dieses Design Schwächen.

Auf der anderen Seite ist es einer der unfreundlichsten Tumoren, die wir haben. Auch in Deutschland setzen wir Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Situation ein. Allerdings ist es immer im Off-Label-Use. Das heißt, wir haben formal keine Begründung, dass wir es unbedingt einsetzen müssen.

Schlussfolgerung hier: Es ein deutlicher Schritt nach vorne. So haben wir es, glaube ich, auch korrekt formuliert. Wir sehen in der Tat, dass die Überlebenszeit länger ist. Wir sehen aber auch, dass durch das methodische Design dieses Crossovers die Methodik, was die Überlebenszeitanalyse angeht, schwächer auswertbar ist. Wir haben hier, Frau Optendrenk, vor Ihrer Zeit intensiv mit dem IQWiG darüber diskutiert, welche Methodik für Crossover richtig ist, weil wir diese Problematik in der Onkologie öfter haben, am Ende des Lebens dem Patienten etwas vorzuenthalten, weil er in der Studie ist, dass er ein Präparat nicht bekommen darf. Die Methodik, die hier eingesetzt worden ist, das Inverse Censoring, auch das RPSFT, also Rank-Preserving Structural Failure Time, sind, glaube ich, die richtigen Methoden. Ich glaube, sie betonen, dass es einen Überlebensvorteil gibt. Ich kann es aber auch nicht schöner reden, als es ist, aber das Design der Studie haben wir für richtig gehalten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich möchte ergänzend auf Ihre Rückfrage bezüglich des PD-L1-Status eingehen. Es ist ein bekanntes Problem, dass wir bei der Plattenepithelkarzinom-Histologie eine sehr inkohärente Nutzeneinschätzung der Testung, der RAS-Testung [sic!] und des möglichen Nutzens hier haben. Das gilt auch bei gastrointestinalen Tumoren, bei denen wir das beim Plattenepithelkarzinom des Oesophagus für manche Substanzen als Prärequisite haben, für andere nicht.

Gleiches gilt für Plattenepithelkarzinome der Lunge und des Kopf-Hals-Trakts, bei denen wir nicht wirklich wissen, ob der PD-L1-Status beim Plattenepithelkarzinom wirklich prädiktiv ist. Er ist auf keinen Fall so prädiktiv wie beim Adenokarzinom. Insofern ist das etwas inkohärente Ergebnis bezüglich PD-L1-Positivität oder -Negativität in der jeweiligen Testung für uns nicht überraschend und tut auch der Wirksamkeit von unserer Seite keinen Abbruch, ob PD-L1 positiv oder negativ ist, wie es aus der POD1UM-Studie ausgewertet vorliegt. Es ist, wie gesagt, nicht überraschend, dass es auch bei Negativität diesen Wirksamkeitsnachweis zeigt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich frage einmal in die Runde, ob es weitere Fragen gibt. Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme zu den unerwünschten Ereignissen zum finalen Datenschnitt die Daten vom 26. September 2025 nachgereicht und ausgeführt, dass die Daten im März 2026 bei der Einreichung des Dossiers noch nicht ausgewertet waren und noch nicht vorgelegen haben. Können Sie sagen, warum die die Sicherheitsdaten für die Safety-

Datenschnitte damals noch nicht ausgewertet waren und warum das jetzt erst ein halbes Jahr später gekommen ist? – Herr Hellwig, bitte.

Herr Dr. Hellwig (Incyte Biosciences): Das kann ich so zusammenfassen, wie Sie es selber gesagt haben. Weil der Datenschnitt erst im September fertig war, dauert es intern, bis auch die Kolleginnen und Kollegen aus der Statistik in den USA diese Analysen vorlegen können und der CSR entsprechend mit einer Qualitätssicherung vorliegt. Da ist es leider so gewesen, dass uns diese Daten erst kurz bevor wir das Dossier einreichen mussten, vorgelegen haben, und wir wussten, dass wir das mit der Stellungnahme nachreichen müssen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Schmidt vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mir sind die Daten zu HPV- und HIV-Status in den Unterlagen aufgefallen. Beim HPV-Status habe ich gesehen, dass sehr viele Missing-Werte dabei sind. Mich interessiert, warum das bei einem Baseline-Charakteristikum, das in diesem Anwendungsgebiet durchaus interessant ist, so inkonsistent erhoben worden ist.

Ich habe noch eine Frage zum HIV-Status, bei dem vermutlich das Gleiche gilt. Ich habe in den Unterlagen zwischen Missing oder negativ nicht trennen können. Vielleicht habe ich das übersehen. Ansonsten wäre es nett, wenn Sie dazu aufklären könnten, bei wie vielen Patienten der HIV-Status unknown ist. Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Koedam, bitte.

Herr Koedam (Incyte Biosciences): Danke für diese wichtige Frage. Es ist so, dass es sowohl für HIV-Status als auch für HPV-Status keine Inklusions- oder Exklusionsfaktoren und keine Stratifizierungsfaktoren waren. Die Daten sind erhoben worden, wie sie verfügbar waren. Daher sind die Ergebnisse, wie Sie sie in den Publikationen sehen. Wenn es sich um den HIV-Status handelt, haben Sie Recht, dass es eine relativ niedrige Anzahl von HIV-positiven Patienten gibt. Wir haben uns als Studienteam Mühe gegeben, auch positive Patienten einzuschließen. Es ist zu sagen, dass es eine Ausnahme ist, dass diese Patienten in Studien eingeschlossen werden dürfen. Meistens sind sie ausgeschlossen. Wir haben auch die Patientenvereine über die Möglichkeit dieser Studie informiert. Trotzdem hat es eine niedrige Anzahl von HIV-positiven Patienten gegeben. Die Daten sind deshalb, wie sie sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Schmidt, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Schmidt: Die Daten sind, wie sie sind. Konkretes zum HIV-Status habe ich nicht gehört. Aber Subgruppenanalysen hatten Sie schon für diese Merkmale geplant, wenn ich es richtig bei der FB-Med mitgenommen hatte?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Koedam, bitte.

Herr Koedam (Incyte Biosciences): Ja, das stimmt. Wie Sie sehen, hat es in der Publikation keine Unterschiede in dem primären Endpunkt gegeben. Von den HIV-positiven Patienten ist eine sehr niedrige Anzahl eingeschlossen worden. Deshalb können wir dazu keine Aussagen machen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, möchten Sie dazu etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Sehr gerne zu Herrn Schmidts Frage, die ich sehr gut finde. Die bewegt uns als Kliniker sehr, weil wir davon ausgehen, dass die Prognose bei HPV-positiven Patienten insgesamt günstiger ist als bei HPV-negativen Patienten. Herr Koedam ist in seinen Ausführungen darauf eingegangen, dass der relative Zugewinn im Vergleich dieser beiden Gruppen, so sie denn vorliegen, nicht unterschiedlich ist. Aber wir haben bei keiner Entität mit Plattenepithelkarzinom und HPV-Relevanz, also auch bei Kopf-Hals-Tumoren, wie auch beim

Cervixkarzinom, leider heutzutage noch keine Therapiestratifizierung, die uns eine Deeskalation wirklich zwingend erlauben würde. Leider noch nicht.

Bei Kopf-Hals-Tumoren sind wir da, glaube ich, noch am nächsten dran, dass wir sagen, aufgrund der günstigeren Prognose brauchen wir hier keine so intensiven lokalen Therapien, können deeskalieren. Aber ob wir das beim Anal-Karzinom in irgendeiner Art und Weise können, das heißt, ob der HPV-Status tatsächlich prognostisch und/oder dann in der Konsequenz prädiktiv hinsichtlich der Therapieintensität ist, können wir nicht sagen. Die Frage ist wissenschaftlich komplett richtig und ich hoffe, dass wir sie in fünf Jahren entsprechend beantworten können. Aber aktuell ziehen wir daraus auch aus der Klinik noch keine Konsequenz.

HIV, andere Kiste, auch eine sehr gute Frage. Bei HIV geht es vorwiegend um die Frage, ob wir aufgrund der chronischen Virusträger und der Anwendung einer Immuntherapie eine höhere Komplikationsrate haben. Da geht nicht die Effektivität voran, sondern die Frage der Toxizität oder Komplikation. Das hat sich, so ich die Daten kenne, nicht gezeigt. Das möge Herr Koedam beantworten, aber – so haben wir die Daten aus den wissenschaftlichen Fachgesellschaften gelesen – wir haben keinen Anhalt dafür, dass eine erhöhte Komplikation bei HIV-Virusträgern zu beobachten ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Koedam, bitte.

Herr Koedam (Incyte Biosciences): Danke, Professor Arnold. Ich kann nur kurz sagen, dass es, obwohl es wenige Patienten gibt, ein Poster beim ASCO, ich glaube, 2025 gab, das zeigt, dass es keine Beschwerden und keinen Unterschied bei den Verträglichkeiten zu HIV-positiven und -negativen Patienten gibt.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Darauf zielte ich ab.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Schmidt, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Schmidt: Ja, danke.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Angoumis von der Geschäftsstelle, bitte.

Herr Angoumis: Ich habe mehrere methodische Fragen und möchte gerne mit dem Treatment-Switch starten. Wie bereits dargelegt wurde, handelt es sich bei der Studie POD1UM-303 um eine RCT mit der Möglichkeit eines Crossovers bzw. eines Treatment-Switches. Zum finalen Datenschnitt war es so, dass die Hälfte der Patienten, also 77 Patienten bzw. Personen, aus dem Placeboarm zu Retifanlimab-Monotherapie wechselte. Damit ist es ein sehr relevanter Anteil des Kontrollarms.

Wie Sie bereits der Nutzbewertung entnehmen konnten und wie heute dargelegt wurde, sehen wir designbedingt ein hohes Verzerrungspotenzial für die ITT-Analyse im Endpunkt Gesamtüberleben. Um hier zu korrigieren, haben Sie zwei statistisch-mathematische Modelle gewählt, das RPSFT und das IPCW. Bei beiden Modellen ist es so, dass sie stark annahmebasiert, mit methodischen Unsicherheiten behaftet und dementsprechend sehr anfällig für Verzerrung sind, sodass wir zu dem Entschluss kamen, dass die Modelle das HR nicht mit einer ausreichenden Sicherheit schätzen können, damit das HR nur auf die Therapie mit Retifanlimab zurückzuführen und deshalb nicht zur belastbaren Ableitung des Therapieeffekts zu nutzen ist.

Im Rahmen der Zulassung wurde das Ganze aufgrund dieser genannten Unsicherheiten in der Ergebnissicherheit und durch die methodischen Annahmen, die mit den Modellen assoziiert sind, als explorativ angesehen. Sie selbst beschreiben in der schriftlichen Stellungnahme, dass die Modelle eher als explorative Sensitivitätsanalyse dienten, auch im SAP wurden diese nicht präspezifiziert. Daher wäre meine Frage an den pU, ob Sie bitte ausführen könnten, wieso die Modelle nicht Bestandteil der initialen Auswertungsstrategie waren, obwohl eine mögliche Verzerrung in der ITT-Analyse bereits mit der Planung des Studiendesigns absehbar war.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer möchte antworten? – Herr Dr. Brand, bitte.

Herr Dr. Brand (Incyte Biosciences): Vielen Dank für die Frage. Wir sehen das genauso wie Sie, dass die Adjustierung mittels IPCW und RPSFT von unserer Seite nur ergänzend zur eigentlichen ITT-Auswertung herangezogen werden kann, auch wenn diese im Grunde genommen durch den Treatment-Switch vom Kontrollarm auf Retifanlimab stark verzerrt ist. Dennoch sind das aus unserer Sicht gängige Methoden, die auch in anderen Verfahren entsprechend eingesetzt wurden. Das wurde von den Klinikern schon erwähnt. Das heißt, grundsätzlich kann ich jetzt schwierig etwas dazu sagen, warum die nicht bereits im SAP präspezifiziert worden sind. Es gab auch in den anderen Zulassungsverfahren und Bewertungen durchaus viele Nachfragen dazu. Dementsprechend wurden weitere Sensitivitätsanalysen gefahren, wie zum Beispiel Two-Stage-Estimation oder Iterative Parameter Estimation, um entsprechende Adjustierungen durchzuführen, die zum gleichen Ergebnis gekommen sind, was den Trend angeht.

Was genau die Hazard Ratio und auch die Konfidenzintervalle angeht, da stimmen wir Ihnen zu, dass die am Ende für die Zusatznutzenbewertung nicht als solche relevant sind, sondern vor allen Dingen zeigen sollen, dass generell ein Effekt von Retifanlimab vorliegt. Das sieht man insbesondere, wenn wir den allerletzten Datenschnitt, den Sicherheitsdatenschnitt vom September letzten Jahres, der uns zur Verfügung stand, heranziehen. Darin sehen wir, dass es durchaus den statistisch signifikanten Überlebensvorteil gab, obwohl es eine starke Verzerrung zum Nachteil von Retifanlimab gibt. Der ist vor allen Dingen zu erwarten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz methodisch ergänzend zu dem, was ich am Anfang sagte: Ich bin dankbar dafür, dass hier das Wort „Switching“ und nicht „Crossover“ benutzt wird, weil nicht wirklich beide Arme gewechselt haben. Trotzdem gehen wir davon aus, dass es eher eine Unterschätzung des Effektes ist, weil es keinen negativen Effekt für die Immuntherapie gibt. Das heißt, es sind eher Patienten, die etwas besser laufen, obwohl sie im Kontrollarm waren. Alle Daten, die ich vorhin kurz zu anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren zitiert habe, sind nicht dramatisch positiv für Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapie, aber keine zeigt einen negativen Effekt, sondern zeigen alle Hinweise auf eine Ansprechrates und Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, auch wenn es formal keine Zulassung gibt. Das heißt, unser Eindruck ist eher, dass das Switching der Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Angoumis, Sie hatten mindestens noch eine Frage.

Herr Angoumis: Ich möchte dennoch gerne kurz auf die einzelnen Modelle eingehen, damit wir zumindest ein umfassenderes Bild bekommen. Sie sagten bereits, dass sie nur ergänzend herangezogen werden sollen. Beim RPFST haben Sie weitere Daten eingereicht, um unter anderem den Common Treatment Effekt zu stützen bzw. zu argumentieren. Die erscheinen uns weiterhin unplausibel. Es wurde auch nicht weiter argumentiert, wieso der Common Treatment Effekt im genannten Anwendungsgebiet plausibel sein soll. Das hängt vor allem damit zusammen, dass wir in einer späteren Therapielinie nach Progress sind und deshalb von einem differierenden Behandlungseffekt ausgehen. Es wäre wünschenswert, noch einmal eine kurze Einschätzung vom pU zu bekommen.

Weiterhin fehlen uns immer noch Daten zum AFT-Faktor, insbesondere zur Herleitung des AFT-Faktors, zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen, insbesondere im Rahmen des AFT-Faktors, was Adjustierung und Gewichtungen angeht. Vor allem hat uns auch die unterschiedliche Signifikanz zwischen dem ITT-Modell und dem RPFST-Modell gewundert, da in den einschlägigen Methodenpapieren betont wird, dass die Signifikanz nicht unterschiedlich sein sollte.

Es wäre es gut, wenn Sie vor allem zu dem Paper der EMA und IQWiG die Diskrepanz auflösen könnten. Meine Frage zielt auf die Grundannahme ab, also den Common Treatment Effekt und die statistischen Unklarheiten. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Brand, bitte.

Herr Dr. Brand (Incyte Biosciences): Ich kann mit der RPFST-Methode anfangen. Die stützt sich auf den Common Treatment Effekt, genau wie Sie das gesagt haben. Es wurde eingangs angesprochen, dass die Annahme, dass es einen Common Treatment Effekt zwischen dem Placeboarm und dem Verumarm gibt, etwas schwierig ist, weil wir im Verumarm die Kombitherapie zu Beginn der Studie haben und nach Switch im Kontrollarm auf Retifanlimab bei der Monotherapie nicht unbedingt davon ausgehen können, dass die gleichwertig sind, sodass die Adjustierung in diesem Modell möglicherweise gewissen Fehlern unterliegt, weshalb wir sie in der Hierarchie weiter unten ansiedeln und uns eher auf die IPCW-Methode konzentrieren würden.

Dafür haben wir diese Gewichtungen, die stabilisierten Gewichte, wo wir die Angaben noch nachgereicht haben. Das sind praktisch die Daten, die ich Ihnen mitgeben kann, aufgrund dessen, dass wir sagen, ich gehe davon aus, dass der Effekt möglicherweise überschätzt ist, wenn man sich das im Vergleich zur ITT-Population ansieht. Das ist schwierig zu sagen. Deshalb sagen wir, aufgrund der großen Anzahl an Patienten, die im Kontrollarm von Placebo auf Retifanlimab gewechselt sind, ist es schwierig, möglicherweise eine entsprechende Adjustierung zu finden, die das gut abbildet, weshalb wir am Ende sagen, zur Quantifizierung des Zusatznutzens reicht aus unserer Sicht der finale Datenschnitt, der den Zusatznutzen statistisch signifikant belegt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Angoumis, bitte.

Herr Angoumis: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich möchte, wenn ich darf, gerne mit dem IPCW weitermachen. Sie haben gerade ausgeführt, dass das das relevante Modell ist. Wie Sie gesagt haben, gibt es hier eine Grundannahme, und das ist hier die No Unmeasured Conformance-Annahme. Das heißt, alle Störgrößen für den Effekt müssen einbezogen werden. Das ist aus unserer Sicht gleichzeitig die größte Limitation des Modells. Sobald nicht alle relevanten Variablen berücksichtigt werden, kann das nicht berücksichtigte Confounding zu Verzerrungen führen, sowohl zur Unterschätzung als auch Überschätzung.

Wie Sie in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt haben, ist es nicht möglich, das empirisch zu prüfen bzw. kann nicht ausgeschlossen werden, dass keine ungemessenen Confounder vorliegen. In der Stellungnahme haben Sie dazu ausgeführt, wie Sie auf die Confounder gekommen sind, und teilweise nennen Sie statistische Überlegungen, die Ihnen dabei geholfen haben. Da ist allerdings nicht klar definiert, wie diese bei der Wahl der Confounder einbezogen wurden. Unsere Vermutung ist daher, dass die gewählten Confounder teilweise auf Assoziationen basieren, und das lässt keine kausale Inferenz zu und folglich auch keine gesicherte Ableitung des tatsächlichen Behandlungseffekts von Retifanlimab. Das wäre die erste Frage, inwiefern statistische Überlegungen dazu einbezogen wurden.

Des Weiteren fehlen weitere statistische Angaben. Wie Sie ausgeführt haben, haben Sie die Gewichte nachgereicht. Allerdings fehlt uns hier immer noch, wie die Herleitung der Gewichte geschehen ist und ob im Kontext der Gewichte Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden, die bei der Schätzung der Gewichte berücksichtigt wurden. Ferner gehen wir, das haben wir in der Nutzbewertung bereits ausgeführt, aufgrund der engen Konfidenzintervalle von Varianzunterschätzung aus. Dazu haben uns in der schriftlichen Stellungnahme Angaben gefehlt. Uns ist unklar, ob hierbei robuste Verfahren oder Bootstrap-basierte Verfahren zur Schätzung der Varianzen genutzt wurden. Weiterhin wurde nur das finale Modell zum IPCW eingereicht, wodurch wir bereits genannt hatten, dass dadurch eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Entsprechende Sensitivitätsanalysen

wurden nicht eingereicht. Ich möchte nachfragen, ob Sie diese statistischen Vorgehensweisen genauer beschreiben können. Genau. Die erste Frage war zu den Confoundern. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Brand, bitte.

Herr Dr. Brand (Incyte Biosciences): Zu den Confoundern ist es so, dass möglichst alle Confounder berücksichtigt wurden, auch in Absprache mit klinischen Experten. Die Statistik ist in den USA durchgeführt worden. Ich müsste an die Statistiker herantreten und würde Ihnen die Informationen gerne nachreichen, wenn das möglich ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe eine Frage zu den Zeitläufen, was die Datenschnitte angeht. Frau Optendrenk hat schon grundsätzlich zu diesem Fragekomplex gefragt und einen Zeitraum zwischen dem Vorliegen des Safety-Datenschnitts im September 2025 und der Vorlage des Dossiers in diesem Jahr aufgemacht. Vielleicht können Sie von Ihrer Seite aus etwas zur Strategie sagen, was die Daten angeht, und warum zu den OS-Daten schon Daten vorgelegt wurden und für die Safety-Daten im Dossier nicht. Ich habe sehr wohl gehört, dass Sie gesagt haben, die Safety-Daten waren noch nicht aufbereitet. Aber das wäre interessant, weil schon einiges an Zeit vergangen ist. Können Sie für uns im Bundesausschuss bitte noch einmal nachvollziehbar darstellen, warum die Safety-Daten noch nicht vorgelegt werden konnten? Ich habe im Dossier nur die Begründung gefunden, warum Sie sie nicht vorgelegt haben. Hatten Sie schon vorher geplant, dass Sie die nachreichen, oder war das letztlich nur der Kritik der FB-Med geschuldet?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Hellwig, bitte.

Herr Dr. Hellwig (Incyte Biosciences): Ich kann das gerne noch einmal ausführen. Der letzte Datenschnitt ist der, an dem der letzte Patient zum letzten Mal da ist. Dieser wurde mit dem Amendment 2 bereits eingefügt und ist unter anderem den Anforderungen der EU-Clinical-Trial-Regulation unterlegen. Das bedeutet, dieser Datenschnitt war von Anfang an da und sollte die reifste Datengrundlage bieten, die es gibt. Das ist dann, wenn der letzte Patient das letzte Mal da ist.

Wann das ist, konnte man vorher nicht sehen. Wir haben den Datenschnitt bekommen und alle Analysen schnellstmöglich in den USA angefordert. Für ein OS kann recht schnell eine Analyse gemacht werden. Die Auswertungen für die Safety in einer Qualität zu machen, die den Anforderungen an die Nutzenbewertung unterlegen sind, dauern einen Moment. Sie können sehen, wann der letztmögliche CSR zur Verfügung stand. Wir hatten keine Zeit, das entsprechend aufzuarbeiten. Wir haben das alles fristgerecht nachgereicht. Wir haben Ihnen das alles vorgelegt und den Datenstand, das sind die reifsten Daten, die wir haben können, und sehen da einen fast elf Monate langen Überlebensvorteil im Verumarm gegenüber der Kontrolle. Da das OS ein subjektiver [sic!] Endpunkt ist, ist es unserer Meinung nach für die Nutzbewertung höchst relevant.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Schmidt, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Schmidt: Ich nehme das so mit. Danke, dass Sie das noch einmal ausgeführt haben. Ich habe noch eine letzte Frage an die Kliniker, wenn ich darf, Frau Optendrenk.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gerne.

Herr Schmidt: Ich habe mich noch etwas umgeschaut. Das ist hier nicht so relevant, da wir keine zVT in diesem Orphan-Verfahren haben, aber vielleicht könnten Sie, Herr Wörmann und Herr Arnold, noch einmal zur therapeutischen Situation im Anwendungsgebiet ausführen. Ich habe bei uns geschaut. Wir haben dieses Anwendungsgebiet noch nicht so oft beraten. Könnten Sie sagen, wie Patienten in Deutschland in diesem Anwendungsgebiet behandelt

werden und gegebenenfalls, welche Kriterien für die Therapieauswahl eine Rolle spielen?
Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Herr Schmidt, sehr gerne. Standardtherapie Erstlinie, sehr klar diese Kombinationschemotherapie, Carboplatin, Paclitaxel als Resultat einer deutlich unterpowerten, randomisierten Phase-II-Studie, bei der zwei verschiedene Chemotherapie-Regime miteinander verglichen worden sind. Das waren in dieser Studie insgesamt 140 behandelte Patienten, die damals randomisiert waren. Ein Standard, der nicht wirklich befriedigend war, der aber der Beste in einer Orphan Disease mit einer randomisierten Phase-II-Studie ist. Es ist eine akademische Studie gewesen.

Nach Progression sind die verschiedenen von Bernhard Wörmann vorhin erwähnten acht Checkpoint-Inhibitoren immer wieder in einarmigen Second Line-Studien eingesetzt worden. Es sind, wie gesagt, zahlreiche Substanzen gewesen, wovon wir von einer geringen Ansprechwahrscheinlichkeit von deutlich unter 5 Prozent und einer Krankheitsstabilisierungsrate von unter 20 Prozent ausgegangen sind. Dennoch erscheint uns das bei nur chemotherapeutisch Vorbehandeln immer noch als die beste Therapieoption, die wir hier in der zweiten Linie haben, wenn es zum Therapieversagen kommt. Das ist die Situation, die da ist. Weitere Chemotherapien können eine Rolle spielen, sind aber alle nur wirklich marginal effektiv, aber so, dass sie durchaus danach auch eingesetzt werden, Substanzen wie Mitomycin C oder was auch immer da aus der Achtzigerjahre-Kiste noch übrig ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die FB-Med hat in ihrer Nutzenbewertung kritisiert, dass die OS-Analyse nicht präspezifiziert gewesen sei, der Datenschnitt schon. Sie sagte, der ist nicht ergebnisgesteuert, per Amendment hinzugefügt. Können Sie noch einmal sagen, warum Ihrer Meinung nach diese letzte OS-Analyse nicht präspezifiziert war bzw. aus Ihrer Sicht schon präspezifiziert bzw. nicht nur für die deutsche Nutzenbewertung durchgeführt?

Dann hätte ich noch eine Frage: Sie haben UE-Analysen nachgereicht. Haben Sie Analysen zum Abbruch aufgrund einer der drei Studienmedikationen hinzugefügt? Das war etwas, das in den ursprünglichen Auswertungen gefehlt hat.

Ich habe eine Frage an die FB-Med: Fehlt Ihnen noch etwas zu den nachgereichten Analysen vom pharmazeutischen Unternehmer in Bezug auf OS- und UE-Analysen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Hellwig, bitte.

Herr Dr. Hellwig (Incyte Biosciences): Zu der ersten Frage: Wie gesagt, die OS-Analyse war nicht präspezifiziert. Das stimmt. Der Datenschnitt war aber mit dem Amendment eingefügt und sollte die reifste Datengrundlage für die gesamte Sicherheit bilden. Das OS ist Teil der Sicherheit. Da dieser Datenpunkt nicht ergebnisgesteuert ist, das war in der Nutzenbewertung schon gesagt, und das OS ein objektiver Endpunkt ist, kann er auch nicht verzerrt sein. Deshalb ist für uns klar, dass diese Analyse für die Nutzenbewertung relevant ist. Die statistische Signifikanz, die hier vorliegt, ist eindeutig.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Angoumis, bitte.

Herr Angoumis: Als Antwort auf Herrn Broicher: Uns fehlt soweit nichts mehr zu den UE und zum OS. Allerdings habe ich noch zwei weitere kurze Fragen zu den Folgetherapien und Beobachtungszeiten, wenn das in Ordnung ist.

Zu den Folgetherapien: Sie haben in der Stellungnahme weitere Daten nachgeliefert und dargelegt, dass Retifanlimab als Treatment-Switch nicht als Folgetherapie zählte. Danke schön dafür. Dann haben wir den Punkt geklärt.

Allerdings ist uns beim Abgleich der Ergebnisse mit Modul 4 aufgefallen, dass Abweichungen enthalten sind. Laut Stellungnahme erhielten insgesamt 149 Personen eine Folgetherapie und in Modul 4 hat sich die Anzahl unterschieden. Da waren es 93 Personen im Retifanimab-Arm, also zehn Personen mehr, und 77 im Placebo-Arm. Das sind elf mehr, die eine Folgetherapie hatten. Ich Sie möchte bitten: Können Sie diese Abweichung erklären, und auf welchen Datenschnitt beziehen sich die Angaben in der schriftlichen Stellungnahme? Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Brand, bitte.

Herr Dr. Brand (Incyte Biosciences): Zu der Diskrepanz kann ich aktuell nichts sagen. Ich kann kurz nachschauen, ob ich das schnell herausfinde. Zu welchem Datenschnitt die Analyse durchgeführt wurde, schaue ich auch nach.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Brand, bevor Sie sich jetzt abmühen, schnell eine Antwort zu finden, können Sie uns das im Nachgang schicken. Dann ist es qualitätsgesichert und geprüft und nicht hektisch gesucht. Ich glaube, das ist im Sinne der Qualitätssicherung immer am besten. – Ich frage noch einmal in die Runde, ob es noch Fragen gibt. – Herr Angoumis, bitte.

Herr Angoumis: Ich möchte noch die zweite Frage zu den Beobachtungszeiten stellen, damit wir das auch für uns sortiert bekommen. In der Nutzbewertung hatten wir kritisiert, dass die Daten zum Beobachtungszeitpunkt für die Sicherheitsendpunkte fehlten. Mit der Stellungnahme haben Sie die Informationen nachgereicht. Allerdings entsprechen die Angaben aus der Stellungnahme den Angaben zum finalen Datenschnitt hinsichtlich der Behandlungsdauer. Das heißt, wir haben die Auffassung, dass Sie die Begriffe Beobachtungs-/Behandlungsdauer synonym verwenden. Allerdings müsste die Beobachtungsdauer bei den UE länger sein. Es sind 28 Tage im Follow-up. Ich möchte Sie bitten, ob Sie dazu kurz Stellung nehmen könnten, ob das ein Extraktionsfehler war oder ob das eine andere Ursache hat.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Brand, bitte.

Herr Dr. Brand (Incyte Biosciences): Auch da würde ich Sie vertrösten, um die Daten nachrechnen zu können. Möchten Sie auch Daten zu einem früheren Datenschnitt haben, dann können wir das auch nachrechnen. Ich sehe, Sie schütteln den Kopf, okay. – Ich würde darauf zurückkommen, warum es da einen Unterschied gibt. Ich kann nur Hypothesen aufstellen, weil sich vor allen Dingen in dem letzten Datenschnitt die Patienten angeschaut wurden, die tatsächlich in die Crossover-Phase gegangen sind, die einen Treatmentswitch erlebt haben. Eventuell liegt es daran. Da müssen wir noch einmal hineinschauen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Das erwarten wir zeitnah, spätestens Freitag wäre die Frist. Ich habe nicht den Eindruck, dass es noch weitere Fragen gibt. Zum Abschluss der Anhörung, gebe ich, wie es bei uns gute Tradition ist, dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort. Herr Böhme, bitte.

Herr Böhme (Incyte Biosciences): Vielen Dank, Frau Vorsitzende. Vielen Dank für die konstruktive und angeregte Diskussion in diesem heutigen Termin. Ich möchte gerne zum Abschluss noch einmal den Mittelpunkt stellen, dass wir hier eine besondere Kombination aus hohem medizinischem Bedarf, hoher Güte der Evidenz und klinisch relevantem Nutzen besprochen haben. Das metastasierte oder inoperable lokal rezidivierende SCAC ist selten und prognostisch ungünstig. Bisher gab es für die Patienten nur begrenzte Behandlungsoptionen. Es gab in dieser Therapiesituation bisher keine zugelassene immunonkologische Therapie.

Jetzt liegt mit Retifanimab erstmals eine speziell für diese Erkrankung entwickelte und zugelassene Immuntherapie vor. Der Nutzen basiert auf einer randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie, POD1UM-303. Diese Studie steht letztendlich für eine bislang nicht erreichte Güte an Evidenz in diesem Krankheitsbild. Dabei wurde Retifanimab nicht gegen einen schwachen Vergleichsarm geprüft, sondern gegenüber CarboPac, dem etablierten Standard of Care.

Was man vielleicht im Hinblick auf unsere heutige Diskussion als besonders relevant erachten muss, ist der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben, der jenseits aller statistischen Diskussionen im letzten Datenschnitt ohne Crossover signifikant ist. Dieser Vorteil wird durch verbesserte Tumorkontrolle, erhaltene Lebensqualität und ein erwartbares sowie handhabbares Sicherheitsprofil ergänzt.

In der Gesamtschau sehen wir deshalb einen konsistenten und klinisch relevanten Nutzen von Retifanlimab in Kombination mit CarboPac. Aus unserer Sicht leitet sich daher der beträchtliche Zusatznutzen für die Patienten im Anwendungsgebiet ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Böhme. Ich bedanke mich bei Ihnen allen, die Sie heute an der Anhörung teilgenommen haben, für den intensiven und konstruktiven Austausch und wünsche Ihnen einen weiterhin schönen Tag. Wir sehen uns bei der nächsten Anhörung wieder. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:49 Uhr