

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Nivolumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. November 2015  
von 10.00 Uhr bis 11.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Feghelm  
Frau Dr. Kupas  
Herr Neugebauer  
Herr Dr. Sickmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Dr. Daniels-Trautner  
Herr Henschel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Barth  
Frau Dr. Kleylein-Sohn

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

Herr Dr. Kaskel  
Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer  
Herr Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal  
Frau Dr. Haase (nicht anwesend)

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier beim G-BA zu einer erneuten Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren von Arzneimitteln, konkret Opdivo®. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Oktober 2015, die Ihnen vorliegt.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Bristol-Myers Squibb, dann die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, dann Amgen, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Roche Pharma, Novartis Pharma, MSD und der vfa.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Uns sind gemeldet Frau Feghelm, Frau Dr. Kupas, Herr Neugebauer und Herr Dr. Sickmann von Bristol, dann Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Paulides von der AkdÄ, dann Herr Dr. Daniels-Trautner und Herr Henschel von Roche, dann Herr Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, dann Frau Barth und Frau Dr. Kleylein-Sohn von Novartis, Herr Dr. Kaskel und Frau Dr. Wendel-Schrief von MSD, dann Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Herr Professor Weichenthal und Frau Dr. Haase, beide von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, verspäten sich; wir werden festhalten, wenn sie eintreffen. – Dann können wir die Anwesenheit so als festgestellt zu Protokoll nehmen.

Der übliche Hinweis, den Sie ja alle schon kennen: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Ihren Namen nennen, damit Sie zum jeweiligen Unternehmen oder zur jeweiligen Organisation zugeordnet werden können.

Vorschlag: Pharmazeutischer Unternehmer beginnt kurz mit einer Einführung. – Herr Neugebauer, bitte schön.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):** Sehr geehrter Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Einleitend würden wir Ihnen gerne einige unserer wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Nivolumab im fortgeschrittenen Melanom zusammenfassen. Wenn Sie gestatten, Herr Professor Hecken, würde ich während meines Eingangsstaments an Frau Feghelm übergeben, die dann noch etwas detaillierter auf den einen oder anderen Punkt eingeht.

Im Wesentlichen würde ich heute gerne – Ihr Einverständnis, Herr Vorsitzender, auch da vorausgesetzt – bezüglich des IQWiG-Berichts zu folgenden Punkten mit Ihnen sprechen: erstens zur Beurteilung des IQWiG bezüglich der vorbehandelten Patienten, zweitens zur Einschätzung des Zusatznutzens bei therapie-naiven Patienten mit BRAF-Mutation und drittens zur Akzeptanz der verbesserten Verträglichkeit und die Aufteilung des Geschlechts bei den therapie-naiven Patienten ohne BRAF-Mutation.

Ich möchte, bevor ich beginne, noch kurz meine Kollegen vorstellen, die heute mitgekommen sind, um Ihre Fragen zu beantworten. Zwei Plätze links von mir sitzt Frau Dr. Kupas; sie ist bei mir im Team zuständig für Methodik und Statistik. Zu meiner linken Seite sitzt Herr Dr. Sickmann; er ist unser Experte für Medizin und kann Ihre Fragen heute in der Diskussion hoffentlich weitgehend beantworten. Zu meiner rechten Seite sitzt Frau Feghelm; sie steht Ihnen für Fragen bezüglich Epidemiologie und Kosten zur Verfügung. Mein Name ist Dirk Neugebauer; ich bin in der Geschäftsleitung bei Bristol-Myers unter anderem zuständig für den Geschäftsbereich Markt und Erstattung.

Erlauben Sie mir, nun ein paar Worte zum Wirkstoff Nivolumab zu sagen. Nivolumab ist das zweite Immunonkologikum von Bristol-Myers Squibb. Immunonkologika wie Nivolumab sind sogenannte Checkpoint-Inhibitoren, die einem Wirkansatz folgen, den man – ich glaube, das kann man durchweg so sagen – als revolutionär in der Krebstherapie bezeichnen kann. Checkpoint-Inhibitoren wirken darüber, dass sie das eigene Immunsystem im Kampf gegen den Krebs aktivieren. Bedingt durch diesen Wirkmechanismus ist die Wirkung von Nivolumab weitgehend unabhängig von eventuellen Vortherapien, von spezifischen Mutationen des Tumors oder gar vom Geschlecht. Ebenfalls bedingt durch den Wirkmechanismus ist der Wirkansatz auch nicht auf einzelne Krebsarten beschränkt. Er bietet ein großes Potenzial, wie wir meinen, für viele verschiedene Tumorarten, gerade bei weit fortgeschrittenen Tumoren, bei denen es bislang leider Gottes wenig Hoffnung für die Patienten gab.

Meine Damen und Herren, heute geht es um das Anwendungsgebiet Melanom. Seit 2011 sind in Deutschland erfreulicherweise sechs neue Substanzen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen worden, drei immunonkologische, die ihre Wirkung bei allen Patienten erzielen können, und drei zielgerichtete, die bei Patienten Einsatz finden, deren Tumore eine BRAF-Mutation haben. Aufgrund dieses sehr dynamischen Therapie-Umfeldes haben wir uns in diesem AMNOG-Verfahren auch den Fragen zu stellen, zu denen keine direktvergleichenden Studien durchgeführt wurden. Dieser Herausforderung sind wir von BMS dadurch nachgekommen, dass wir die verfügbare Evidenz bestmöglich – ich betone: bestmöglich – aufgearbeitet haben. Somit konnten wir aus unserer Sicht zeigen, dass im gesamten Anwendungsgebiet durchweg ein Zusatznutzen für Nivolumab besteht.

Jetzt zu der Nutzenbewertung. Worum geht es heute? – Der G-BA hatte drei Teilpopulationen definiert. Das waren, wie eingangs erwähnt, die vorbehandelten Patienten, die therapienaiven Patienten mit BRAF-Mutation und die therapienaiven Patienten ohne BRAF-Mutation. Das IQWiG hat in seinem Bericht nur in der dritten dieser drei Teilpopulationen einen Zusatznutzen gesehen, in dieser aber die Verträglichkeitsdaten nicht akzeptiert und ein unterschiedliches Ausmaß für Männer und Frauen festgestellt. Wir sehen das – ich glaube, das dürfte Sie nicht wundern – etwas anders. Deswegen sind wir heute hier und nehmen gern die Möglichkeit wahr, dazu noch einmal Stellung zu beziehen und das kurz zu begründen.

Wenn Sie gestatten, sehr geehrter Herr Professor Hecken, würde ich jetzt hierzu, wie eingangs erwähnt, das Wort an Frau Feghelm geben, die das kurz noch etwas tiefer begründet.

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

**Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb):** Danke. – Zunächst zur Teilpopulation der vorbehandelten Patienten. Hier wurde bislang kein Zusatznutzen gesehen, da man unserer These der Übertragbarkeit der Evidenz von therapienaiven Patienten nicht gefolgt ist. Es ist richtig, dass die verfügbare Phase-III-Studie, die 037, aufgrund von Verzerrungen methodisch nicht geeignet war, um einen Zusatznutzen nach den Kriterien der frühen Nutzenbewertung darzulegen. Es ist uns deswegen umso wichtiger, zu betonen, dass die überlegene Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab nach unserer Meinung nicht dadurch aufgehoben wird, dass eine Vortherapie stattgefunden hat. Deswegen konnten wir gegenüber jeder infrage kommenden zVT zeigen, dass Nivolumab einen patientenrelevanten Vorteil bietet. Die Daten stammen zwar von therapienaiven Patienten, wegen der signifikanten Ergebnisse und der sehr ausgeprägten Effekte halten wir das Heranziehen dieser Daten aber für sachgerecht. Wir sind den Unsicherheiten, die aus dieser Übertragbarkeit entstehen, dadurch begegnet, dass wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet haben.

Nun zu Punkt zwei, der Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit BRAF-Mutation. Hier wurde der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich bislang nicht anerkannt. Grund ist, soweit wir das gelesen haben, vor allem, dass die Unabhängigkeit der Wirkung von Nivolumab vom BRAF-Status nicht anerkannt wurde. Deswegen ist es uns wichtig, heute noch einmal zu betonen, dass die Wirksamkeit eines Checkpoint-Inhibitors wie Nivolumab eben nicht vom BRAF-Mutationsstatus des Tumors abhängig ist. Das ist zunächst aufgrund des Wirkmechanismus naheliegend. Wir konnten darüber hinaus, wie wir meinen, vor allen Dingen mit patientenindividuellen Daten aus einer nach BRAF-balancierten Phase-III-Studie zeigen, dass es keinen Hinweis gibt, dass der BRAF-Status die Wirksamkeit oder die Verträglichkeit von Nivolumab beeinflusst. Deswegen halten wir den vorgelegten indirekten Vergleich für durchaus geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

Schließlich zur Teilpopulation der therapienaiven Patienten ohne BRAF-Mutation. Hier gibt es, wie wir meinen, weder einen Grund dafür, Männer und Frauen getrennt zu betrachten, noch dafür, die Verträglichkeitsdaten nicht anzuerkennen. In dieser Teilpopulation liegen zwei RCTs vor. Für die eine, die 066 gegen Dacarbazin – Dacarbazin haben wir als zVT ausgewählt –, liegen bereits Daten zum Gesamtüberleben vor. Sie zeigen mit einer Hazard Ratio von 0,42 eine eindrucksvolle Verbesserung des Gesamtüberlebens – und das bei verbesserter Verträglichkeit gegenüber Dacarbazin. Wir haben zeigen können, dass die Ergebnisse unabhängig vom Geschlecht sind. Deswegen ist es nach unserer Meinung auch nicht notwendig, die Patienten bezüglich des Merkmals Geschlecht zu splitten.

Zur Verträglichkeit. In unseren Studien wurden unter den unerwünschten Ereignissen sämtliche unerwünschten Ereignisse erfasst. Wir denken, dies ist ein zulässiges und in der Onkologie durchaus nicht unübliches Vorgehen. Deswegen sind unserer Meinung nach die schon im Dossier vorgelegten Hauptanalysen sachgerecht. Sie haben deutliche Verträglichkeitsvorteile gezeigt, vor allen Dingen bei den patientenrelevanten Grad-3- und -4-Ereignissen und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieser signifikante Verträglichkeitsvorteil bleibt aber auch dann konsistent bestehen – das zu betonen ist uns, sehr verehrte Damen und Herren, sehr wichtig –, wenn man die unerwünschten Ereignisse gemäß der Anregung des IQWiG um solche Ereignisse bereinigt, die sicher auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Wir denken schlussfolgernd also, dass man einen erheblichen Zusatznutzen für diese gesamte Teilpopulation akzeptieren kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Neugebauer.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):** Vielen Dank dafür, dass Sie uns die Gelegenheit gegeben haben, Ihnen das im Eingangsstatement noch einmal so darzulegen und zu den Punkten, die im IQWiG-Bericht aufgeführt worden sind, Stellung zu nehmen. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion. Hoffentlich können wir Ihre Fragen weitgehend beantworten. Die eingereichte Stellungnahme haben Sie alle ja vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass Herr Professor Weichenthal eingetroffen ist.

Meine erste Frage geht an die AkdÄ. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme zum einen kritisch auseinandergesetzt mit der Unterscheidung in Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zwischen Männern und Frauen in der Gruppe der BRAF-negativen Patientinnen und Patienten, zum anderen haben Sie, wie mehrere Stellungnehmer auch, kritische Anmerkungen zur Angemessenheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus abzuleitenden Zusatznutzenbewertung gemacht. Vielleicht könnten Sie das an der Stelle präzisieren. – Herr Professor Mühlbauer, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich möchte vorausschicken, dass aus Sicht der AkdÄ dieses neue Medikament tatsächlich einen therapeutischen Fortschritt darstellt. Wir nehmen das sehr positiv zur Kenntnis. In diesem Verfahren ist aber die Klärung des Zusatznutzens Aufgabe, insbesondere Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens. Hier muss man sich natürlich an die wissenschaftliche Datenlage halten. Nichtsdestotrotz sehen wir es als Aufgabe der AkdÄ an, auch ein bisschen den klinischen Blickwinkel hineinzubringen.

Das bringt mich auf Ihre erste Frage, die Unterscheidung zwischen Männern und Frauen. Da ist durchaus festzuhalten – dem stimmt die AkdÄ zu –, dass der Interaktionstest statistisch signifikant ist. Allerdings empfiehlt die AkdÄ nach intensiver interner Diskussion, auch mit ihren Fachleuten aus der Klinik, diesen Effektunterschied in seinem Größenausmaß als nicht klinisch relevant anzusehen. Es handelt sich einmal um 2,5 und einmal um 8,6 Prozent Effektunterschied, einmal in die eine, einmal in die andere Richtung. Aber man muss beachten, dass sich die Effekte in den Männer- und in den Frauenpopulationen, wenn man Nivolumab und Dacarbazin miteinander vergleicht, doch deutlich unterscheiden. Das macht, wie wir finden, bezüglich klinischer Relevanz sozusagen den größeren Unterschied aus als dieser statistische Interaktionstest. Wenn man sich die Hazard Ratios anguckt, dann sieht man auch sich überlappende Bereiche. Das kann man statistisch nun so oder so sehen, aber auf jeden Fall ist es ein weiteres Indiz dafür, dass dieser Effektunterschied nicht so groß ist. Deshalb haben wir uns dieser unterschiedlichen Betrachtungsweise und dann in der Konsequenz der Bewertung des Ausmaßes nicht angeschlossen, sondern haben gesagt, dass wir hier einen deutlich besseren Behandlungseffekt unter Nivolumab für beide Populationen sehen.

Zur Fragestellung zwei – ich halte mich bei den Nummern nicht an die Reihenfolge von Herrn Neugebauer, sondern an die in der Bewertung und in unserer Stellungnahme – haben wir tatsächlich eine Anmerkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Das ist natürlich ein immanentes Problem in einem Therapiegebiet, das sich schnell ändert. Aus heutiger Sicht hielte die AkdÄ Dacarbazin sicher nicht für die richtige Vergleichstherapie. Das war 2012 aber vermutlich anders. Es stand sozusagen auf der Kippe: Die entscheidenden Studien sind aus 2010 und 2011, wenn wir das richtig recherchiert haben; in die Leitlinien eingeflossen ist es dann 2013. Das war gleichzeitig mit dem Studienstart. Diese Studie, irgendwo in 2012 geplant, wird also – davon sind wir überzeugt – statistisch und ethisch genehmigt worden sein. Das heißt, das ist eine typische Überschneidung. Nichtsdestotrotz muss man das natürlich bei der Gesamtbetrachtung ein bisschen miteinbeziehen. Wir haben das deshalb aus unserer quantifizierenden Bewertung herausgenommen und einen Hinweis darauf gemacht, dass es aus heutiger Sicht nicht mehr die passende zVT gewesen wäre, dass es aber aus damaliger Sicht vermutlich vertretbar war. Wie gesagt, das ist ein immanentes Problem in Therapiegebieten, in denen sich der therapeutische Standard sehr schnell wandelt; wir haben das hier ja auch schon ein paar Mal in anderen Indikationsgebieten gehabt.

Darüber hinaus schließt sich die AkdÄ der methodischen Betrachtung des IQWiG, was die Fragestellungen eins und drei angeht, an. Ich verweise auf meine einführenden Worte, dass wir hier auf Basis der wissenschaftlichen Datenlage zu entscheiden haben. Das heißt also: Wir halten das Verzerrungspotenzial, das der pharmazeutische Unternehmer ja durchaus auch selbst festgestellt hat, für groß genug, sodass diese Studien nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können. Auch hinsichtlich der methodischen Probleme bei Fragestellung drei und der nichtdifferenzierten Auswertung, die man durchaus hätte vornehmen können, schließen wir uns, wie gesagt, der Bewertung des IQWiG an dieser Stelle an.

Wir kamen zu dem Entschluss, bei Fragestellung zwei den Zusatznutzen tatsächlich anzuerkennen, nicht allerdings diese Herabqualifikation im Ausmaß durch den Mann-Frau-Vergleich, sodass wir da

eine etwas günstigere Stellungnahme abgegeben haben. Bei den Fragestellungen eins und drei haben wir uns dem IQWiG angeschlossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Ich habe eine Frage von Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Herzlichen Dank für Ihre Einschätzung hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Männer- und den Frauenpopulationen.

Ich habe eine Frage an den pU bezogen auf den Vergleich zu Dacarbazin. Sie konnten ja keine Daten zu Morbidität und Lebensqualität auswerten; zumindest hat das IQWiG das nicht ausgewertet. Sie kommen aber zu dem Schluss, dass es hier keine signifikanten Unterschiede gibt. Können Sie noch einmal in Bezug auf die Verbesserung der Gesamtmortalität erläutern, wie Sie sich das erklären? Oder ist das speziell dem Krankheitsbild geschuldet?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ich würde zuerst gerne zu den vorherigen Ausführungen kommen und dann zu Ihrer Frage. Zuerst zum Einwurf, dass die Studie für den indirekten Vergleich zu verzerrt wäre. Wir sehen das anders. Wir haben mit patientenindividuellen Daten dargelegt, dass die BRAF-Mutation keinen Einfluss hat bzw. wir keinen Hinweis darauf sehen, dass sie einen Einfluss hat. Wir haben in der Studie 067 den Nivolumab-Arm, der balanciert ist nach BRAF-Status, und haben da BRAF-mutiert vs. BRAF-Wildtyp verglichen. Wir sehen insbesondere bei den Verträglichkeitsdaten, dass die Risk Ratios fast nahezu eins sind. Es gibt also wirklich gar keinen Hinweis darauf, dass da irgendein Unterschied ist. Wir haben dann auch gemäß IQWiG die AEs bereinigt und den indirekten Vergleich noch einmal berechnet und sehen sehr konsistente Ergebnisse, sodass wir denken, dass dieser auf jeden Fall herangezogen und bewertet werden sollte.

Bei den vorbehandelten Patienten – das ist richtig – ist diese Studie sehr verzerrt: Wir haben eine hohe Drop-out-Rate im Vergleichsarm, wir haben eine Unbalancierung prognostischer Faktoren, wir mussten sie aufgrund der Vergleichstherapie splitten. Allerdings denken wir, dass die Effekte in der ersten Linie extrem groß sind, und wir glauben nicht – das sehen wir auch in unseren Studien mit vorbehandelten Patienten –, dass sie aufgehoben werden, sondern vielmehr, dass man sie schon übertragen kann. Wir sagen: nicht quantifizierbar, weil wir nicht wissen, wie groß der Effekt am Ende noch ist, aber wir denken nicht, dass er komplett aufgehoben ist.

Zu der Frage von Frau Teupen zu den Lebensqualitätsdaten. Es ist richtig, wir erreichen in unserem Modell nicht Rücklaufquoten von 70 Prozent. Dennoch sind die Rücklaufquoten nicht gering, wir haben 65 Prozent unter Nivolumab und knapp 60 Prozent im Dacarbazin-Arm. Wir denken, dass man diese Ergebnisse explorativ schon bewerten kann. Insbesondere bei den Nivolumab-Patienten sehen wir innerhalb der Behandlungsdauer keinerlei Verschlechterung der Lebensqualität, weil diese Patienten eine relativ gute Ausgangskondition hatten. Von daher denken wir, dass man diese Daten zwar nicht zum Zusatznutzen heranziehen kann, aber schon bewerten kann. Angesichts der erheblichen Überlegenheit bei Mortalität und bei Verträglichkeit und keiner Verschlechterung der Lebensqualität sollte man das als Gesamtpaket definitiv heranziehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Weichenthal von der ADO, dann Herrn Professor Wörmann von der DGHO, dann Herrn Eyding, Frau Müller und Frau Wieseler. – Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Als Vertreter der Kliniker möchte ich ganz kurz auf den Männer-Frauen-Vergleich eingehen. Aus klinischer Sicht müssen wir sagen: Weder mit Nivolumab noch mit

anderen PD1-Blockern sehen wir irgendwelche relevanten Effekte. Auch immunbiologisch oder tumorbilologisch sehen wir keine plausible Rationale für einen solchen Effekt.

Zu meinem Vorredner möchte ich sagen: Wenn ich den Bericht richtig gelesen habe, dann ist diese Interaktion statistisch gar nicht signifikant. Vielleicht kann das IQWiG dazu Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler, Sie haben nachher ohnehin das Wort. Machen wir es dann. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Im Wesentlichen bestätigen wir das, wir haben aber zwei zusätzliche Punkte. Der eine Punkt ist – ganz kurz, damit es vollständig ist –: Es gibt ein Immunonkologikum, nämlich Rituximab, bei dem es einen Geschlechtsunterschied gibt. Es ist gezeigt worden, dass Rituximab im Körper von Männern und Frauen unterschiedlich abgebaut wird. Da gibt es aber eine wissenschaftliche Rationale, und die fehlt hier. Grundsätzlich können wir nicht sagen, dass es überhaupt nicht denkbar wäre, da es zumindest ein Medikament gibt, bei dem es gezeigt worden ist. Wir denken aber trotzdem, dass das hier nicht geeignet ist, weil die Rationale fehlt. So viel dazu, damit es wenigstens vollständig ist.

Der zweite Punkt. Auch wir sind der Meinung, dass eigentlich Ipilimumab die adäquate Vergleichstherapie ist. Uns ist schon klar, dass Ipilimumab hier in diesem Kreis schwierig ist: Es hat einen schwierigen Start gehabt, weil die erste Studie nicht sauber war, da war Ipilimumab mit einem gp100, einem Immunstimulanz, kombiniert worden. Dann gab es das Problem, dass die Zulassung 3 mg hatte und in der Zulassungsstudie 10 mg drin waren, sodass da Diskrepanzen bezüglich Wirksamkeit und Frage der Nebenwirkungen waren. Trotzdem: Wenn wir uns heute entscheiden müssen, was wir bei diesen Patienten machen, dann würden wir in der Realität nicht mehr mit Dacarbazin anfangen. Wir müssen schon zugeben, dass das leider ein bisschen ein theoretisches Verfahren ist. Da die Ipilimumab-Daten, wie sie jetzt aussehen, und auch die Daten in anderen Studien, zum Beispiel zu Pembrolizumab, exzellent sind, zumindest verglichen mit den alten Daten – sie sind nicht schlechter als die 10-mg-Daten –, glauben wir, dass Ipilimumab als Vergleich geeignet gewesen wäre.

Kurz der dritte Punkt. Für die Zweitlinientherapie in der Chemotherapie sind wir nicht mehr von Dacarbazin überzeugt, sondern setzen bei den jüngeren, fitten Patienten Platin und Taxane in der Kombination ein, weil es Remissionsraten von bis zu 25 Prozent gibt. Das heißt, wir hätten für die Zweitlinientherapie eine etwas breitere Vergleichstherapie akzeptiert, also nicht nur Dacarbazin, sondern auch – was der Realität entspricht – Platin und Taxan.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzung dazu, Frau Feghelm.

**Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb):** Nur eine kurze Ergänzung, da dieses Thema jetzt aufkam: Die Vergleichstherapie DTIC wurde natürlich durch den G-BA vorgelegt mit einer ODER-Verknüpfung zu Ipilimumab. Ich hatte eingangs erwähnt, dass es zwei Studien im Indikationsgebiet gibt: Die 066 ist gegen Dacarbazin. Wir haben die Aufforderung bekommen, uns zu entscheiden. Wir haben uns für die Studie entschieden, die schon weiter fortgeschritten ist, um den Zusatznutzen abzuleiten. Aber weil wir das klinisch verstehen und nachvollziehen wollen, haben wir natürlich die zweite Studie, die 067 gegen Ipilimumab, im Dossier komplett mit dargestellt. Wir wissen, dass es hier prozesstechnisch nicht relevant ist, aber ich glaube, zur Information hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit ist das eine ganz wichtige zweite Studie zur Ergänzung. Hätte man daraus einen Zusatznutzen abgeleitet, ist der auch eindeutig, vor allen Dingen bezüglich der Verträglichkeit gegenüber Ipilimumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe erst einmal eine Frage zum indirekten Vergleich. Sie haben gerade gesagt, dass Sie gezeigt hätten, dass es keine Effektmodifikation gibt. Aus meiner Sicht ist das methodische Verfahren, das Sie gewählt haben, das aus dem naiven Vergleich von einarmigem Übereinanderlegen von Kaplan-Meier-Kurven mit derselben Behandlung besteht, nicht das geeignete Verfahren. Aus der Studie 067 haben Sie ja die BRAF-Mutierten und die BRAF-Wildtypen im PFS, was jetzt auch nicht unbedingt der allerbeste Endpunkt ist, der uns wirklich interessiert, übereinandergelegt und zeigen da keinen Unterschied. Es gibt einen anderen, potenziell prognostischen Marker, der sich zwischen den beiden Gruppen sehr unterscheidet, und zwar das Alter. Deswegen sagt dieses naive einarmige Übereinanderlegen der Kaplan-Meier-Kurven aus meiner Sicht eigentlich nicht viel.

Ich habe mich auch gefragt, warum Sie nicht das eigentlich adäquate Verfahren gewählt haben, wo Sie doch die Daten dazu haben. Sie hätten uns ja die Effektmodifikation zwischen Wildtypen und Mutierten aus zwei Studien vorlegen können. Ich weiß jetzt nicht, welche Studiennummern das genau sind – ich glaube, die 037 –, aber jedenfalls haben Sie einen randomisierten Vergleich mit Wildtypen und Mutanten gegen Ipilimumab und gegen Dacarbazin. Warum haben Sie die Daten zur Abwesenheit einer Effektmodifikation, die erkennen lassen, dass die tatsächliche Unähnlichkeit zwischen der BRIM3-Studie und der Studie 066 sozusagen irrelevant ist, nicht vorgelegt? Das ist mir schleierhaft. Sie werden sich das sicherlich angeguckt haben, weil es sozusagen der direkteste und naheliegendste Ansatz ist, eine fehlende Effektmodifikation zu zeigen; aber wir sehen die Daten nicht. Wir kriegen nur die einarmigen Auswertungen einmal aus der Studie 067 im Nivolumab-Arm und dann irgendwie die Recherchen aus dem Dacarbazin-Arm. Aber Sie haben viel direktere Evidenz, mit der Sie uns hätten nachweisen können, dass es tatsächlich irrelevant ist, ob der Mutationsstatus da ist oder nicht.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Zuerst möchte ich sagen: Wir haben keinen nicht-adjustierten Vergleich aufgrund einer Grafik gemacht. Wir haben diese Grafik einfach zusätzlich dargestellt, haben daraus aber nichts abgeleitet. Wir haben patientenindividuelle Daten zu BRAF-Wildtyp vs. BRAF-mutiert in einer Studie, die nach BRAF-Status stratifiziert randomisiert war – das heißt, wir haben eine balancierte Population innerhalb dieses Armes –, verglichen. Wir haben natürlich auch die Subgruppenanalysen nach BRAF-Status gemacht und sehen in unseren Subgruppenanalysen, die auch im Dossier vorhanden sind, keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Wir denken trotzdem, dass die Analyse der Phase-III-Studie, der 067 mit den patientenindividuellen Daten, die aussagekräftigere ist, weil wir da wirklich direkt vergleichen können. Da sehen wir Risk Ratios für die Safety von 1. Zusätzlich haben wir, weil Sie auf die 037 zu sprechen kamen, auch noch eine Metaanalyse gemacht, wo wir 067 und 037 BRAF-mutiert vs. BRAF-Wildtyp verglichen haben. Auch da sehen wir total konsistente Ergebnisse – die Analysen können wir auch gerne noch nachreichen –, sodass wir wirklich keinen Hinweis sehen, dass da eine Effektmodifikation ist. Den indirekten Vergleich haben wir dann natürlich justiert nach Bucher durchgeführt und nicht unadjustiert anhand einer Grafik.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, Nachfrage?

**Herr Dr. Eyding:** Es ging nicht darum, dass der indirekte Vergleich nicht adäquat war. Ich kann mich nicht erinnern, dass ich gesehen hätte, dass Sie den Effekt aus der Studie – – Ich glaube, die 067 ist die Dacarbazin-Studie. Ich weiß es nicht genau. Ich will nicht die falschen – –

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** 067 ist die Ipilimumab-Studie.

**Herr Dr. Eyding:** Dann ist es die 037. – Ich habe nicht gesehen, dass Sie aus der 067- oder aus der 037-Studie gezeigt hätten, dass der Effekt zwischen Nivolumab und der Vergleichstherapie bei den Wildtypen und den Mutierten gleich ist. Diese Daten sehe ich nicht. Ich sehe immer nur, dass Sie die Kaplan-Meier-Kurven aus dem Nivolumab-Arm übereinanderlegen und dass Sie das für Dacarbazin aus einer Literaturrecherche gemacht haben. Warum haben wir diese Effektmodifikation bei den Mutierten und den Wildtypen aus dem randomisierten Vergleich, der zusätzlich noch dazu geeignet wäre, auch den Altersstatus zu berücksichtigen, nicht im Dossier? Ich habe das im Dossier nicht gefunden. Vielleicht habe ich es auch übersehen, weil Sie es irgendwie so weit hinten versteckt haben, dass ich es nicht gefunden habe.

Also Sie stützen sich auf die Argumentation, dass Sie keinen Hazard-Ratio-Unterschied bzw. eine Hazard Ratio von nahe 1 zwischen Mutierten und Wildtypen bei Nivolumab sehen und dass Sie das auch bei Dacarbazin sehen, aber das ist aus nichtrandomisierten Vergleichen. Sie hätten einen viel direkteren Zugang gehabt, um uns zu zeigen, dass diese Effektmodifikation nicht vorliegt.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ich schaue gerade nach den Ergebnissen, finde sie zu der Subgruppe aber nicht so schnell. Ich reiche sie aber gerne nach.

Zuerst einmal: Die 037 ist extrem verzerrt. Wir haben anhand dieser Studie keine Ableitungen gemacht und auch die Subgruppenanalyse nicht als Grundlage unserer BRAF-Unabhängigkeit herangezogen, weil wir nicht die komplette Studie auswerten konnten; denn wir mussten den einen Arm splitten, und die Patientenpopulation war dadurch kleiner. So haben wir uns dafür entschieden, die 067 zu nehmen, weil wir da wirklich eine balancierte große Population haben, und da sehen wir keinen Effekt.

Für Dacarbazin gibt es leider nur Literaturdaten. Da haben wir keine Studie, in der in einem Dacarbazin-Arm der BRAF-Status erhoben worden ist, sodass wir einen solchen patientenindividuellen Vergleich hätten machen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann dazu, dann Nachfrage Herr Eyding.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist weiterhin nicht meine Aufgabe, die Schularbeiten der anderen zu machen. – In der 2015 publizierte Studie Nivolumab gegen Ipilimumab ist ausdrücklich BRAF ausgewertet. Da sieht man keine Effektmodifikation. Das ist die im *New England Journal* publizierte Studie. Das ist für uns ein kritischer Punkt, weil wir überlegen, ob wir wirklich bei allen Patienten mit BRAF-Inhibitoren oder mit Immunmodulanz anfangen. Wenn wir wüssten, Immunmodulanz wäre deutlich schlechter und hätte eine negative Effektmodifikation, dürften wir es nicht mehr machen. Dazu kann vielleicht Herr Weichenthal noch etwas sagen. Zumindest davon weiß ich, dass es keine Effektmodifikation gibt. Das ändert aber nichts daran, dass die Frage von anderen beantwortet werden müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu dann noch einmal Herr Professor Weichenthal und dann Herr Eyding.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** In der Tat ist es so, dass der BRAF-Status in der klinischen Entscheidung eigentlich nicht der wesentliche Punkt ist. Die Frage der Sequenz von Therapien in der ersten Linie ist offen; wir wissen nicht genau, welche Faktoren das determinieren. Aber ganz klar ist es nicht der Status an sich. Pembrolizumab ist jetzt hier zwar nicht Gegenstand der Erörterung, aber es gibt seit kurzem Daten zum Mutationsstatus bei mit Pembrolizumab Behandelten, aus denen man ersehen kann, dass in der Tat der entscheidende Faktor ist, ob das vorbehandelte BRAF-Mutierte

sind oder nicht vorbehandelte Mutierte. Wenn es in der Erstlinie BRAF-mutierte Patienten sind, dann ist dort das Ansprechen praktisch unterschiedslos gleich zu den Wildtypen. Insofern ist das alles klinisch relativ konsistent: Wir sehen dort keine wesentlichen Effekte, zumindest keine, die unsere Entscheidung und den Therapie-Outcome jetzt wesentlich beeinflussen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Es ist ja schön zu hören, dass es das tatsächlich gibt, im Dossier habe ich es nicht gefunden. Das muss sich dann wirklich noch einmal anschauen. Es geht halt gegen Ipilimumab. Das ist natürlich nicht die Schwerpunkt-zVT, die Sie sich gewählt haben. Es wäre sicherlich interessant, das auch für die Dacarbazin-Studie zu sehen, wenn es denn tatsächlich die Effektmodifikation wäre, die ich als sinnvoll erachten würde, nämlich Subgruppenauswertung einer randomisierten Studie.

Da schließt sich für mich gleich die Frage nach der Studie 037, die Dacarbazin-Studie mit den Vorbehandelten, an. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben sich die Patienten, bevor sie randomisiert worden sind, für eine mögliche Kontrolltherapie entschieden, wenn sie in den Kontrollarm randomisiert worden wären. Insofern kann ich Ihr Argument nicht verstehen, dass die Randomisierung aufgebrochen worden wäre, wenn man die Nivolumab-Patienten, die sich dafür entschieden hätten, Dacarbazin zu nehmen, tatsächlich ausgewertet hätte und sich auf diese beschränkt hätte. Gerade dadurch, dass Sie jetzt den ganzen Nivolumab-Arm genommen haben, brechen Sie die Randomisierung auf.

Zusätzlich verstehe ich das Argument der Verzerrung nicht. Verzerrte Studien haben wir immer, und wir haben immer Imbalancen in den Baseline-Faktoren, bei kleinen Studien natürlich größer. Der entscheidende Punkt bei einer randomisierten Studie ist ja, dass sich die Imbalancen aufheben, dass es keine systematische Bevorzugung der einen Gruppe gegenüber der anderen Gruppe gibt. Wenn Sie jetzt sagen, dass Sie bei den Hirnmetastasen eine Imbalance zuungunsten von Nivolumab haben – das ist der einzige Baseline-Faktor, den Sie anführen –, dann reicht es nicht aus. Sie müssten jetzt eigentlich zeigen, dass Sie für alle prognostischen Faktoren immer eine Verzerrung zugunsten oder zuungunsten des einen Armes haben, um sagen zu können, dass die Randomisierung hier nicht funktioniert hat. Allerdings würde ich mich, wenn das so wäre, fragen, was das eigentlich für eine Studie war. Sie haben sie als randomisierte Studie durchgeführt, lege artis nehme ich an, mit Allocation Concealment usw. Alle anderen Dinge, die Sie anführen – dass da mehr Abbrecher sind, dass andere Folgetherapien da sind –, stellen sozusagen die Strukturgleichheit der Gruppe zur Baseline nicht infrage. Das sind Probleme, die dann infolge der Therapie kommen. Wir müssen auch bewerten, dass Patienten im Dacarbazin-Arm möglicherweise anders behandelt werden, nachdem Dacarbazin versagt hat, als im Behandlungsarm. All das müssen wir sowieso immer mitberücksichtigen. Das sind für mich aber jetzt primär erst einmal keine verzerrenden Faktoren.

Drop-outs sind natürlich ein Problem, damit muss man umgehen; das ist jetzt aber auch nicht etwas, was sozusagen die Randomisiertheit der Studie infrage stellt.

Insofern zur Frage: Die Abwertung der Studie 037 ist mir nicht klargeworden. Und das Argument, dass die Randomisierung aufgebrochen worden wäre, wenn Sie sich auf diese Dacarbazin-Patienten beschränkt hätten – also die, die im Nivolumab-Arm waren, aber auch die, die Dacarbazin genommen hätten, wenn sie auf die Kontrolle randomisiert worden wären –, müssen Sie mir einfach noch einmal erklären.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ja, gerne. – Zuerst einmal: Der Hauptverzerrungsfaktor war eine sehr hohe Drop-out-Rate, keine Abbruchrate nach der Dacarbazin-Gabe, sondern wirklich

Drop-out, bevor der Patient überhaupt irgendeine Medikation bekommen hat. Das waren 23 Prozent im Dacarbazin-Arm, die vor Studienmedikation ausgedropped sind, und das ist fast ein Viertel der Patienten; das ist eine extreme Verzerrung.

Zum anderen ist es so, dass die Studie gegen Investigator's Choice durchgeführt wurde. Die zweite Therapie – Carboplatin plus Paclitaxel – ist in Deutschland nicht zugelassen, sodass wir nur gegen Dacarbazin auswerten konnten. Das heißt, wir müssen einen Teil dieser Population nehmen. Die Randomisierung ist aber stratifiziert auf die gesamte Investigator's-Choice-Gruppe und die gesamte Nivolumab-Gruppe gelaufen. Das war der Stratifizierungsfaktor in der Randomisierung. Wenn ich jetzt einen Teil dieser Patienten rausnehme, ist die Balancierung nicht mehr gegeben.

Wir haben trotzdem eine Re-Analyse gemacht und haben dann wirklich nur diese Nivo-Patienten ausgewertet, die auch Dacarbazin hätten bekommen sollen, und sehen da extrem konsistente Ergebnisse, auch zu den Analysen, die wir im Dossier gezeigt haben. Trotzdem ist die Verzerrung in dieser Studie gerade wegen der hohen Drop-out-Rate sehr hoch, und wir denken, dass man sie aufgrund dieser Faktoren eigentlich nicht bewerten kann. Diese Re-Analyse können wir gern noch nachreichen. Also es ist wirklich konsistent; es zeigt sich kein Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Letzte Frage, Herr Eyding, denn ich habe noch andere auf der Liste.

**Herr Dr. Eyding:** Ja. – Die Re-Analyse wäre interessant, aber ich verstehe jetzt das Argument mit den Drop-Outs, das ist sicherlich – da haben Sie recht – ein Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Müller bitte.

**Frau Dr. Müller:** Eine Frage hat sich jetzt schon erübrigt; alle Kliniker haben sich ja geäußert, wie sie den Stellenwert des BRAF-Status „Wildtyp“ oder „mutiert“ bezüglich Therapieansprechen sehen.

Ich habe jetzt eine weitere Frage dazu, und zwar, ob die Wirkung von Nivolumab unabhängig ist von der Vortherapie. Da hatte ja der pU am Anfang gesagt, er sehe sie unabhängig von einer Vortherapie. Jetzt ist meine Frage einmal – das betrifft die Übertragbarkeit von First-Line- auf Second-Line-Populationen –, ob das eine Rolle spielt. Zum anderen ist es auch interessant, weil ja mit der Stellungnahme neuere Overall-Survival-Daten nachgereicht wurden, allerdings nach Entblindung, nach Cross-over, nämlich Zwei-Jahres-Daten, nach denen medianes Survival im Nivolumab-Arm noch nicht erreicht ist. Aber da ist ja, was nicht so häufig vorkommt, der Unterschied mindestens genauso groß wie bei dem ersten Datenschnitt, beim nicht geplanten. Jetzt ist meine Frage: Ist es möglich – wir haben das ja bei Ipilimumab auch schon mal diskutiert –, dass ein Therapieansprechen, gerade wenn ein Cross-over direkt nach einer Chemotherapie mit einem Immuntherapeutikum erfolgt, was ja darauf baut, dass es sozusagen die körpereigene Immunabwehr verstärkt, möglicherweise verzögert erfolgt oder auch gar nicht erfolgt? Wenn das nämlich wirklich eine Rolle spielt, dann wäre die Frage, ob man hier First-Line- auf Second-Line-Situationen übertragen kann, und es wäre auch interessant für die Frage, inwiefern man diese nachgereichten Zwei-Jahres-Daten zu Overall Survival berücksichtigen kann, also ob da eine Verzerrung durch Cross-over und dann eben durch das zu dem Zeitpunkt offene Studiendesign gegeben ist oder nicht. Dazu hätte ich gerne die Meinung der Kliniker gehört, die hier zahlreich vertreten sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als erstes hatte sich der pU gemeldet, dann Herr Professor Weichenthal und dann vielleicht noch ergänzend Herr Wörmann.

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Wir haben uns geeinigt, Herr Weichenthal macht das!)

– Das ist ja super. – Bitte schön, Herr Sickmann.

**Herr Dr. Sickmann (Bristol-Myers Squibb):** Sie hatten die Frage gestellt, ob Chemotherapeutika die Antwort eines Immuntherapeutikums, das subsequent gegeben wird, beeinflussen können. Das ist in diesem Fall nicht systematisch untersucht. Es gibt natürlich Einzelberichte, Einzelpublikationen, aber die sind auch widersprüchlich. Ganz generell ist es natürlich so, dass eine vorherige Immunsuppression die Wirksamkeit einer nachfolgenden Immuntherapie negativ beeinflussen könnte. Auf der anderen Seite wurde damals für Dacarbazin und Ipilimumab gezeigt, dass es auch den Effekt geben kann, dass unter der Chemotherapie Tumorgewebe freigesetzt werden kann, was dann wiederum immunogen ist und die Immunantwort sozusagen boostern kann. Dieser Effekt würde dann diesen allgemein immunsuppressiven Effekt, über den wir eingangs gesprochen haben, wieder konterkarieren oder sogar übertreffen. Das ist in der Quantität schwierig abzuschätzen, aber wenn man in diesem Fall – das ist eben unsere Referenz – Ipilimumab sieht, das ja oft in der Second Line nach Chemotherapien gegeben wurde, hier im Zulassungsraum Europa speziell nach Dacarbazin, dann hat man von der klinischen Wirksamkeit her doch den Eindruck, dass ein negativer Effekt durch das vorher gegebene Chemotherapeutikum nicht übermäßig sein kann – das vom allgemeinen Eindruck her, denn die Therapie hat ja gut angesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Dr. Müller, dann Herr Professor Weichenthal.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte an diesem Punkt nur ganz kurz einhaken. Diese Zwei-Jahres-Daten zeigen ja eine absolute Differenz, die genauso groß ist wie nach einem Jahr, trotz Cross-over – ja? Außerdem zeigen sie eine relative Differenz, die sozusagen noch größer ist. Also die Overall-Survival-Daten nach zwei Jahren unterscheiden sich trotz Cross-over von der Tendenz her eher noch mehr als nach einem Jahr. Wie können Sie das erklären außer unter der Prämisse, dass das Therapieansprechen auf Nivolumab dann eben doch nicht so ist, als wenn es nach Dacarbazin gegeben wird? Das ist mir nicht so ganz klar geworden.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Zum einen ist die Anzahl der Cross-over-Patienten nicht sehr groß, zum anderen müsste das Ergebnis eigentlich noch besser sein. Normalerweise ist es ja umgekehrt: Wenn man ein Cross-over durchführt, wird der Effekt kleiner; hier ist er gleich geblieben, also müsste das echte Ergebnis eigentlich größer sein. Wir sehen also eher eine untere Schwelle für das echte Ergebnis. Wenn man kein Cross-over erlaubt hätte, wäre der Zwei-Jahres-Datenschnitt von Nivolumab noch besser ausgefallen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Weichenthal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Aus klinischer Sicht: Hinsichtlich Immunsuppression oder womöglich sogar der besseren Immunpräsentation durch eine vorhergehende Therapie ist das, was wir wissen, und auch das, was wir beobachten, glaube ich eher spekulativ. Wenn es Effekte gibt, dann werden die wahrscheinlich von etwas anderem überdeckt. Es gibt natürlich einige prognostische Faktoren, die das Ansprechen auf Immuntherapie beeinflussen; LDH als Maß für die Tumormasse ist zum Beispiel ein solcher Faktor. Solche Faktoren finden wir bei intensiv vorbehandelten Patienten zu einem viel höheren Prozentsatz, sodass bei diesen Patienten das Ansprechen – das sieht man auch bei den Daten zu BRAF-vorbehandelten Patienten mit PD1-Antikörpern – an sich niedriger ausfällt. Das heißt, es ist nicht dasselbe wie in der therapienaiven Situation, wobei die Relation zu einem Ver-

gleichstherapeutikum, also wenn ich jetzt Chemotherapie oder Carboplatin oder Ähnliches nehme, in der Tat stabil bleibt. Das heißt, es bleibt besser, auch in der Zweitlinientherapie. Insofern ist das schwer zu beurteilen.

Zu den Zwei-Jahres-Überlebensraten ist vielleicht noch zu sagen, dass wir bei der Immuntherapie etwas feststellen, was wir weder bei der konventionellen Chemotherapie noch bei den fortgeschrittenen BRAF-Inhibitor-Daten sehen, nämlich eine relativ gute Stabilisierung von Patienten, die tief angesprochen haben. Das heißt, das sehen wir sowohl in den Daten als auch bei unseren Patienten. Wir haben Patienten mit einer sehr stabilen und dauerhaften Remission. Deshalb flacht die Kurve bei den PD1-behandelten Patienten stärker ab als beispielsweise im Dacarbazin-Arm, wo sie doch etwas stärker runtergeht. Deshalb vergrößert sich die Relation der Zwei-Jahres-Überlebensrate PD1 zum Zwei-Jahres-Überleben DTIC trotz Cross-over im Quotienten. Das sehen wir klinisch auch tatsächlich. Die mit Chemotherapie behandelten Patienten haben auch bei Cross-over in die neuen Therapien natürlich häufig eine schlechtere Ausgangssituation. Das determiniert dann auch deren Überleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte zunächst kurz drei Punkte adressieren und dann noch einmal auf den indirekten Vergleich zu sprechen kommen. Zunächst zur Rücklaufquote bei den Fragebögen zur Lebensqualität beziehungsweise Symptomatik. Da sagen Sie, die 65 Prozent, die Sie erreicht haben, wären ein gutes Ergebnis. Das würde ich so nicht unterschreiben. Wir haben in Onkologie-Studien mittlerweile ganz andere Rücklaufquoten gesehen, die es erlauben, dass wir diese Daten dann auch aussagekräftig auswerten können.

Mein zweiter Punkt betrifft die Interaktion bezüglich des Geschlechts. Wir sehen da einen Hinweis auf eine Interaktion und keinen Beleg. Von einem Beleg sprechen wir, wenn der p-Wert für die Interaktion unter 0,05 liegt, von einem Hinweis, wenn er unter 0,2 liegt. Also wir haben hier einen Hinweis auf Interaktion, aber in der Tat keinen Beleg.

Der dritte Punkt betrifft die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in den Nivolumab-Studien. Da haben wir ja in der Bewertung thematisiert, dass wir es für kritisch halten, dass die Progressionsereignisse als unerwünschte Ereignisse dokumentiert werden. Denn damit kommt es zu einer ganz starken Verzerrung der Aussage, die wir eigentlich machen wollen, nämlich die Beschreibung der Nebenwirkungen der Therapie. Man hat gesehen, dass es unter den unerwünschten Ereignissen sehr viele Progress-Ereignisse gab. Aus unserer Sicht waren die unerwünschten Ereignisse deshalb nicht mehr auswertbar. Ich würde Ihnen auch widersprechen wollen, wenn Sie sagen, dass das in Onkologie-Studien gang und gäbe sei. In der BRIM3-Studie zum Beispiel ist das explizit anders gemacht worden, um da – aus meiner Sicht auch adäquater – tatsächlich Aussagen auf Basis der unerwünschten Ereignisse machen zu können. Sie haben mit der Stellungnahme die Auswertung vorgelegt, in der Sie diese Ereignisse rausgenommen haben. Ich denke, das muss man sich jetzt noch einmal anschauen.

Dann möchte ich auf den indirekten Vergleich zu sprechen kommen. Was mir in dieser Anhörung im Vergleich zu anderen Anhörungen auffällt, ist, dass in den Argumentationslinien viel mit Rationalen und Postulaten gearbeitet wird und wenig mit Daten. Wir haben aus zwei Richtungen argumentiert, warum wir den indirekten Vergleich zwischen Ihrer Studie 066 mit Nivolumab und der BRIM3-Studie mit Vemurafenib für nicht aussagekräftig halten.

Zum einen haben wir argumentiert, dass die Tatsache, dass die Nivolumab-Studie im BRAF-Wildtyp gemacht wurde und die BRIM3-Studie bei Patienten mit BRAF-Mutation, diesen Vergleich ungeeignet macht; denn wir sind uns nicht sicher, dass das tatsächlich vergleichbar ist.

Unser zweites Argument war aus den Daten getriggert, die wir tatsächlich vorliegen haben. Da sehen wir eben in der Studie mit Nivolumab und in der Studie mit Vemurafenib in den Dacarbazin-Armen unterschiedliche Ergebnisse, was die UEs angeht. Wir haben zum Beispiel bei den SUEs 30 Prozent in der Nivolumab-Studie und etwa 16 Prozent in der Vemurafenib-Studie; die Raten der SUEs in den Armen mit Nivolumab und Vemurafenib sind vergleichbar. Wenn Sie jetzt hier in einen indirekten Vergleich gehen, dann bekommen Sie einen Unterschied, der allein dadurch entsteht, dass Sie im Dacarbazin-Arm unterschiedliche Raten an SUEs haben.

Wenn Sie sich die Ergebnisse Ihres indirekten Vergleichs anschauen, dann sehen Sie, dass das einzige Ergebnis, das anschlägt, die unerwünschten Ereignisse sind. Das ist für mich also aus zwei Punkten problematisch: Zum einen sehen wir nach wie vor in diesen beiden Studien Unterschiede im Dacarbazin-Arm, die aus unserer Sicht darauf hinweisen, dass wir es hier mit unterschiedlichen Patientenpopulationen zu tun haben. Zum zweiten ist der Effekt, den Sie im indirekten Vergleich sehen, genau dadurch getriggert und nicht etwa durch Unterschiede, die Sie in den Nivolumab- und Vemurafenib-Armen sehen. Deshalb halten wir diesen indirekten Vergleich nach wie vor für nicht aussagekräftig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Ergänzend dazu Herr Professor Mühlbauer. Dann würde ich dem pU das Wort geben.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Frau Wieseler hat mir gerade ein bisschen aus der Seele gesprochen. Ich habe lange mit mir gerungen, ob ich mich dazu noch einmal zu Wort melde. Wir haben hier tatsächlich eine neue Substanzgruppe, in die die Kliniker – da stimme ich Herrn Wörmann und Herrn Weichenthal zu – wirklich große Erwartungen stecken. Ich glaube, dass diese Daten nicht ausschließen, dass wir dort tatsächlich einen großen Schritt gemacht haben.

Ich möchte Frau Wieseler zustimmen: Wir haben hier die meiste Zeit über Spekulationen gesprochen, über Interpretationen von Daten, haben aber nicht wirklich eine echte datengestützte Argumentation gehört. Ich habe heute zu dem, was ich dazu gelesen habe und teilweise auch mitverfasst habe, keine wirklich neuen Argumente gehört.

Man muss, wie ich glaube, die Ausschussmitglieder ein wenig daran erinnern: Wir haben hier nicht die Aufgabe, sozusagen mit den Erwartungen und den Spekulationen umzugehen, sondern mit dem, was wirklich datenbasiert ist. Und einige Fragen bleiben eben tatsächlich offen. Diese müssen halt mit neuen, vernünftigen und methodisch guten Studien entsprechend präzise beantwortet werden. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Frau Wieseler, ich möchte zunächst auf Ihre ersten Punkte eingehen, dann sage ich etwas zum indirekten Vergleich.

Zur Rücklaufquote: Es ist richtig, dass wir in der Studie 066 die Rücklaufquote nicht erreicht haben. In der Studie 067 gegen Ipilimumab liegen wir aber über der geforderten Marke von 70 Prozent. Auch da sehen wir keine Verschlechterung bei den Nivolumab-Patienten. So denken wir schon, dass das eine gesicherte Aussage ist, die wir zumindest explorativ betrachten können.

Zu den AEs, zu den Progressionsereignissen: Wir haben nicht alle Progressionsereignisse aufgeschrieben, sondern nur solche, die aufgrund von Symptomen zu einer Hospitalisierung geführt haben und damit aus unserer Sicht patientenrelevant sind, auch als unerwünschtes Ereignis. Absolut gesehen sind es 5 Prozent unter Nivolumab, wenn man den Term „malignant neoplasm progression“ an-

sieht, und 8 Prozent unter Dacarbazin; es sind also gar nicht so viele. Von daher ist, wie wir denken, unsere Hauptanalyse durchaus geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Auch nach der Bereinigung sind die Ergebnisse konsistent. Die Punktschätzer unterscheiden sich kaum, gerade bei den SAEs; die Konfidenzintervalle sind ein bisschen breiter geworden, aber sie sind total konsistent zu der vorgelegten Hauptanalyse.

Zum indirekten Vergleich: Es gibt in jeder Studie Studieneffekte durch unterschiedliche Protokolle; Sie haben gerade das Protokoll der BRIM3 erwähnt, in der keine Progressionen aufgeschrieben werden. Der relative Effektschätzer ist dadurch aber nicht verzerrt, weil man ja justiert indirekt und damit nur einen relativen Effekt vergleicht. Man kann auch nicht sagen, die Dacarbazin-AEs unterscheiden sich, aber die zwischen BRAF und Nivolumab nicht. Wir haben zwei unterschiedliche Studien mit einem unterschiedlichen Setting, über die Justierung können wir diese Verzerrung herausrechnen und sehen einen Effekt auch in den AEs, auch nach der Bereinigung der AEs durch Progressionsereignisse, was ja der Unterschied zur BRIM3-Studie wäre.

Zum BRAF-Status haben wir eine neue Analyse vorgelegt mit einer Kombination aus der 067 und 037, die auch keine Interaktion zeigt. Ich habe mir gerade auch noch einmal die Subgruppen angesehen: Auch da gibt es mit einem p-Wert von 0,3308 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation gegenüber Dacarbazin. Es gibt also keinen Hinweis, dass da wirklich eine Effektmodifikation vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Frau Teupen, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Müller:** Ich ziehe erst einmal zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich muss da noch einmal nachfragen: Sie sagten ja, dass es unter Nivolumab keine Verschlechterung der Lebensqualität gab. Wir würden ja eigentlich davon ausgehen, dass es auch eine Verbesserung geben sollte durch Verbesserungen beim Overall Survival und bei der Verträglichkeit. Oder lag es daran, dass Sie da nur auf Gleichheit getestet haben oder für eine Power oder wieso? Also das wäre eigentlich unser Ansinnen gewesen, zu sagen, die Patienten haben auch ein besseres Outcome bezogen auf die Lebensqualität.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ich rede nur davon, dass wir keine Verschlechterung haben, weil wir in unserem Dossier eine Verbesserung nicht klinisch relevant über Hedges  $g$  zeigen konnten. Wir sehen in unseren MMRM-Analysen schon statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nivolumab. Auch die Zeitverläufe zeigen eher einen Trend zu einem positiven Ergebnis. Außerdem haben die Patienten ja eine sehr gute Grundkonstitution gehabt – die sind nicht vorbehandelt –, das heißt, da ist auch die Möglichkeit, sich zu verbessern, gar nicht so groß. Deswegen spreche ich immer von einer Nichtverschlechterung, weil das Hedges  $g$  leider keine klinische Relevanz zeigt. Aber der Trend ist in der 067 eindeutig eher sogar zu einer Verbesserung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte noch einmal zu dem indirekten Vergleich Stellung nehmen. Es ist richtig, dass in so einem adjustierten indirekten Vergleich Effekte verglichen werden. Wir sind hier ja aber in der besonderen Situation, dass wir überhaupt erst einmal die Frage haben, ob dieser Vergleich adäquat ist, also ob Sie eine Studie mit Patienten mit Wildtyp-Tumor vergleichen können mit einer Studie mit Patienten mit BRAF-positivem Tumor. Und in dem Moment, wo die Frage im Raum steht: „Ist das überhaupt adäquat?“, ist es natürlich kritisch, wenn Sie in der Vergleichsgruppe unterschied-

lich starke Effekte in diesen beiden Patientenpopulationen haben. Wir haben ja auch keinerlei Möglichkeit, zum Beispiel eine Konsistenz oder eine Homogenität dieser Effekte zu untersuchen, weil wir in diesem indirekten Vergleich jeweils nur eine Studie haben. Wir sind also sowieso in einer ganz unsicheren Datenlage.

Wir haben die Frage: „Ist das überhaupt irgendwie sinnvoll, die Patienten mit Wildtyp mit den Patienten mit dem mutierten Tumor zu vergleichen?“, schauen dazu auf die Datenlage und sehen: Wir haben in der Vergleichsgruppe unterschiedliche Ergebnisse. – Das ist einfach aus unserer Sicht überhaupt nicht mehr interpretierbar.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Wir haben die Studienpopulationen sehr wohl verglichen. In den demografischen Daten sehen wir eine Homogenität. Sie haben ja auch in Ihrem Bericht attestiert, dass die Patienten ähnlich sind.

Die AEs sind Studieneffekte; sie treten innerhalb der Studie auf und können auch durch Studieneffekte hervorgerufen sein, also dass zum Beispiel in der Dacarbazin-Gruppe der BRIM3-Studie einfach mehr AEs aufgeschrieben wurden als bei uns. Das muss nicht zwingend ein Unterschied in der Population sein. Das kann auch durch unterschiedliche Protokolle oder unterschiedliche zeitliche Effekte zustande gekommen sein.

Von den demographischen Daten her sind unsere Populationen sehr wohl homogen, und deswegen denken wir, dass es definitiv angeschaut werden sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Dr. Wieseler, dann Herr Eyding.

**Frau Dr. Wieseler:** Wenn ich mich richtig erinnere, unterscheidet sich das Alter als wesentlicher Faktor, der mit diesem Merkmal verbunden ist. Es ist, wie ich meine, natürlich schon denkbar, dass ältere Patienten eine höhere Vulnerabilität bezüglich unerwünschter Ereignisse aufweisen. Also so eindeutig, wie Sie es hier darstellen, ist es aus unserer Sicht nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Feghelm als Entgegnung, dann Herr Eyding.

**Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb):** Hierzu vielleicht nicht so sehr eine inhaltliche Entgegnung, sondern nur ein Hinweis. Die Teilpopulationen sind im Rahmen des AMNOG-Prozesses entstanden. Wir verstehen natürlich, warum diese Aufteilung so zustande gekommen ist. Für die Gesamtbewertung ist es aber, wie ich glaube, ganz wichtig, sich die klinische Relevanz von Nivolumab im gesamten Indikationsgebiet anzuschauen. Herr Weichenthal hatte es kurz ausgeführt: Wir haben keine direkte Studie gegen Vemurafenib; das ist richtig. Wir haben uns dennoch bemüht, den Aufforderungen nachzukommen und hier das darzustellen, was es gibt, und haben nicht nichts dargestellt. Das, was wir haben, haben wir Ihnen vorgelegt. Wir haben auch versucht, den Anregungen des IQWiG nochmals mit neuen Daten nachzukommen. Wir sehen, dass das durchaus informieren kann. Uns liegt sehr daran, dass Sie das auch so mitnehmen, dass es hier eine Teilpopulation gibt, für die Nivolumab sehr wohl wichtig ist und bei der es Einsatz findet – das könnten die anwesenden Ärzte sicher sehr viel besser ergänzen als wir selbst – und dass ein indirekter Vergleich, so wie er vorgelegt worden ist, einfach das Beste ist, was es dafür gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, dann Herr Wörmann.

**Herr Dr. Eyding:** Noch einmal zum indirekten Vergleich. Ich wiederhole mich jetzt ein bisschen, aber ich würde doch darauf drängen, dass diese Interaktion aus den Studien, aus den randomisierten Ver-

gleichen selbst gezeigt würde, also auch, wenn die Studie 037 vielleicht nicht die ideale Studie ist. Das würde man sowohl für den Effekt „Overall Survival“ sehen wollen; das könnte man aber genauso gut zeigen für die unerwünschten Ereignisse. Und das – – Jetzt habe ich den Faden verloren. Ich wollte dazu noch etwas ergänzen, aber es fällt mir gerade nicht ein. Ich melde mich gleich noch einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube schon, dass es irgendwann eine Studie geben muss mit Nivolumab gegen einen BRAF-Inhibitor. Die haben wir nicht. Das kann man jetzt indirekt machen; das ist so. Trotzdem könnte man hier – das hatte ich bereits am Anfang gesagt – gut die randomisierte Studie gegen Ipilimumab nehmen; diese liegt vor und ist im *New England Journal* publiziert worden. Dann hätte man zu einem Kollektiv, wo nach BRAF-Mutation stratifiziert wurde, einen guten Vergleich in einer, wie ich glaube, qualitativ hochwertigen Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, Faden wieder da?

**Herr Dr. Eyding:** Faden wieder da. – Die Effektmodifikation für den offensichtlichen Altersunterschied könnte man natürlich genauso gut zwischen der BRIM3 und der 066 untersuchen. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt, auf den man hinweisen muss.

Ich habe, wenn der Komplex zum indirekten Vergleich abgearbeitet ist, noch eine Frage zur Studie 066.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie.

**Herr Dr. Eyding:** Es handelt sich wirklich um eine Verständnisfrage; mir ist das nicht ganz klar geworden. Da gab es ja noch einen Streit darum, wie viele Interimsanalysen eigentlich gemacht worden sind und wie die p-Werte und insgesamt das Einhalten des  $\alpha$ -Fehlers zu beurteilen sind. Meiner Ansicht nach gab es, wenn ich das richtig gesehen habe, drei Interimsanalysen. Dem DMC sind schon Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen vorgelegt worden am 5. Mai 2014, am 27. Mai 2014 mit 110 Ereignissen und am 24. Juni 2014 die Analyse mit den 146 Ereignissen; dann steht noch die Endanalyse aus. Hätte man für die  $\alpha$ -Fehler-Korrektur nicht drei Interimsanalysen berücksichtigen müssen anstatt zwei, wie Sie das jetzt, glaube ich, gemacht haben? Oder sehe ich das falsch?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Es ist richtig, dass eigentlich nur zwei Analysen im SAP geplant waren, auch mit einer  $\alpha$ -Fehler-Korrektur. Aufgrund des extrem großen Effekts hat das DMC empfohlen, die Studie aus ethischen Gründen zu beenden. Dem ist die Firma gefolgt. Es ist nachträglich ausgerechnet worden, wie denn der  $\alpha$ -Fehler hätte sein müssen, wenn man auch für diese dritte Analyse adjustiert hätte. Wir lagen deutlich kleiner; das heißt, das  $\alpha$ -Fehler-Niveau ist erhalten, auch wenn man drei Analysen macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zu einer Nachfrage, Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Da ist also auch mit eingeflossen – es ist jetzt nicht so ganz klar, ob das als formale Interimsanalyse bewertet worden ist –, dass das DMC die kompletten Daten auch schon am 5. Mai hatte? Ist das berücksichtigt worden?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Das ist nicht berücksichtigt worden. Es ist üblich, dass das DMC explorativ reinschaut, unüblich ist, dass daraus die Empfehlung abgeleitet wird, die Studie ab-

zuberechnen. Das ist das einzig Unübliche. Reingeschaut wird in ganz vielen onkologischen Studien; das ist auch wichtig, dass das gemacht wird. Diese eine Analyse, die zum Abbruch der Studie geführt hat, wurde mit dem  $\alpha$ -Fehler noch einmal berücksichtigt, und da ist das  $\alpha$ -Niveau gehalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Dass Sie sich die Kaplan-Meier-Kurven anschauen – das war ja auch bei sehr vielen Interimsanalysen vorher der Fall –, ist ja das Standardverfahren. Mein entscheidender Punkt ist aber, dass in einer der letzten Interimsanalysen vor der Abbruchempfehlung auch schon die Hazard Ratio mit den Konfidenzintervallen übermittelt worden ist. Das ist ja formal genau das, was man in der  $\alpha$ -Fehler-Korrektur mitberücksichtigen müsste. Deswegen noch einmal: Ich habe es so verstanden, dass das nicht mit drin ist. Eigentlich hätte das aber aus meiner Sicht, weil das eine vollständige Information mit dem Konfidenzintervall auch über den  $\alpha$ -Fehler, der zu der Zeit vorliegt, ist, für die Gesamtanalyse des Einhaltens des  $\alpha$ -Fehlers mitberücksichtigt werden müssen.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Sie haben recht, es sind wirklich nur diese drei Analysen berücksichtigt worden. Die Analyse über 110 Todesfälle war dann die, die letztlich zur Entscheidung über den Abbruch der Studie geführt hat und die eigentlich als formale Interimsanalyse dann mit eingegangen ist. Die EMA hat das auch kommentiert; sie hat da natürlich Probleme gesehen, hat aber gesagt: Die Effekte sind so konsistent und so eindeutig, dass sie denkt, dass dadurch keine große Verzerrung entstanden ist. Wir denken, das hat keinen großen Einfluss.

Sie haben recht, natürlich hätte man auch eine Justierung für all die anderen Analysen machen können. Mit der Konsistenz der Ergebnisse, mit den großen Effekten, mit den sehr kleinen p-Werten ist dennoch sicher, dass der Effekt definitiv da ist und es nicht durch multiples Testen verursacht ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kupas. – Ich schaue in die Runde: Noch weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar zur Studie 037. Darüber wurde hier ja schon lange diskutiert, sie wird allgemein ja eher als hoch verzerrt betrachtet. Trotz alledem noch einmal die Frage zum Stellenwert von Carboplatin/Paclitaxel als Komparator im Vergleich zu Dacarbazin; in Stellungnahmen wurde sich dazu ja geäußert, aber hier noch einmal ganz explizit. Unter Umständen hätte man ja eine größere Datenbasis im Comparator-Arm. Ich würde gerne hören, wie die Kliniker das sehen oder vielleicht auch Sie, Frau Feghelm.

**Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb):** Vielleicht aus rein prozessualer Sicht: Wir haben das mit dem G-BA diskutiert. Carboplatin ist in Deutschland nicht zugelassen. Wir wussten also vor Einreichen des Dossiers, dass wir die Studienpopulation nach DTIC trennen müssen, um den Anforderungen zu genügen. Das haben wir auch getan. – Ich glaube, die zweite Frage Ihrerseits ob der Relevanz ging an die Kliniker. Die würde ich dann entsprechend weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Weichenthal und dann Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Zu der Frage, warum Carboplatin/Paclitaxel. Es gab vor einigen Jahren eine Studie, die eigentlich dazu gedacht war, einen Kinase-Inhibitor zu prüfen, und zwar in Kombination mit Chemotherapie vs. Chemotherapie allein. Da war aus US-Sicht die Kombination Carboplatin/Paclitaxel gewählt worden. Diese Studie war komplett negativ, der Kinase-Inhibitor hat gar nichts gebracht.

Interessant war aber, dass das Ansprechen auf diese Kombination besser und stabiler war als das, was wir mit Dacarbazin normalerweise erreichen. Das ist der Grund, weshalb diese Kombination – das ist in der Onkologie nun einmal so, dass das häufiger mal vorkommt bei den klassischen Chemotherapeutika – tatsächlich breiten Einzugs in die Praxis gehalten hat. Es sieht so aus, dass sie etwas toxischer ist als Dacarbazin, weshalb sie eher etwas stabileren oder etwas gesünderen Patienten angeboten wird, ansonsten würde Dacarbazin angeboten werden. Im Endeffekt ist es aber so, dass das Einbeziehen dieses Arms, wenn es hier eine Verzerrung gäbe – ich will jetzt gar nicht über die statistisch korrekte Weise mitdiskutieren –, den Vorteil von Nivolumab eher unterschätzen als überschätzen würde, weil die letztlich etwas besser im Outcome sind. Insofern wäre es von klinischer Seite her absolut nachvollziehbar, die gesamte Population zu bewerten. Wenn das aus formalen Gründen nicht geht, dann ist das, denke ich, ein anderes Thema.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herzlichen Dank. – Nach den Zahlen war das progressionsfreie Überleben in der Sorafenib-Studie damals etwa fünf Monate in der Carboplatin/Taxol-Kombination gegenüber den zwei bis drei Monaten, die wir jetzt bei DTIC sehen. Da in Studien mit aggressiveren Therapien symptomatische Patienten reingehen, ist das schon ein relevanter Unterschied. Für die Nutzenbewertung ist Dacarbazin der schönere Partner, wenn man aus Firmensicht ein schönes Ergebnis haben möchte. Das ist aber immer ein Stückchen an der Realität vorbei, weil man so einen etwas freundlicheren Arm hat.

Ich muss trotzdem noch eins sagen, damit das hier nicht ganz untergeht – Sie hatten am Anfang bzw. zwischendurch danach gefragt –: Wir diskutieren über mittleres Überleben. Ich glaube, dass Nivolumab eine der ersten Substanzen ist, bei der wir wahrscheinlich mehr auf das Endplateau gucken müssen; denn der große Vorteil, den wir zurzeit bei Nivolumab sehen, ist, dass es eine größere Gruppe von Patienten gibt, die langfristig rezidiv oder progressionsfrei sind. Dieses Plateau scheint sich inzwischen über zwei bis drei Jahre zu halten. Ich glaube, das ist der größte Vorteil, den ich zurzeit sehe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend noch einmal Herr Professor Weichenthal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Ganz kurz dazu: Ich verstehe diese komplizierten Diskussionen um die Interaktion, aber als Kliniker schaue ich mir natürlich auch gerne mal größere relevante Effekte an. Ich habe vor drei Tagen die Gelegenheit gehabt, ein Langzeit-Update sowohl für die BRIM3-Studie als auch für die Studie 066 zu sehen. Und da ist es dann tatsächlich so, dass die beiden Dacarbazin-Arme nach zwei Jahren fast auf das gleiche Überlebensniveau fallen, völlig unabhängig davon, welches Cross-over und welche Folgetherapien sie hatten. Die BRAF-therapierten Patienten sind nach diesen zwei Jahren nur noch wenige Prozente über den Dacarbazin-Patienten; diese hatten 24,5 Prozent Überleben, die BRAF-Therapierten 30,2. Die Zwei-Jahres-Daten aus der Studie 066 bleiben – ich glaube, das hatten Sie hier heute schon erwähnt – auf einem Niveau von fast 60 Prozent. Dieser Unterschied – da kann man natürlich über Verzerrung reden – kann dann vielleicht im Extremfall auch mal 10 Prozent kleiner sein, er bleibt aber trotzdem extrem relevant und spiegelt das wider, was wir in der Klinik bei der Langzeitnachbeobachtung dieser Patienten, wie Herr Wörmann angedeutet hat, auch sehen. Das ist für uns ein ganz entscheidender Punkt bei der Bewertung dieser Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schaaber, bitte.

**Herr Schaaber:** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Arzneimittelkommission, und zwar zu Ipilimumab. Es ist ja erwähnt worden, dass das aus heutiger Sicht der bessere Vergleich wäre. Nun hat der Hersteller eben gesagt: Auch dann, wenn man diesen Vergleich gemacht hätte, würde es nicht so viel besser aussehen. – Können Sie dem zustimmen?

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Da kann man nur spekulieren, weil man die Daten eben nicht hat. Wir haben jetzt genügend über die methodischen Probleme des indirekten Vergleiches gesprochen. Herr Wörmann kann das vergleichen – jedoch nicht zu Nivolumab. Aber darauf kann Herr Wörmann dann noch eingehen.

Wie gesagt, kein Mensch in diesem Raum hat Zweifel daran, dass das eine Substanz mit einem großen therapeutischen Potenzial ist. Wir müssen hier darüber entscheiden, wie groß Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für welche Patientengruppen sind. Da, finde ich, ist die Diskussion über das Verzerrungspotenzial bei indirekten Vergleichen oder das Heranziehen von methodisch problematischen Studien eine ganz entscheidende Frage. Ich appelliere noch einmal: Wir brauchen einfach noch bessere Daten zur endgültigen Bewertung dieser Substanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur, damit aus fachärztlicher Sicht hier kein Fehler rauskommt: Es gibt eine randomisierte Studie mit einem Arm Ipilimumab, einem Arm Nivolumab und einem Arm Kombinationstherapie. Die Studie hatte 300 Patienten in jedem Arm. Sie ist gerade im *New England Journal* publiziert worden, erster Autor ist Larkin. Da kommt ein deutlicher Unterschied zugunsten Nivolumab gegen Ipilimumab heraus. Die Kombination aus beiden zusammen ist noch besser als Nivolumab, hat allerdings deutlich mehr Nebenwirkungen und hatte auch mehr Therapieabbrecher. Diese Studie gibt es aber. Das war der Grund, warum wir so darauf bestanden haben, dass man so etwas in der Nutzenbewertung auch nutzt, auch wenn es aufgrund der historischen Probleme in der Nutzenbewertung schwierig ist, Ipilimumab als Vergleichstherapie zu nutzen. Aber es gibt eine publizierte randomisierte Studie, von der wir denken, dass sie in der Erstlinientherapie auch qualitativ hochwertig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Feghelm und dann noch einmal Herr Schaaber.

**Frau Feghelm (Bristol-Myers Squibb):** Nur ganz kurz als Ergänzung. Die Studie, die Herr Wörmann gerade zitiert hat, haben wir der Transparenz halber im Dossier komplett mit vorgelegt, haben insbesondere aufgrund der Anregungen des IQWiG die Verträglichkeitsdaten noch einmal bereinigt. Das heißt, Sie haben die komplette Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt vorliegen.

**Herr Schaaber:** Meine Nachfrage wäre dann sowohl an Sie als auch an Herrn Wörmann: Was sind das für Daten? Sind das Daten zum progressionsfreien Überleben oder zum Overall Survival?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zu den Daten im Dossier kann ich das jetzt nicht sagen, aber in der im *New England Journal* publizierten Studie waren es Daten zum progressionsfreien Überleben. Dabei zeichnete sich das ab, was ich gerade eben in meinem kurzen Kommentar schon gesagt hatte, dass sich die Plateaus so deutlich unterscheiden. Das scheint identisch zu sein. Das hat dasselbe Muster. Für uns ist zurzeit die kritische Frage – das bekommen Sie hinterher im Rahmen der Kostendiskussion mit –, ob wir in Zukunft beides, also Nivolumab und Ipilimumab, kombinieren sollten – das wäre natürlich eine erhebliche Kostensteigerung –, ob die etwas bessere Wirksamkeit die höhere Toxizität rechtfertigt. Das ist aber nicht die Frage, um die es heute geht. Aber die Studie gibt es dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ich wollte noch sagen, dass wir auch im Dossier nur die PFS-Daten haben, die Daten zu OS sind noch nicht reif. Wir haben die Anzahl der Todesfälle noch nicht erreicht, um statistisch sauber analysieren zu können. Deswegen sind die Daten noch nicht da.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Professor Weichenthal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Vielleicht zur Gegenüberstellung Nivolumab/Ipilimumab kurz aus klinischer Sicht. Es ist nicht nur die Wirksamkeit, wir haben hier in der Tat bei den Nebenwirkungen, bei den Toxizitäten, insbesondere im Bereich der Autoimmun-Colitis, deutlich weniger Probleme und vor allen Dingen deutlich weniger relevante bis hin zu lebensbedrohlichen Problemen. Das ist einfach etwas, was deutlich spürbar ist, was sich, glaube ich, in der Studie auch abzeichnet, was aber auch darauf hindeutet, dass nicht jede Grad-3- oder Grad-4-Toxizität dasselbe bedeutet. Bei Ipilimumab haben wir also ein Problem, das wir bei Nivolumab in dieser Form eben nicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Wieseler, Frau Müller und noch einmal Herr Eyding. Dann würde ich gerne zum Ende kommen.

**Frau Dr. Wieseler:** Nur der Vollständigkeit halber: Wie Frau Kupas schon erwähnt hat, ist diese Studie im Dossier und auch in unserem Bericht ergänzend dargestellt. Leider haben wir in unserer Bewertung keinerlei verwertbare Daten gesehen. Die UEs waren mit dem Problem belastet, dass Progress mit drin war. Für die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. Symptomatik waren die Analysen für uns wegen großer Diskrepanzen in der MMRM- und der Hedges-g-Analyse nicht nachvollziehbar. Daten zum Overall Survival liegen noch nicht vor, weil Sie die Auswertung noch nicht gemacht haben. Das ist, soweit ich das überblicke, jetzt auch in den nachgereichten Daten, in der Stellungnahme so. Aber einfach der Vollständigkeit halber, Herr Wörmann: Es ist so, dass die Studie im Verfahren durchaus adressiert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Darauf Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Zu den nachgereichten Daten in der Stellungnahme: Wir haben auch für die Studie 067 die UEs um die Progression Terms bereinigt, diese bereinigten Analysen vorgelegt und sehen da konsistente Ergebnisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann Frau Dr. Müller und Herr Eyding bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur noch eine ganz kurze Rückfrage zu der Studie 067, die wir gerade diskutieren versus Ipilimumab. Ein Argumentationspunkt für das IQWiG war ja, dass die Gesamtüberlebensdaten nur für die gesamte Population vorgelegt wurden und in dieser Studie eben nicht nach BRAF-Mutationsstatus differenziert wurde. Habe ich das richtig verstanden, dass die Gesamtüberlebensdaten nicht auf Wildtyp-Patienten übertragbar wären? Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Wir haben im Dossier nur die Daten für die Wildtyp-Patienten dargelegt, weil das entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA so festgelegt war. US-Daten haben wir noch gar nicht für diese Studie; wir haben nur PFS, aber das ist nur gegen die Wildtypen. Die Studie selbst hat natürlich beides drin, und es ist stratifiziert/randomisiert. Wir haben aber nur einen Teil der Studie dargestellt, entsprechend der zVT die Wildtyp-Patienten.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ganz kurz. – Wenn ich das richtig verstehe, ist Larkin 2015 die 067. Das habe ich doch richtig verstanden? Es gibt also nicht noch eine zweite Studie? – Okay. Die Interaktion der Gesamtstudie zwischen BRAF-Mutationsstatus ist da, wie Herr Wörmann gesagt hat, dargestellt; das heißt, die Interaktion Mutationsstatus und Effekt versus Ipilimumab ist in der Publikation im *New England Journal* verfügbar, auch wenn wir im Dossier nur die Wildtypen haben.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ja, das ist richtig. Wir haben aber die Daten und können sie auch nachreichen. Für die Studie 037 sind sie im Dossier sogar drin, in den Subgruppenanalysen ist alles da; ich habe es gerade nachgesehen. Für die Studie 067 können wir die gerne noch nachreichen, wenn Sie die noch haben möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Die Patientenzahlen stehen ja noch im Raum. Die schauen wir uns noch einmal an. Sie hatten ja kritisch angemerkt, dass die IQWiG-Zahlen nicht mit Ihren Prognosen übereinstimmen.

Dann würde ich sagen: Herr Neugebauer, wenn Sie möchten, können Sie kurz zusammenfassen.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, erst noch einmal herzlichen Dank für die Diskussion, die wir heute führen konnten. Wie ich es in der Diskussion verfolgen konnte, haben Sie doch sehr kritische Fragen gestellt – zu Recht an dieser Stelle –, und ich hoffe, wir konnten sie weitgehend beantworten. Das, was wir hatten, haben wir Ihnen eingereicht. Da, wo wir noch einmal Analysen gemacht haben – das ist vorhin aufgeführt worden –, haben wir versucht, auch mit den indirekten Vergleichen, die nachzureichen.

Ich denke, es geht heute um eine Substanz, die, wie vorhin schon angesprochen worden ist, für viele Patienten Grund zur Hoffnung gibt. Ich würde Sie in diesem Zusammenhang doch bitten, die therapeutischen Möglichkeiten in Gänze zu sehen und diese bitte auch zu berücksichtigen.

Ansonsten möchte ich mich an dieser Stelle noch einmal herzlich für den offenen Dialog bedanken. – Das wäre es von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Wir werden selbstverständlich zu wägen haben, was heute hier vorgetragen worden ist. Wir werden uns sicherlich auch noch die eine oder andere nachgereichte Unterlage anschauen müssen. – Danke, dass Sie da waren.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11.21 Uhr