

Mündliche Anhörung

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

hier: Nivolumab/Relatlimab (D-1347)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2026
von 13:49 Uhr bis 14:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Land

Herr Ellis

Frau Evers

Frau Popfinger

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Frau Prof. Dr. Leiter

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 13:49 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Bitte entschuldigen Sie die Verspätung. Ich darf Sie zur Anhörung zum Wirkstoff Nivolumab/Relatlimab, einer regulären Nutzenbewertung zur Markteinführung, begrüßen.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Nutzenbewertung des IQWiG vom 21. August dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von MSD Sharp & Dohme und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Land, Herr Ellis, Frau Evers und Frau Popfinger, für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie Herr Professor Dr. Gutzmer – er ist noch nicht anwesend – und Frau Professor Dr. Leiter, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Herden. 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. Wer macht das für den pU?

Frau Land (BMS): Das übernehme ich gerne.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Land, bitte.

Frau Land (BMS): Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrtes Gremium und sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Gelegenheit zum heutigen Austausch über die wesentlichen Aspekte der Nutzenbewertung von Nivolumab/Relatlimab. Bevor wir thematisch einsteigen, möchte ich gern das Team, das mit mir im Raum ist, vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Katharina Popfinger geleitet, unterstützt von Aneurin Ellis aus der Biostatistik und Beatrix Evers aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Im Folgenden geht es um die Nutzenbewertung von Opdualag, der fixen Wirkstoffkombination aus Nivolumab/Relatlimab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 Prozent bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren. Grundlage der Bewertung bildet die randomisierte, doppelt verblindete Phase-II/III-Studie RELATIVITY-047, in der die Fixdosiskombination aus Nivolumab/Relatlimab direkt mit der vom GBA benannten zVT-Option Nivolumab verglichen wird.

Mit einer Beobachtungsdauer von etwa fünf Jahren bietet der vorliegende Datenschnitt langfristige und dadurch aussagekräftige Ergebnisse. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Besonders eindrücklich ist dabei das mediane Gesamtüberleben, das sich von 25 auf 38 Monate verlängert. Angesichts der schlechten Prognose für Patientinnen und Patienten in diesem Anwendungsgebiet sowie der Größenordnung des gezeigten Überlebensvorteils – eine Verlängerung um 13 Monate – werten wir dies als eine bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und sehen daher einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. Diesem beträchtlichen Zusatznutzen der Immunkombinationstherapie Nivolumab/Relatlimab stehen keine bewertungsrelevanten Nachteile gegenüber der Monotherapie Nivolumab entgegen.

An dieser Stelle möchte ich gerne darauf hinweisen, dass bei den patientenberichteten Endpunkten über die gesamte Behandlungsdauer hinweg bei den tatsächlich noch unter Therapie stehenden Patientinnen und Patienten durchgängig hohe Rücklaufquoten von über 80 Prozent vorliegen, weshalb diese Daten in der Nutzenwertung berücksichtigt werden sollten.

Auch bei der Verträglichkeit ergibt sich in der Gesamtschau ein ausgewogenes Bild. Unterschiede wurden nur vereinzelt bei wenigen spezifischen unerwünschten Ereignissen festgestellt. Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich hingegen keine Unterschiede, sodass in der Gesamtschau dem Vorteil beim Gesamtüberleben keine Effekte entgegenstehen.

Zusammenfassend führt die ausgeprägte Verlängerung der Überlebensdauer von über einem Jahr zu einer bislang nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens, ohne dass diesem bewertungsrelevante Nachteile gegenüberstehen. Aus unserer Sicht ergibt sich daher ein beträchtlicher Zusatznutzen für Nivolumab/Relatlimab. – Vielen Dank, und wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Einführung. – Ich starte mit einer Frage an die Kliniker: Hinsichtlich der Folgetherapie schreiben Sie in Ihren Stellungnahmen, dass angesichts der Verfügbarkeit weiterer zugelassener Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom die Folgetherapie beim Progress und nach Therapieabbruch relevant ist und dass die Raten systemischer Folgetherapien in beiden Studienarmen balanciert waren. Wie hoch schätzen Sie den Anteil an Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die eine weitere systemische Therapielinie erhalten? In der Regel beginnt Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann fange ich damit an. Vielen Dank. – Vielleicht sollten wir sagen, die Studie und die Zulassung beschäftigen uns seit etwa vier Jahren, weil es ein kleines Politikum gewesen ist, dass genau dieses Präparat von der EMA nicht zugelassen wurde, aber von der FDA, und damit ein Vorwurf aufkam, dass die Diskrepanz zwischen FDA und EMA besonders sichtbar sein würde. Insofern haben wir das verfolgt, auch dass die Grenze der Signifikanz von ursprünglich 1,01 Konfidenzintervall auf 0,99 herunter sackte, sodass die Signifikanz herauskam. Wir haben auch wahrgenommen, dass die EMA eine andere Zuschneidung des Zulassungsberichts gemacht hat, nämlich nur die Zulassung auf die Patienten mit PD-L1 < 1 Prozent.

Zur Diskussion: Die Studie ist für uns schon relativ alt. Der kritische Punkt beim Melanom sind die Verfügbarkeit und der Zugang zu Immuncheckpoint-Inhibitoren und zu BRAF-Inhibitoren, und das bestimmt wesentlich die Prognose. Wenn Sie sich den Zuschnitt der Studie anschauen, ist es relativ breit aufgestellt, sodass es für uns schwierig ist, die Folgetherapien exakt einzubeziehen.

Frau Leiter darf das gleich kommentieren. Wir sind in Deutschland auf einem sehr hohen Niveau, was die Verfügbarkeit von Folgetherapien angeht, auch bei Patienten, die nicht mehr ansprechen oder refraktär waren, sodass wir Sorge haben, wenn wir internationale Daten aus solchen Studien nehmen, diese direkt auf das deutsche Versorgungskonzept zu übertragen. Wir stehen auf einem hohen Niveau und haben, glaube ich, eine bessere Prognose später noch.

Ich möchte einen kurzen Kommentar zu dem machen, was eben vom pharmazeutischen Unternehmer gesagt wurde: Natürlich ist die mittlere Überlebenszeit bei diesen Patienten wichtig, aber ich glaube, wichtiger ist inzwischen die Rate von Langzeitüberlebenden. Das ist das Besondere beim Melanom, dass wir selbst bei Patienten, die noch nachweisbare Erkrankungen und Raumforderungen haben, trotzdem eine sehr gute Prognose und Überlebensrate haben, die sehr hoch liegen – international, aber auch in Deutschland. Insofern, ja, ist es wichtig, den mittleren Wert zu haben, weil er gerade hier so beeindruckend

ist, aber für uns ist die Langzeitüberlebensrate mindestens genauso wichtig. Die Zahl: Die lag bei der Auswertung nach sechs Jahren bei 44 Prozent. Das ist spektakulär gut, verglichen mit 31,8 Prozent im Vergleichsarm. Das sind formal 13 Prozent. Aber das ist eine deutliche Verbesserung, und das hat für uns mindestens so einen hohen Wert wie die Verlängerung der medianen Überlebenszeit.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor Leiter, möchten Sie ergänzen?

Frau Prof. Dr. Leiter (ADO): Hier war es so, dass die Patienten, die im Nivolumab/Relatlimab-Arm waren, zu 47,6 Prozent eine Folgetherapie bekommen haben, und die, die im Nivolumab-Monoarm waren, zu 45,8 Prozent. Hier muss man sagen: Wenn Patienten eine BRAF-Mutation haben, sind sie immer dafür prädestiniert, die zielgerichtete Therapie im Folgenden zu erhalten. Wenn keine BRAF-Mutation vorliegt, besteht immer noch die Möglichkeit, Nivolumab und Ipilimumab zu geben. Des Weiteren haben wir in Deutschland eine sehr gute, breit aufgestellte Studienlandschaft, die auch andere Therapien, zum Beispiel Tebentafusp, oder auch im Rahmen von klinischen Studien mit der Immatix-Studie vorhalten können. Insofern haben wir eine gute Therapielandschaft und können den Patienten etliche Therapien in der weiteren Linie anbieten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Liberman vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Liberman (IQWiG): Vielen Dank für diese Ausführungen zu den Folgetherapien. Den beiden Ausführungen habe ich entnommen, dass Sie den Anteil der Folgetherapien hier in der Studie für Nicht-Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext sehen, wo wir dann doch einen besseren Zugang zu verschiedenen Wirkstoffen haben. Habe ich das Ihren Ausführungen richtig entnommen?

Frau Prof. Dr. Leiter (ADO): Nun ja, ich würde sagen, dass die meisten europäischen Länder und die USA die Möglichkeit von Folgetherapien in der Immunkombinationstherapie haben. Wir waren im Vergleich zu Österreich sehr lange nicht in der Lage, die Kombination mit Nivolumab und Relatlimab anzubieten, weil es von den Kassen nicht vergütet wurde, und hatten in dem Bereich die Möglichkeit, unseren Patienten andere Therapien anzubieten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben vielleicht nicht richtig verstanden, was wir sagen wollten. Was wir sagen wollten, ist, dass es durchaus übertragbar ist, aber ich glaube, dass es noch auf einem höheren Niveau ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Liberman, bitte.

Frau Dr. Liberman (IQWiG): Dann frage ich vielleicht auf einem höheren Niveau: Man erwartet in Deutschland ein höheres Niveau an Folgetherapien?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): An einer höheren Zahl von Patienten, die aber in beiden Armen diese Therapie bekommen würden. Deshalb sehen wir diese Schere nicht.

Frau Dr. Liberman (IQWiG): Danke schön.

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

Frau Teupen (Patientenvertretung): Ich habe ein anderes Thema. Ich weiß nicht, ob es noch etwas zu Folgetherapien gibt. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Beim IQWiG ging es um die unterschiedliche Bewertung der Rücklaufquoten bei den Morbiditätsfragebögen. Können Sie sagen, wie Sie das sehen? Es gibt hier einen Unterschied. Sie sagen, es gibt 80 Prozent Rücklaufquoten. Vielleicht können Sie dazu ein Wort sagen. Noch eine Frage: Bei den Lebensqualitätsdaten haben wir jetzt keine signifikanten Unterschiede. Ich gehe davon aus, das ist richtig.

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

Herr Ellis (BMS): Was die patientenberichteten Endpunkte angeht, halten wir es für einen relevanten Aspekt, dass wir, wie Sie gesagt haben, im Therapiezeitraum vollständige Daten haben. Bezogen auf Patienten, die noch unter Therapie waren, haben wir hohe Rücklaufquoten.

Für die heutige Anhörung ist es aus unserer Sicht kein vorrangiges Thema; denn wir haben in der Tat in der Studie keine Vor- und keine Nachteile bei den patientenberichteten Endpunkten festgestellt. Insofern hat das hier letztendlich keine entscheidenden Auswirkungen. Dennoch ist uns der Sachverhalt wichtig.

Den Fragebogen FACT-M haben wir primär im Therapiezeitraum erhoben. Dazu kam etwa ein Follow-up von 100 Tagen. Aber darüber hinaus wurde der Fragebogen nicht planmäßig bis Studienende oder Tod erhoben. Das ist auch in Studien in der Onkologie das übliche Vorgehen. Wir haben uns an den Standard aus bisherigen Nivolumab-Studien gehalten. Bisher wurden die Ergebnisse in den Nutzenbewertungsverfahren anerkannt, wenn mindestens 70 Prozent der Patienten in die Analyse eingegangen waren, auch wenn die Fragebögen nach Therapieende nicht bis zum Tod erhoben wurden.

Dass der Fokus bei den Fragebögen auf dem Therapiezeitraum liegt, ist ein übliches Vorgehen. Diesen Zeitraum haben wir mit hohen Rücklaufquoten abgedeckt. Wir halten es in der Situation für sachgerecht, wenn die Ergebnisse grundsätzlich weiterhin in der Nutzenbewertung herangezogen werden. Im vorliegenden Fall, wie gesagt, sehen wir keine Unterschiede zwischen den Armen. Deshalb ist es letztendlich nicht entscheidend. Entscheidend im vorliegenden Verfahren sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, weil wir da einen signifikanten Unterschied sehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, sind Sie zufrieden?

Frau Teupen: Zumindest ist die Frage beantwortet, vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Feistel, bitte.

Frau Feistel (KBV): Ich habe eine Frage an den pU: Das IQWiG hat kritisiert, dass es in der Studie schon besonders früh sehr viele Zensierungen gab. Können Sie dazu Informationen nachreichen oder erläutern, warum es zu so vielen Zensierungen schon im frühen Verlauf der Studie gekommen ist?

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

Herr Ellis (BMS): Das liegt an dem Sachverhalt, den ich gerade beschrieben habe, dass der Fragebogen unter Therapie erhoben wurde und es danach noch etwa 100 Tage Follow-up gab. Das heißt, Patienten, die die Therapie abbrechen und aus dem Follow-up herausfallen, werden nicht mehr beobachtet, wobei ich anmerken möchte, dass es bis zu dem Zeitraum, wo das IQWiG das kommentiert hat, nicht ganz so viele Zensierungen sind, glaube ich, bei den Fragebögen, wie da angemerkt wurde. Es ist nicht so, dass 60 Prozent aus der Analyse herausgefallen sind.

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

Frau Feistel (KBV): Danke schön. Ich habe eine weitere Frage: Können Sie zu den Daten für die Todesfälle vor Woche 24 noch einmal ausführen, oder können dazu noch Informationen nachgereicht werden?

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

Herr Ellis (BMS): Ja, die Todesfälle vor Woche 24 liegen im Dossier vor, das heißt, wenn Sie zum Beispiel in die Kaplan-Meier-Kurven schauen. Darunter ist aufgeführt, wie viele Patienten schon zensiert wurden und wie viele Patienten noch unter Risiko standen. Das heißt, Sie

können relativ genau nachvollziehen, wie viele Todesfälle es bis Woche 24 gab. Ich weiß es nicht auswendig, aber wir haben es in der Stellungnahme angeführt.

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

Frau Feistel (KBV): Herzlichen Dank. Ich habe noch eine Frage an die Experten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Bitte.

Frau Feistel (KBV): Es wurde vom IQWiG kritisiert, dass keine Daten für Jugendliche ab zwölf Jahren vorgelegt wurden. Ich wollte fragen, wie das in der Klinik aussieht. Werden Jugendliche ab zwölf Jahren mit fortgeschrittenem Melanom in diesem Anwendungsgebiet anders behandelt als Erwachsene?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das gerne tun, aber Frau Leiter darf das, glaube ich, übernehmen. Wenn Sie ein wenig nach draußen schauen –

Frau Prof. Dr. Leiter (ADO): Wir haben wenige Patienten im jugendlichen Alter, die mit dieser Erkrankung auftreten. Deshalb gibt es Register für Kinder und Jugendliche mit Melanom. Das zählt hier unter seltene Erkrankungen. Man muss sagen, in der RELATIVITY-047-Studie waren keine Jugendlichen eingeschlossen worden. Daher kann man keine große Aussage treffen. Wir würden das nach Klinik entscheiden und auch Jugendlichen anbieten; denn wir haben schon den Hinweis, es gibt einige Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen, dass man ihnen diese Therapien durchaus nicht vorhalten sollte.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz als Ergänzung: Wir haben eine so große Transitionssprechstunde an der Charité, und Sie behandeln einen Siebzehnjähriger heute nicht anders als einen Achtzehnjährigen, muss man kritisch sagen. Da müssen Sie nur auf der Straße schauen. Es sind wenige. Wenn die betroffen sind, dann werden die genauso – in Anführungszeichen – „gut behandelt“, speziell mit Immuntherapie, wie die Erwachsenen. Dieser Vorschlag der Separation ist absolut von der Realität entfernt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Feistel, sind Sie durch?

Frau Feistel (KBV): Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV-Spitzenverband): Ich habe eine Frage zu den Folgetherapien, das ist schon angesprochen worden. Ich habe mir die Nutzenbewertung von Frau Libermann vor der Anhörung noch einmal angesehen, was Frau Libermann und die Kollegen dort ausgeführt haben. Letztlich werden die Zahlen für die Personen mit einem PFS-Ereignis und einer entsprechenden Folgetherapie herausgearbeitet. Diese Anteile sind in den beiden Armen differenziell verschieden. Kann der pU etwas dazu sagen, bei wie vielen Personen das erste PFS-Ereignis eine Progression und bei wie vielen ein Todesereignis ohne eine vorhergehende Progression war? Diese Daten habe ich bisher nicht gefunden. Ich glaube, das wäre interessant für diese Fragestellung, die das IQWiG kritisiert hat, auch mit Blick auf die Folgetherapien, wenn ich Frau Libermann und die Kolleginnen und Kollegen dort richtig verstanden habe.

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

Herr Ellis (BMS): Eine systemische Therapie hatten in der Studie insgesamt 47,6 Prozent der Patienten im Nivolumab/Relativum-Arm und 45,8 Prozent der Patienten im Nivolumab-Arm. Wir sehen bei den Folgetherapien nicht wirklich einen Unterschied zwischen den Armen. Insgesamt sind die Zahlen sehr ähnlich, und ich sehe keinen Grund, warum die exakt gleich sein sollten, wenn die Patienten davor unterschiedliche Therapien bekommen haben. In der Situation kann man nicht erwarten, dass der weitere Verlauf der Patienten völlig identisch ist.

Die Folgetherapien in unserer Studie, das möchte ich auch gerne sagen, entsprechen weitgehend den Leitlinien, und die Größenordnung steht im Einklang mit anderen Studien im fortgeschrittenen Melanom, und dass ein relevanter Anteil der Patienten nach der Erstlinie keine Folgetherapien mehr erhält, deckt sich mit Versorgungsdaten aus Deutschland, die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben.

Was die Zahl der Progresse angeht: Wir haben das PFS in unserem Dossier als ergänzenden Endpunkt dargestellt, aber weil der Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht herangezogen wird, haben wir es nicht weiter aufgeschlüsselt. Das IQWiG hat deshalb die Gesamtzahl der PFS-Ereignisse genommen, quasi in Annäherung an die Anzahl der Progresse, und das zur Gesamtzahl der Patienten mit einer Folgetherapie ins Verhältnis gesetzt.

Aus meiner Sicht ist das Problem nicht die exakte Zahl der Progresse. Wenn das ausdrücklich gewünscht wird, können wir gerne versuchen, das zu ermitteln und kurzfristig nachzureichen. Ich halte die Progresse aber aus inhaltlichen Gründen nicht für den richtigen Nenner. Das ist kein sinnvoller Quotient, weil einerseits nicht nur Patienten, die einen Progress hatten, eine Folgetherapie erhalten, und andererseits kommen umgekehrt nicht alle Patienten mit Progress für eine Folgetherapie infrage.

Da spielt auch der Zustand der Patienten eine Rolle, verknüpft mit der Frage, welche Folgetherapien noch infrage kommen. Gerade bei Patienten, die in der Studie kein Ansprechen gezeigt haben, bei denen die Erkrankung schnell voranschreitet, hat man unter Umständen gegebenenfalls abhängig vom BRAF-Status auch keine zufriedenstellenden Optionen mehr. Insofern sind die Progresse als Bezugsbasis aus meiner Sicht eher verwirrend, weil man damit den Sachverhalt nicht besser abbilden kann.

Was wir in der Studie an Folgetherapien sehen, entspricht weitgehend den Leitlinien und steht im Einklang mit anderen Studien im fortgeschrittenen Melanom und mit der Versorgung. Insgesamt sind die Zahlen sehr ähnlich zwischen den Armen, und wir sehen keinen Grund, dass sie exakt gleich sein sollten. Wir haben hier eine randomisierte kontrollierte Studie, die eine hohe Aussagekraft hat, insbesondere was das Gesamtüberleben angeht.

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

Herr Schmidt (GKV-Spitzenverband): Danke, Herr Ellis, für diese ausführlichen Ausführungen. Das war nur zum Teil das, was ich mit meiner Frage adressiert habe. Es ist hier die Frage des Bezugspunktes. Sie haben recht, dass der Anteil der Folgetherapien mit Blick auf alle in den Armen gleich ist. Ich glaube, das, was Frau Libermann in der Nutzbewertung herausgestellt hat, war eher das: Wenn man sich die Patienten und Patientinnen mit den Folgetherapien und den PFS-Ereignissen anschaut, hat man einen differenziell verschiedenen Anteil, und das sind über 10 Prozent.

Vielleicht könnten Sie diese Daten zur Verfügung stellen, damit man sich zumindest ansehen kann, in welchen Fällen man hier einen Progress hatte. Darüber hinaus ist die Frage, wie bei einem Progress entschieden wurde, ob ein Patient, eine Patientin eine Folgetherapie erhält. Ich glaube, das war auch ein Punkt, den die Nutzenbewertung herausgestellt hat, dass das nicht klar ist. Wie wurde da entschieden?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielleicht nehmen wir Frau Liberman hinzu.

Frau Dr. Liberman (IQWiG): Herr Schmidt hat unsere Kritik richtig wiedergegeben. Die Frage nach der Anzahl der Progresse hat sich uns auch gestellt. Aber man kann diese Frage noch präzisieren und fragen: Wie viele Patienten mit einem Progress haben eine Folgetherapie erhalten? So wäre diese Information noch präziser und würde uns auch interessieren.

Hinzu kommt: Die Gründe, die Sie ausgeführt haben, dass die Patienten im Rahmen der Folgetherapie nicht mehr für eine anschließende Therapie infrage kommen, sind in dieser Studie nicht plausibel. Wir haben hier sehr fitte Patienten. Zu Baseline hatten sie alle einen sehr guten Allgemeinzustand. Sie haben sehr schnell einen Progress erlitten. Das lag bei sechs

versus drei Monaten. Das ist sehr schnell. Dann haben diese Patienten noch jahrelang überlebt. Das spricht nicht dafür, dass diese Patienten in einem kritischen Allgemeinzustand waren, der eine Weiterbehandlung nicht erlaubt hat.

Weiterhin ist es so: Sie haben auch die BRAF-Wildtypen angesprochen. Für diese Patienten gibt es Empfehlungen der Leitlinien zur Weiterbehandlung. Wir sehen aktuell noch keine eindeutigen oder keine guten Gründe, weshalb ein derart hoher Anteil der Patienten keine Folgetherapie erhalten hat. Die Angaben dazu, wie viele Patienten mit einer Progression keine Folgetherapie erhalten haben, möglichst mit Gründen, weshalb nicht, wäre hier die interessante Frage.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ich gebe das alles an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Ellis, bitte.

Herr Ellis (BMS): Wir werden uns bemühen, das kurzfristig zu prüfen und zu schauen, ob wir das nachreichen können. Ich möchte kurz auf die Frage nach den Gründen eingehen und das erläutern: Es gab in unserer Studie hinsichtlich der Folgetherapien keine Vorgaben durch das Protokoll. Das haben wir nicht beeinflusst. Insofern bilden die vorliegenden Ergebnisse zu den Folgetherapien individuelle Entscheidungen von Ärzten und Patienten ab.

Indirekt kann sich die vorhergehende Therapie immer auf die Eignung der Patienten für eine Folgetherapie auswirken. Ich denke schon, dass der Zustand der Patienten eine Rolle spielt. Gerade wenn man Patienten hat, die schnell progredient werden, vielleicht nie auf die Therapie angesprochen haben, glaube ich, kann es durchaus Unterschiede zu einem Patienten geben, der sehr lange anspricht, bevor er das Ansprechen wieder verliert. Der hat dann vielleicht einen Zustand, in dem er noch eher für eine Folgetherapie infrage kommt.

Wir sehen hier, dass in der Versorgung entschieden wurde, ob die Patienten eine Folgetherapie erhalten haben oder nicht. Insofern denken wir, wir haben eine randomisierte kontrollierte Studie mit einer sehr langen Beobachtungsdauer. Das hat eine hohe Aussagekraft.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde, ob alle Fragen beantwortet sind. Das ist noch nicht der Fall. Frau Liberman, bitte.

Frau Dr. Liberman (IQWiG): Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrem Dossier keine Daten zu immunvermittelten UE vorgelegt. Sie haben teilweise Angaben dazu in Ihrer Stellungnahme nachgereicht. Ich bitte Sie zu erläutern, weshalb Sie hierzu keine Effektschätzung vorgelegt haben und weshalb bei den Subgruppenanalysen keine p-Werte vorlagen, sowohl für Subgruppen als auch für die Interaktionsterme.

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

Herr Ellis (BMS): Wir haben das mit der Stellungnahme nachgereicht. Unser ursprüngliches Verständnis war, wie ausgeführt, dass entsprechende Auswertungen nicht mehr im Dossier vorgelegt werden sollen, weil die Vorgabe mit der neuen Modulverlage zur Harmonisierung mit dem EU-HTA gestrichen wurde, dass man a priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vorlegt.

Wir haben das kurzfristig – Sie hatten diesen Vorschlag gemacht, was wir genau berechnen sollen – berechnet, das auch in Subgruppen gerechnet, aber in diesem Fall ohne Effektschätzer aufgrund der Kürze der Zeit. Wir haben festgestellt, dass Sie in der Nutzenbewertung ohnehin relative Risiken gerechnet hatten, wo wir Hazard Ratio berechnet haben. Das war für uns auch nachvollziehbar. In diesem Fall, wie gesagt, haben wir es in der Kürze der Zeit nicht geschafft und gehen davon aus, dass das aber berechenbar ist.

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

Herr Schmidt (GKV-Spitzenverband): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Ellis, ich habe gesehen, dass einige Patienten und Patientinnen in der Studie eine Vortherapie hatten. Im EPAR habe ich gefunden, dass es vor allem Interferone waren, die dort gegeben worden sind. Könnten Sie etwas dazu sagen, wie sich das für den Anteil der Studienpopulation darstellt, die Sie hier im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellt haben, welche Vortherapien dort vor allem gegeben worden sind?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Evers, bitte.

Frau Evers (BMS): Bei den vorangegangenen Therapien, entweder im neo- oder im adjuvanten Setting, waren insgesamt ausdrücklich PD-L1- und Anti-CTLA-4-Inhibitoren zugelassen, dann eine Interferontherapie, wie Sie die bereits angesprochen hatten, und BRAF/MEK-Inhibitoren. Die EMA hat die Zulassung unabhängig von diesen vorherigen neoadjuvanten-Therapien erteilt, sodass wir von der Übertragbarkeit der beobachteten Effekte auf diese Patientenpopulation ausgehen.

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

Herr Schmidt (GKV-Spitzenverband): Nein. Das habe ich nicht in Zweifel gezogen. Mich hat eher interessiert, was konkret eingesetzt worden ist, also welche Wirkstoffe. Deshalb habe ich gefragt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Kann das jemand beantworten? – Frau Land, bitte.

Frau Land (BMS): Wir müssen prüfen, ob wir das herausfinden und gegebenenfalls nachreichen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Danke schön. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV-Spitzenverband): Dann möchte ich noch eine Frage stellen. Das ist ein sehr spannendes Anwendungsgebiet. Ich habe mir zur Vergleichstherapie einige Gedanken gemacht. Das ist durchaus dadurch kompliziert, dass wir die zielgerichteten Therapien neben den Immuntherapien haben und für die einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom PD-L1-Status, in Abhängigkeit vom BRAF-Status in der Versorgung eine Entscheidung getroffen werden muss, wie diese Patienten und Patientinnen therapiert werden.

Deshalb möchte ich gerne von den Klinikern wissen: Wie verändert diese Zulassung von Nivolumab und Relatlimab die Therapie in der Praxis? Wie wird jetzt entschieden? Für mich ist nicht klar, wie man entscheidet, ob ein Patient eine Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bekommt oder eine der Kombinationstherapien und wenn ja, welche.

Frau Prof. Dr. Leiter (ADO): Vielleicht beantworte ich das? Ich weiß nicht, ob Herr Wörmann noch im Call ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ist er noch.

Frau Prof. Dr. Leiter (ADO): Vielleicht gerne Sie, dass wir die Reihenfolge einhalten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Fangen Sie an.

Frau Prof. Dr. Leiter (ADO): Wir entscheiden das so: Es gibt 50 Prozent der Patienten, die die BRAF-Mutation in etwa haben oder nicht. Wenn man Patienten hat, die BRAF-Wildtyp sind, dann entscheidet sich das sehr stark nach Tumorlast, dem Allgemeinzustand des Patienten, den Komorbiditäten, ob man die Kombinationstherapie beginnt oder eine Monotherapie. Das entscheiden wir in der Regel im interdisziplinären Tumorboard.

Dann ist es so, dass wir Relatlimab und Nivolumab als Erstlinientherapie geben können, wenn der PD-L1-Status sehr niedrig oder negativ ist. Wir haben in der Studie das Problem gehabt, dass die Untergruppen relativ klein waren, sodass wir uns als Fachgruppe viel mehr Daten wünschen würden, um das genauer aufschlüsseln zu können.

Aber nichtsdestotrotz, so gehen wir vor: Wir prüfen zuerst, kann man Nivolumab/Relatlimab geben, wenn die Kombinationstherapie infrage kommt, weil es in der weiteren Therapielinie nicht vergütet wird, sodass wir das als erstes abklären und uns dann entsprechend für weitere Kombinationstherapien entscheiden, wenn es dann eine Kombinationstherapie sein soll.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine allgemeine Richtung ist, dass die Immuntherapie vor der gezielten Therapie geht, wenn möglich, weil die Nachhaltigkeit der Immuntherapie besser ist. Wir können bei der Immuntherapie dieses Plateau zeigen, was ich am Anfang schon erwähnte, wenn das bei den BRAF-Inhibitoren, auch mit den MEK-Inhibitoren kombiniert, nicht ganz so deutlich ist. Es gab sogar mal eine Crossover-Studie, ich glaube, Erstautor ist Atkins, die haben das randomisiert und einen Vorteil für Immuntherapie vor BRAF-Inhibitionstherapie gesehen. Wenn das möglich ist, dann ist das das, was uns führt, weil damit dieser nachhaltige Effekt substanzieller ist.

Die Diskussion bezüglich der niedrigen PD-L1-Expression haben wir schon aufgemacht. Wir nehmen es so, wie die Zulassung ist. Wir müssen kritisch sagen, dieser 1,0-Wert PD-L1 macht Bauchschmerzen. Unter 1 Prozent heißt nicht, kein Rezeptor, sondern etwas weniger als der, der gerade über 1 liegen würde. Das ist biologisch Unsinn, wenn ich das so direkt sagen darf. Das ist nicht das Entscheidende. Entscheidend ist wie die Rezeptoren funktionieren. Man hat das jetzt so genommen, und wir müssen das akzeptieren. Aber ich hoffe, dass das nicht die Zukunft ist, sondern dass wir bessere Marker finden, um die zu identifizieren, die davon profitieren oder nicht.

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

Herr Schmidt (GKV-Spitzenverband): Ich habe noch eine kurze Frage an die Kliniker: Die S3-Leitlinie ist schon so lange abgelaufen bzw. von 2020. Können Sie sagen, wann man mit einer Aktualisierung rechnen kann?

Frau Prof. Dr. Leiter (ADO): Die Aktualisierung ist fast fertig. Die Konsensuskonferenz ist Donnerstag und Freitag nächster Woche.

Herr Schmidt (GKV-Spitzenverband): Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Professor Leiter. – Wir haben alle Fragen, soweit es ging, gestellt und beantwortet. Mir bleibt, dem pharmazeutischen Unternehmer am Schluss das Wort zu einer abschließenden Stellungnahme zu geben. Frau Land, bitte.

Frau Land (BMS): Wir bedanken uns für die gute Diskussion und die Besprechung der relevanten Themen, die ich gerne noch einmal kurz zusammenfasse: Wir haben über die Aussagesicherheit der Studie RELATIVITY-047 gesprochen. Die eingesetzten Folgetherapien entsprechen aus unserer Sicht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie liegt in einer Größenordnung, die auch in anderen zulassungsrelevanten Melanom-Studien sowie in aktuellen Real-World-Daten aus Deutschland beobachtet wird. Wir sehen daher keine Einschränkung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Wir haben zudem über die patientenberichteten Endpunkte gesprochen. Bezogen auf die tatsächlich unter Behandlung verbliebenen Patientinnen und Patienten lagen die Rücklaufquoten über die gesamte Behandlungsphase hinweg durchgängig über 80 Prozent, sodass wir die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für verwertbar halten und weiterhin keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen erkennen.

Abschließend lässt sich festhalten: Nivolumab/Relatlimab bietet eine Verlängerung der Überlebensdauer von knapp 13 Monaten, also über ein Jahr, und was wir auch in der Anhörung gehört haben, eine hohe Rate an Langzeitüberleben. Dies führt zu einer bislang

nicht erreichten, deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, ohne dass dem in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit bewertungsrelevante Nachteile gegenüberstehen. In der Gesamtschau ergibt sich daher aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für Nivolumab/Relatlimab. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Land. – Herzlichen Dank an Sie alle für die Teilnahme an der Anhörung, für Ihre Expertise, Ihre Fragen. Ich wünsche Ihnen einen wunderbaren Tag und auf bald, wie man so schön sagt. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:28 Uhr