

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Dezember 2015
von 10.02 Uhr bis 10.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Pfeil
Herr Dr. Sickmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Erdmann
Herr Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD):**

Herr Dr. Dr. Löbner
Herr Dr. Kaskel
Frau Dr. Wendel-Schrief
Frau Dr. Scheuringer

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

Frau Barth
Frau Dr. Lilla

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

Frau Dr. Chizari
Herr Henschel

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

Herr Prof. Dr. Garbe
Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Marquardt

Angemeldete 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: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren für KEYTRUDA®. Herzlich willkommen vor allem auch in der Weihnachtswoche. Sie haben sich in größerer Anzahl hier eingefunden. Das freut uns natürlich.

Basis der heutigen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 12. November 2015. Dazu ist eine ganze Reihe von Stellungnahmen vorgelegt worden, nämlich von MSD SHARP & DOHME, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, von MediGene, von Bristol-Myers Squibb, von Medac, von Roche Pharma, von Novartis Pharma, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom vfa.

Zur heutigen Anhörung sind angemeldet - ich muss Sie jetzt einzeln aufrufen, damit wir das im Protokoll festhalten können -: Herr Rasch vom vfa - Herr Werner fehlt -, Herr Professor Dr. Weichenthal, Herr Professor Ludwig, Herr Dr. Paulides, Herr Pfeil und Herr Dr. Sickmann von Bristol-Myers Squibb, Frau Marquardt vom BPI, Herr Professor Wörmann, Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac, Herr Dr. Kaskel, Herr Dr. Dr. Löbner, Frau Dr. Scheuringer und Frau Dr. Wendel-Schrief von MSD SHARP & DOHME, Frau Barth und Frau Dr. Lilla von Novartis Pharma, Herr Professor Dr. Garbe von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Frau Dr. Chizari und Herr Henschel von Roche Pharma. - Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? - Nein.

Mein Vorschlag ist, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer einiges zu der Dossierbewertung des IQWiG sagt. Wir sollten uns aus meiner Sicht auf alle Fälle mit der Problematik der zVT beschäftigen, die in vielen Stellungnahmen - wieder einmal - eine Rolle gespielt hat. Hier geht es um die Frage der zugelassenen und der Off-Label-Uses. Diese Thematik haben wir hier schon häufiger erörtert. Sie ist für uns von einigem Interesse.

Dann wird es allgemein um die Fragestellung gehen, welchen Stellenwert KEYTRUDA® im Verhältnis zu anderen Melanomarzneimitteln hat. In den Stellungnahmen haben wir dazu eine ganze Reihe von Hinweisen erhalten.

Ein Hinweis zum Ablauf: Wir führen ein Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen beziehungsweise Fachgesellschaft, damit das ordnungsgemäß protokolliert werden kann.

Ich schlage vor, jetzt MSD SHARP & DOHME Gelegenheit zu geben, kurz einzuführen und die aus ihrer Sicht wichtigen Punkte herauszuarbeiten. Ihre Stellungnahme haben wir natürlich gelesen. Aber sicherlich wollen Sie zwei, drei Dinge in den Fokus rücken. - Frau Wendel-Schrief, bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Wir sind heute hier, weil wir alle hier im Raum, ebenso wie die Versichertengemeinschaft und die Gesellschaft wissen möchten, welchen Zusatznutzen die Behandlung mit KEYTRUDA® für Melanopatienten beinhaltet. Wir stellen uns dieser Bewertung gern, weil wir vom Zusatznutzen von KEYTRUDA® überzeugt sind. Wir freuen uns auch, dass das IQWiG den in unserem Dossier dargelegten Zusatznutzen von Pembrolizumab bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten bestätigt hat. Das IQWiG bescheinigt unserem Produkt bei vorbehandelten Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen, der auf deutlichen Vorteilen bezüglich schwerwiegender und schwerer unerwünschter Ereignisse gegenüber der Vergleichstherapie beruht. Bei nicht vorbe-

handelten Patienten mit nicht mutiertem Tumor liegen sowohl ein geringer Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität als auch beim Gesamtüberleben gegenüber dem bisherigen Goldstandard Ipilimumab vor.

Was heißt das nun für einen Melanompatienten? - Diese Patienten leben nicht nur länger, sondern sie leben auch besser länger: mit weniger Nebenwirkungen und mit einer höheren Lebensqualität. Patienten haben uns berichtet, dass sie jetzt wieder eine Zukunft haben, das nächste Weihnachtsfest planen können, sich auf den nächsten Geburtstag freuen und vielleicht auch die Einschulung des Enkelkindes miterleben können.

Für die heutige Anhörung sind uns drei Punkte besonders wichtig.

Erstens. Die Erhöhung der Zusatznutzenkategorie von „gering“ auf „beträchtlich“ durch die Berücksichtigung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse. Wir haben die Forderungen des AMNOG vollumfänglich erfüllt, indem wir eine randomisierte Vergleichsstudie gegenüber dem bisherigen Standard durchgeführt haben. Wir haben umfangreiche Daten vorgelegt, welche sich auf mehr als 13 000 Patientenmonate beziehen.

Gern haben wir aber auch die Anregung des IQWiG aufgegriffen und haben nun auch die Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen separat ausgewertet, welche wir mit unserer Stellungnahme nachgereicht haben. Wenn man diese Daten mit berücksichtigt, erhöht sich die Zusatznutzenkategorie von „gering“ auf „beträchtlich“.

Zweitens. Der Überlebensvorteil entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Ich hatte bereits erwähnt, dass das Gesamtüberleben bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht mutiertem Tumor nach der IQWiG-Methode festgestellt wurde. Wir sehen jedoch den Überlebensvorteil nicht nur bei dieser besonderen Patientengruppe, sondern auch bei allen übrigen. Der Zusatznutzen bei einer Verbesserung des Gesamtüberlebens muss unabhängig von statistischen Feinheiten auch nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung als erheblich angesehen werden.

Drittens. Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle vorbehandelten Patienten. Der Zusatznutzen bei vorbehandelten Patienten wurde eingeschränkt auf die Gruppe der Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist auf Basis unserer Studie KEYNOTE 006 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Breitere Evidenz hätte man aus unserer Studie KEYNOTE 002 gewinnen können, wenn man die patientenindividuelle Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert hätte. Nur Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie vorzugeben und nur diese zu akzeptieren, entspricht weder den deutschen Leitlinien noch dem deutschen Praxisalltag.

Zu dieser patientenindividuellen Chemotherapie gehört auch Temozolomid. Sowohl Dacarbazin als auch Temozolomid sind Vorläufermoleküle der eigentlichen aktiven Substanz. Das heißt, beide wirken auf demselben Wege. Daher ist Temozolomid folgerichtig in vielen anderen Ländern in dieser Indikation zugelassen. Zieht man die patientenindividuelle Chemotherapie einschließlich Temozolomid als zweckmäßige Vergleichstherapie heran, ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle vorbehandelten Patienten.

Diese drei erläuterten Punkte sind uns heute besonders wichtig. Wir werden sicherlich im Laufe der Anhörung weiter darüber diskutieren. Ich möchte sie deshalb abschließend kurz zusammenfassen.

Erstens. Gern sind wir der Anregung des IQWiG vollumfänglich gefolgt und haben zusätzliche Analysen vorgelegt, die einen beträchtlichen Zusatznutzen versus den Goldstandard Ipilimumab belegen.

Zweitens. Der Vorteil im Gesamtüberleben stellt einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Drittens. Es besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle vorbehandelten Patienten.

Ich danke Ihnen für Ihre Zeit und Ihre Aufmerksamkeit und möchte Ihnen gern die Kolleginnen und den Kollegen, die mit mir nach Berlin gekommen sind, kurz vorstellen. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Monika Scheuringer. Sie leitet unsere Abteilung HTA. Neben ihr sitzt der Kollege Dr. Peter Kaskel, Senior Market Access Manager für den Bereich Onkologie bei uns. Zu meiner Rechten sitzt Dr. Christian Löbner, unser Medizinischer Direktor.

Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. - Fragen? - Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine kurze Frage zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen. Sie haben sie jetzt mit Ihrer Stellungnahme nachgereicht. Dazu habe ich eine Frage. Sie betonen den Stellenwert der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse. Das ist sicherlich nicht von der Hand zu weisen. Die Frage ist nur: Wäre das nicht eigentlich auch schon zur Erstellung des Dossiers möglich und auch da schon sinnvoll gewesen? Woher kommen die neuen Erkenntnisse?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Gern gehen wir auf diese Frage ein. Meine Kollegin, Frau Dr. Scheuringer wird darauf antworten.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Vielen Dank für die Gelegenheit, das klarzustellen. Wir haben im Dossier die Gesamtstudienresultate der KEYNOTE 006 aufbereitet und die Subgruppenanalysen für alle relevanten Merkmale im AMNOG dargestellt. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen haben wir uns insgesamt fast 20 Kategorien angesehen mit relativ wenigen Ereignissen und haben beschlossen, die Subgruppen für diese spezifischen unerwünschten Ereignisse im Dossier nicht darzustellen. Wir wussten nicht, welche relevante Rolle dieses G-BA-relevante Merkmal spielen wird. Wir haben es jetzt nachgereicht und konnten, wie schon erwähnt, den beträchtlichen Zusatznutzen darstellen.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, es war eine unternehmerische Entscheidung. Sie hätten die Daten auch vorher schon gehabt?

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Richtig.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke. - Weitere Fragen? - Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert (KBV): Sie beanspruchen für alle vorbehandelten Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen. Könnten Sie das konkretisieren? Unter „alle“ verstehen Sie alle Patienten, ganz unabhängig davon, wie sie behandelt worden sind. Denn für die Behandlung in der Studie KEYNOTE 002 - ich nehme an, dass es jetzt darum geht - sind ja ganz unterschiedliche Therapieregime eingesetzt worden.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Danke für die Frage. Das können wir gern klarstellen. Das macht mein Kollege Herr Dr. Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Danke, Frau Wendel-Schrief. - In der Studie KEYNOTE 002 ist neben Dacarbazin auch eine Reihe von Vergleichstherapien als patientenindividuelle Chemotherapie ange-

wandt worden. Wir sind der Ansicht, dass diese zweckmäßige Vergleichstherapie die richtige ist. Denn das entspricht der Realität in Deutschland. Die Daten dazu sind auch im Dossier dargelegt.

Wir haben hier die Lebensendsituation als besondere Versorgungssituation für diese Patienten. Von daher ist es sehr wichtig, sich vor Augen zu führen, das Temozolomid neben Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie mindestens zu berücksichtigen ist. Wir haben die Argumente in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt.

Ich möchte heute noch einmal ganz besonders betonen, dass weltweit in 38 Ländern auf allen fünf Kontinenten Zulassungen für Temozolomid im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Melanom bestehen. Frau Wendel-Schrief hat im Eingangsstatement bereits dargelegt, dass es sich um dieselben Moleküle handelt. Sie sind laut Leitlinien äquivalent, und es existiert auch ein Festbetrag. Von daher wissen wir, dass die patientenindividuelle Chemotherapie als Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 002 der Versorgungsrealität entspricht. Wir bitten darum, die vorhandene Evidenz anzuerkennen. Ich habe das deswegen ausgeführt, weil diese Daten natürlich im Dossier enthalten sind.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage zu der Lebensqualität. Sie haben ja ausgeführt, dass das ein Vorteil ist. In der KEYNOTE 006 zeigt nur die Skala „soziale Funktion“ einen Vorteil für Ihren Wirkstoff, die anderen Funktionsskalen nicht. Können Sie sich das erklären? Bei den meisten gibt es ja keinen signifikanten Unterschied. Vielleicht können Sie kurz erläutern, wie Sie das bewerten.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank, Frau Teupen. Auch diese Frage wird mein Kollege Herr Kaskel beantworten.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Danke schön. - Wir haben diese Daten im Dossier dargelegt. Wir haben hier eine gute IQWiG-Bewertung bei nicht vorbehandelten Patienten bekommen, wie Sie es gerade gesagt haben. Uns hat ganz besonders gefreut, dass die breite Datenlage insbesondere auch bei den patientenberichteten Endpunkten gewürdigt wird. Auf dieser Basis haben wir einen geringen Zusatznutzen zugesprochen bekommen. Diese Daten sind sehr relevant, weil gerade der Bereich „soziale Funktion“ das Miteinander der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit ihren Mitmenschen umfasst. Wir glauben, dass es ganz wichtig ist, dass man diesen Vorteil sieht und bei allen anderen einen numerischen Vorteil und auf jeden Fall keine Verschlechterung.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Vielleicht darf ich eine Frage an die AkdÄ, Herrn Ludwig oder Herrn Paulides, richten.

Erstens. Sie haben wie auch die anderen Fachgesellschaften ausgeführt, dass die zVT nicht dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entspreche. Das ist, wie gesagt, eine Thematik, die wir hier mehrfach diskutiert haben, die ich aber gern hier noch einmal zu Protokoll nehmen würde. Was wäre aus Ihrer Sicht eine den wissenschaftlichen, medizinischen Erkenntnissen entsprechende zVT?

Zweitens. Sie haben bei der Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600 mutationsnegativ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gesehen und sagen, hier müsste auch mit einer Befristung gearbeitet werden, da der tatsächliche Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben noch mit gewissen Unklarheiten behaftet sei. Bei nicht vorbehandelten Patienten sehen Sie im Gegensatz zum pharmazeutischen Unternehmer in der Gruppe mit BRAF-V600 mutationspositiv keinen Zusatznutzen. Vielleicht können Sie dazu noch ein paar Sätze sagen, weil das ja im Widerspruch zu dem steht, was jetzt vom pharmazeutischen Unternehmer auch mit Blick auf die nachgeordneten Daten vorgetragen worden ist. Wer möchte das machen? - Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Herr Hecken, herzlichen Dank. - Ich möchte eingangs betonen, dass auch die AkdÄ Pembrolizumab wie andere Checkpoint-Inhibitoren natürlich als eindeutigen Vorteil sieht, weil wir hier erstmals ein neues Wirkungsprinzip haben, das ja nicht nur beim malignen Melanom, sondern auch bei anderen Krankheitsbildern sehr interessante Ergebnisse geliefert hat.

Ganz kurz zu unserer Stellungnahme: Wir denken, dass die Fragestellungen des IQWiG so, wie sie vorgegeben sind, sinnvoll sind. Wir haben keine Einwände dagegen gehabt. Wir haben aber sehr wohl Einwände - Sie haben es schon gesagt - zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir denken, dass bei Fragestellung 3 eindeutig neben Vemurafenib auch Dabrafenib und Ipilimumab hätten erwähnt werden müssen. Bei Fragestellung 2 ist die Chemotherapie mit Dacarbazin aufgrund des Wissensstands, den wir heute haben, keine zweckmäßige Vergleichstherapie mehr.

Ich darf kurz erwähnen, dass auch das NICE im Oktober 2015 eine Guidance publiziert hat, in der es durchaus ein positives Votum für die Gruppe der vorbehandelten Patienten abgegeben hat, aber auch Punkte erwähnt hat, die derzeit noch nicht endgültig geklärt werden können. Ich denke, die Frage der Dosierung, die nicht zulassungskonform erfolgte, sollte man nicht zu sehr vertiefen, weil sie wahrscheinlich wirklich äquivalent sind.

Daneben wurde auch diese Studie wie fast alle onkologischen Studien vorzeitig beendet, sodass wir hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch ein sehr unreifes Ergebnis haben, was wir beachten müssen. Daraus resultiert auch unsere Empfehlung für eine Befristung. Die Empfehlung der Verabreichung über 24 Monate, die auch im Protokoll steht, mit allen daraus resultierenden Konsequenzen, auch ökonomischen, können wir derzeit, denke ich, nicht evidenzbasiert nennen. Sie wurde damals auch vom NICE als sehr problematisch gesehen.

Ich würde gern an Herrn Paulides, der dieses Verfahren bei der AkdÄ betreut und auch die Experten eingebunden hat, weiterleiten, damit er ganz kurz eine Begründung auf Ihre zweite Frage gibt, warum wir bei Fragestellung 1 keinen Zusatznutzen sehen. Ich will auch noch einmal betonen - aber das ist den Anwesenden sehr wohl bekannt -, dass auch „nicht quantifizierbar“ am Ende des Tages durchaus einen beträchtlichen Zusatznutzen bedeuten kann. Allerdings geben das die Daten, so wie sie jetzt vorliegen, aus unserer Sicht nicht her.

Herr Dr. Paulides (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Professor Ludwig. - Zu den nachgereichten Daten können wir nichts sagen, weil sie uns nicht vorgelegen haben.

Zu Fragestellung 1: Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität hat es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab gegeben. Die Empfehlung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf den Unterschieden bei den unerwünschten Ereignissen. Das Problem ist, dass hier die Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers übernommen wurde, die im Prinzip den Zeitpunkt des Auftretens der Nebenwirkungen ausgewertet hat. Aus klinischer Sicht ist diese Operationalisierung nicht ganz adäquat; denn wenn die Nebenwirkungen später auftreten, wissen wir ja nicht, ob es nicht tatsächlich mehr oder schwerere Nebenwirkungen sind.

Für die Studie KEYNOTE 002 beispielsweise wurden die Raten der unerwünschten Ereignisse im Dossier dargelegt, für die Studie KEYNOTE 006 leider nur teilweise, sodass daraus nicht geschlossen werden kann, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab viel weniger toxisch sei, was die Rate und Schwere der unerwünschten Ereignisse angeht. Die unerwünschten Ereignisse mögen später auftreten, aber aus klinischer Sicht sind vor allem die Schwere und die Rate an Nebenwirkungen wichtig. - Vielen Dank.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Dazu Herr Professor Wörmann und Herr Professor Garbe, dann Herr Löbner.

Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO): In den kritischen Punkten sind wir uns völlig einig und unabhängig zur selben Meinung wie die AkdÄ gekommen. Wir denken genauso, dass die Vergleichstherapie nicht adäquat ist. Wir haben das bei Nivolumab exakt genauso diskutiert. Wir denken, dass Carboplatin/Taxan als Vergleich eine adäquate Chemotherapie wäre. Wir finden den Trick, Temozolomid als DTIC-ähnlich zu definieren, interessant. Aber es bleibt dennoch so, dass Temodal® in Deutschland nicht zugelassen ist. Das heißt, wir denken, dass man beide - obwohl nicht zugelassen - als Vergleichstherapie nehmen muss.

Einen Punkt will ich ergänzen. Bei den BRAF-Mutierten ist heute nicht klar, ob wir mit Ipilimumab oder einem BRAF-Inhibitor anfangen. Das heißt, außer Dabrafenib wäre Ipilimumab geeignet, und dafür gibt es eine Studie. Das heißt, das ist anders als bisher diskutiert. Die letzte Frage könnte mit vorliegenden Studiendaten beantwortet werden, wenn man Ipilimumab als Vergleich akzeptiert. Das Problem wäre lösbar.

Kurz noch zu Frau Teupens Frage der Lebensqualitätsdaten: In den Studien sind Patienten mit ECOG von 0 und 1 aufgenommen worden, also relativ asymptomatische Patienten. Das erklärt vielleicht, warum relativ wenig Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Und eine Diskrepanz zu Herrn Ludwig: Wir sehen auch, dass die Wirksamkeit der Dosierung von 2 mg und 10 mg etwa gleich ist. Aber die Nebenwirkungsraten unterscheiden sich deutlich voneinander. Die 10-mg-Dosierung führt zu deutlich mehr Nebenwirkungen als die 2-mg-Dosierung. Es ist sinnvoll, die niedrigere Dosierung zu wählen. Das macht allerdings nicht verständlich, warum es jetzt so aussieht, als hätte das bei der Vorlage des Dossiers nicht erkannt werden können. Es war schon aus der Publikation der Daten klar, dass es Unterschiede zwischen der 2-mg- und der 10-mg-Dosierung gibt und dass die 10-mg-Dosierung schlechter abschneidet, sodass man die 2-mg-Dosierung nehmen muss.

Allerletzter Punkt, ich denke, dieser Punkt muss methodisch diskutiert werden: Die Overall-Survival-Analyse ist nicht präspezifiziert gewesen. Die Zwei-Stufen-Methode, die hier angewendet wurde, ist, meine ich, adäquat. Es gibt aber auch andere Methoden. Dadurch, dass es nicht präspezifiziert ist, gibt es ein Fragezeichen hinter dieser Analyse.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. - Jetzt habe ich Herrn Professor Garbe, Herrn Professor Weichenthal, Herrn Löbner und Frau Wenzel-Seifert auf der Redeliste.

Herr Professor Dr. Garbe (ADO): Ich möchte zu der KEYNOTE-002-Studie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Stellung nehmen.

Hier haben wir es mit einem Kollektiv zu tun, das die Voraussetzung hatte, mit Ipilimumab vorbehandelt zu sein. In Deutschland beispielsweise war Ipilimumab nur einsetzbar, wenn eine Vortherapie mit einer Chemotherapie stattgefunden hatte. Das heißt, etwa 70 Prozent dieser Patienten haben bereits zwei oder mehr Vortherapien gehabt. Da ist natürlich klar, dass ein größerer Teil Vortherapien mit DTIC hatte.

Dann ist die Frage der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf mehrere Chemotherapeutika auszudehnen. Insgesamt kann festgestellt werden, dass genügend Studiendaten vorliegen, die zeigen, dass DTIC und Temozolomid in ihrer Effektivität und in ihrem Nebenwirkungsspektrum weitest-

gehend vergleichbar sind. Carbo/Tax, also Carboplatin/Paclitaxel als Kombination, ist bei Melanom international inzwischen weitgehend etabliert, weil es eine höhere Remissionsrate hat als Temozolomid oder DTIC. Es bewirkt aber wahrscheinlich - einen direkten Vergleich gibt es nicht - keine Lebensverlängerung.

Insofern ist die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus unserer Sicht rational und sollte für die Bewertung anerkannt werden.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Professor Weichenthal.

Herr Professor Dr. Weichenthal (ADO): Ich will das von meinen Vorrednern Gesagte nicht wiederholen, aber vielleicht noch einen Zusatz machen, damit verständlich wird, warum wir Temodal[®] einsetzen. Es ist ein oral verfügbares Derivat, äquivalent zum Dacarbazin. Ich in einem Flächenstaat habe Patienten, die teilweise 150 km weit entfernt wohnen. Für diese ist es ein erheblicher Vorteil, wenn ich sie mit einer oralen Therapie versehen kann und für die Patienten letztlich kein Unterschied in der Wirksamkeit - das hat eine randomisierte prospektive Studie gezeigt - zu sehen ist.

Ich möchte noch eine kurze Bemerkung zum Thema Lebensqualität machen. In der Tat entsprechen die Patientenkollektive, die wir heute sehen, häufig noch den Gruppen mit ECOG von 0 und 1, wie sie in die prospektiven Studien eingeschlossen wurden. Das heißt, wir haben bei den fernmetastasierten Melanompatienten, insbesondere bei den nicht vorbehandelten, relativ gute Allgemeinzustände. Es geht also weniger darum, den Allgemeinzustand, die Lebensqualität zu verbessern, sondern vielmehr darum, sich anzuschauen, wie lange und wie weit man ein Abbrechen der Lebensqualität verhindert. Dazu gibt es schöne Verlaufsdaten bei der KEYNOTE-006-Studie, die vor einigen Wochen auf dem Kongress in San Francisco gezeigt wurden und an denen man sehen kann, dass mit hoher Signifikanz die globale Lebensqualität unter PD 1 deutlich länger besser bleibt als unter Ipilimumab.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Dr. Löbner, bitte.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielen Dank. - Ich möchte gern zu zwei Punkten antworten. Der erste Punkt ist der Zeitverlauf der Nebenwirkungen. Der zweite Punkt ist die Frage, welche Daten uns schon vorliegen und wie vorläufig diese Daten sind.

Zum Zeitverlauf der Nebenwirkungen: Ich meine, hier spielen mehrere Punkte eine Rolle. Der erste Punkt ist: Wir sind der Auffassung, dass es durchaus einen Unterschied macht, wann der Patient Nebenwirkungen erlebt, ob sie früher auftreten oder später. Für den Patienten macht es einen Unterschied, ob er länger ohne Nebenwirkungen überleben kann.

Vielleicht noch eine Erklärung dafür, warum letztendlich auf dem Papier die numerischen Nebenwirkungen sehr ähnlich aussehen. Der erste Punkt ist: Unter Pembrolizumab leben Patienten länger und haben deswegen auch eher die Möglichkeit, dass Nebenwirkungen festgestellt werden. Zum Zweiten sind die Patienten mit Pembrolizumab auch deutlich länger in der Studie beobachtet worden als unter Ipilimumab. Sie müssen sich das so vorstellen: Die Patienten sind in der Studie, erreichen ihren Endpunkt, in dem Fall „progression-free survival“. Danach werden sie noch eine gewisse Zeit - das waren in diesem Fall 90 Tage für die schweren unerwünschten Ereignisse - nachbeobachtet. Wenn die Ipilimumab-Patienten ihren Endpunkt erreichen, ist auch die Beobachtungszeit in der Studie kürzer. Das heißt, die Patienten, die Ipilimumab hatten, haben möglicherweise später durch andere Therapien - sie haben ja dann weitere Therapien bekommen - weitere Nebenwirkungen erlitten. Aber sie sind im Rahmen der Studie natürlich nicht mehr aufgenommen worden. Wir haben in der KEYNOTE-006-Studie sehr unterschiedliche Beobachtungszeiten. Unter Pembrolizumab waren es im Median

258 Tage, mit Ipilimumab nur 153 Tage. Es ist auch sinnvoll, die Beobachtung irgendwann einzustellen, weil man später nur noch die Nebenwirkungen der Folgetherapien sieht. Diese beiden Punkte zu den Nebenwirkungen. Es gibt also methodische Gründe, warum die Nebenwirkungen vergleichbar sind. Es liegt an der Beobachtungszeit. Es gibt aber auch die Relevanz für den Patienten, dass es natürlich einen Unterschied macht, ob er noch mehrere Monate ohne Nebenwirkungen überleben kann. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt, der sich daran anschließt, ist das Thema Vorläufigkeit der Daten. Wenn man einen so dramatischen Unterschied im Gesamtüberleben sieht, dann gebieten es die ethischen Grundsätze des Weltärztebundes, diese Studie zu beenden und diese Therapie allen Patienten zur Verfügung zu stellen. Man kann eine Studie nur so lange durchführen, bis man die Fragestellung geklärt hat. Wenn sie so eindeutig geklärt ist, dann ist man verpflichtet, den Patienten die bessere Therapie zur Verfügung zu stellen.

Genau das passiert hier. Wir haben einen Vorteil bei der Mortalität gesehen. Nach einem Jahr leben unter Pembrolizumab noch etwa sieben von zehn Patienten, unter Ipilimumab nur etwa sechs von zehn Patienten. Die Patienten werden jetzt weiter behandelt, mit allen möglichen Therapien. Das Studienziel ist erreicht. Die Randomisierung ist aufgebrochen. Das heißt, jetzt liegen alle randomisierten Erkenntnisse vor, die Sie brauchen. Sie haben Daten zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Das heißt, alle für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte sind jetzt bereits berichtet. Mehr werden aus methodischen Gründen - weil die Randomisierung aufgebrochen ist - nicht dazukommen. - Danke.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Löbner. - Frau Wenzel-Seifert und dann Herr Paulides.

Frau Wenzel-Seifert: Ich möchte noch einmal auf die zVT im Anwendungsgebiet 1 - vorbehandelte Patienten - zurückkommen. Herr Professor Ludwig, Sie hatten, meine ich, dafür plädiert, dass man die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 002 einbezieht. Wir haben da ja auch eine OLU-Therapie, also die Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel beziehungsweise auch Monotherapien. Das entspricht, wie Sie darlegen, der Behandlungsrealität. Aber wie sieht hinsichtlich Überlebensvorteil oder Safety die Evidenz im Vergleich zu Dacarbazin tatsächlich aus? Das sind für uns sehr wichtige Kriterien.

Herr Professor Dr. Ludwig (AkdÄ): Das würden wir gern beantworten, aber das können wir nicht beantworten. Das sollten die Dermatologen beantworten, weil diese Studienlage für uns nicht so transparent ist, dass wir es beantworten können. Wir würden aber nachher gern noch etwas zu den Nebenwirkungen sagen.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Herr Professor Garbe und dann Herr Professor Wörmann.

Herr Professor Dr. Garbe (ADO): Über Jahrzehnte wurde versucht, mit Chemotherapie eine Überlebensverbesserung im Vergleich zu DTIC zu erreichen. Es gibt eine Metaanalyse von Korn et al. 2008, in der 42 Studien ausgewertet worden sind, in denen versucht worden war, eine Überlegenheit einer Kombinationschemotherapie oder neuer Substanzen gegenüber DTIC zu zeigen. In keinem einzigen Fall ist das gelungen. Von daher gibt es die sogenannten „Korn curves“, also eine Art Überlebenswahrscheinlichkeitsanalyse unter Chemotherapie, die praktisch für verschiedene Regimes gleichermaßen gültig ist. Wir würden das so bewerten, dass hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit

Dacarbazin, Temozolomid und die Kombination Carboplatin/Paclitaxel gleichwertig sind. Hinsichtlich des Ansprechens ist die Kombination Carboplatin/Paclitaxel überlegen. Das setzt sich aber in keinen Überlebensvorteil um.

Insofern gehen wir davon aus, dass in dieser nach Behandler gewählten Chemotherapie ein homogenes Ergebnis zu erwarten ist. Wir würden es unterstützen, wenn dieses, genau wie es in der Studie geschehen ist, auch als Vergleichsgruppe akzeptiert wird.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Professor Garbe. - Herr Wörmann und dann Herr Paulides.

Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO): Dieselbe Diskussion, die wir bei Nivolumab hatten, genau dasselbe: Wir gehen eigentlich davon aus, dass das Ergebnis nicht verzerrt wird, außer dass die Konfidenzintervalle kleiner werden, weil wir mehr Patienten in die Vergleichstherapie hineinrechnen können. Ein Unterschied zugunsten von Pembrolizumab könnte dadurch entstehen, dass Platin/Taxol mehr Nebenwirkungen hat. Es hat höhere Remissionsraten, aber eben zum Preis von mehr Nebenwirkungen. Insofern könnte es sein, dass der Effekt unterschätzt wird zugunsten von Pembrolizumab, wenn man Carboplatin/Taxol mit hineinrechnen würde.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Eine Rückfrage dazu. Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe direkt dazu eine Rückfrage. Sie hatten das ja in der Stellungnahme ausgeführt. Sehen Sie denn bei den vorbehandelten Patienten, wenn Sie die gesamte Chemotherapiegruppe mit einbeziehen würden, einen Überlebensvorteil? So wie ich es bisher verstanden habe, sehen Sie den ja nicht.

Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO): Bei der Chemotherapie ist es eine methodische Frage. In der Chemotherapiestudie kommt es zu einem Cross-over von 48 Prozent. Das ist mit dem Zwei-Stufen-Modell herausgerechnet worden. Das methodische Problem daran ist, dass das nicht präspezifiziert war. Das heißt, wenn man ganz boshaft ist, kann man behaupten, man hat die Methode gewählt, die ein schönes Ergebnis liefert. Deswegen wird oft verlangt, dass man zwei oder drei Methoden nimmt, also rein „preserving“ oder „inverse relation“. Wenn ich es richtig verstanden habe und auch die Arbeiten von Herrn Latimer verstanden habe, gibt es einige Gründe, die jetzige Methode anzusetzen. Aber da bin ich nicht ganz fit genug.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Paulides, dann Frau Wendel-Schrief.

Herr Dr. Paulides (AkdÄ): Ich würde gern noch etwas zu den Nebenwirkungen sagen und gern vorausschicken, dass wir die Erhebung der „patient-reported outcomes“ als sehr positiv ansehen und auch den Vorteil für Pembrolizumab bei Fragestellung 2 natürlich anerkennen. Natürlich spielt es eine Rolle, wann die Nebenwirkungen auftreten – bei gleicher Rate und Schwere der Nebenwirkungen. Es ist nicht so, dass - Fragestellung 1 - die Patienten länger leben. Da ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil. Uns ist klar, dass die Beobachtungszeit eine Rolle spielt. Aber die Daten sind ja vorhanden. Man hätte sie darlegen können, damit wir sehen, dass die Patienten auch vergleichbare Nebenwirkungen, aber eben später, bekommen. Das wäre natürlich sehr vorteilhaft gewesen. Aber so können wir nicht wissen, ob bei einem Präparat, das ein Langzeitüberleben beansprucht und nicht nur palliativ wirksam sein will, nach einer gewissen Anzahl von Monaten nicht mehr oder schwerere, vielleicht auch tödliche Nebenwirkungen auftreten. Diese Zweifel müssen ausgeräumt werden. Die Daten dafür existieren. - Vielen Dank.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Frau Dr. Wendel-Schrief, dann Herr Professor Weichenthal.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Wir würden gern noch auf die vorherige Frage eingehen, was herauskäme, wenn man die Studie KEYNOTE 002 mit berücksichtigt, und warum wir uns für die im Dossier gewählte Methode entschieden haben.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Vielen Dank für die Anmerkung von Herrn Wörmann. - Für alle, die die Studie noch nicht so gut kennen: In der Studie KEYNOTE 002 sprechen wir immer von einer Adjustierung nach erlaubtem Therapiewechsel. Nach drei Monaten war für Patienten bei Fortschreiten der Krebserkrankung ein Therapiewechsel erlaubt. Dadurch wird die Randomisierung aufgebrochen. Wenn man eine ITT-Analyse, also das Standardverfahren, anwendet, dann unterschätzt man den Effekt von Pembrolizumab. Das ist auch geschehen. Diesen Effektschätzer kennen wir. Der Effektschätzer ist zugunsten von Pembrolizumab, das Konfidenzintervall zu breit, sodass es nicht statistisch signifikant ist.

Nun hat man mehrere Möglichkeiten, nach erlaubtem Therapiewechsel zu adjustieren. Dafür gibt es verschiedene statistische Verfahren. Sie wurden im Studienprotokoll auch präspezifiziert. Nur wurde das Studienprotokoll zu einem Zeitpunkt geschrieben, als man eigentlich noch nicht wusste, welches statistische Modell für die Datensituation, die in KEYNOTE 006 vorliegt, am besten geeignet ist. Das war noch unbekannt. Diese Publikation erschien mit Latimer 2014, also als wir die Studie abgeschlossen hatten.

Diese Simulationsanalyse zeigt uns, dass für die Datensituation in KEYNOTE 002 das zweistufige Modell das adäquate ist. Wir sehen auch den statistisch signifikanten Vorteil von Pembrolizumab. Wir können es abbilden. Daraus leiten wir den erheblichen Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ab.

So viel zur Klärung, warum das zweistufige Modell nicht präspezifiziert war. Es war post hoc; wir sind uns dessen bewusst. Wir hatten zu dem Zeitpunkt der Entstehung des Studienprotokolls noch nicht die Informationen, die wir heute haben. Dieses Feld entwickelt sich zurzeit gerade wegen Entwicklungen in der Onkologie sehr schnell.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Scheuringer. - Jetzt zunächst Herr Professor Weichenthal, dann Herr Vervölgyi.

Herr Professor Dr. Weichenthal (ADO): Es tut mir leid, dass wir ein bisschen hin und her switchen. Ich möchte noch eine Bemerkung zu den immunvermittelten Nebenwirkungen machen. Wir hatten es bereits bei Nivolumab. Wenn wir uns nur den Korb an immunvermittelten Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen ansehen, dann unterschätzen wir vielleicht ein bisschen, dass es sich doch um qualitativ sehr unterschiedliche Geschehnisse handelt. Ich möchte aus klinischer Sicht darauf hinweisen, dass die Colitispatienten, wie wir sie beispielsweise unter Ipilimumab sehen, für die Bedrohlichkeit ein ganz anderes Kaliber sind als meinethalben die Leberwerterhöhungen, die wir jetzt unter PD-1-Inhibitoren zum Teil sehen. Insofern sehen wir im klinischen Alltag hier einfach einen deutlichen Vorteil, was die Verträglichkeit der Therapie mit PD-1-Inhibitoren auch über längere Zeit angeht.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Vervölgyi, dann Herr Löbner.

Herr Dr. Vervölgyi: Es ist landläufige Meinung, dass unter ITT-Analyse der Effekt unterschätzt wird. Das trifft allerdings nur in dem Fall zu, in dem tatsächlich ein wahrer Effekt da ist. Da dieser wahre Ef-

fekt gar nicht gezeigt worden ist, kann man natürlich auch diese Annahme nicht unbedingt für bare Münze nehmen. Diese Annahme gilt tatsächlich nur unter der Voraussetzung, dass es einen wahren Effekt gibt.

Zu den verwendeten Methoden: Klar, es ist post hoc. Ich denke, dadurch, dass Sie selber sagen, dass das ganze Feld des Behandlungswechsels noch in der Diskussion ist, ist auch klar: Es gibt keine wahre, beste Methode. Das heißt, man muss die Methoden in der Gesamtheit sehen. Ich denke, sich dann eine herauszusuchen, die man post hoc festlegt, und die im Vergleich zu allen anderen signifikant ist, ist sicherlich etwas zweifelhaft.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Löbner, bitte.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielleicht darf ich noch eine Sache ergänzen. Beim Vergleich zur Chemotherapie hätten wir - so ist es im Dossier auch dargestellt -, wenn alle Chemotherapeutika akzeptiert werden würden, auch einen Vorteil bei den Nebenwirkungen. Selbst wenn, wie ich es heraushöre, eine gewisse Strittigkeit beim Thema Mortalität und bei den verwendeten Methoden besteht, bleibt, wenn man die Gesamtevidenz aus der Studie KEYNOTE 002 wertet, ein Vorteil bei den Nebenwirkungen.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Weitere Fragen? - Herr Rasch, dann Frau Dr. Grell.

Herr Dr. Rasch (vfa): Keine Fragen unsererseits, sondern zwei Anmerkungen methodischer Art. Zum einen geht es um die Studie KEYNOTE 006. In unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir es bereits skizziert: Die Aufteilung je nach Fragestellung erscheint sinnvoll. Das Problem ist nur, dass dadurch die Studienpopulation in kleinere Teile gesliced wird. Das ist nach unserer Auffassung ein großes methodisches Problem, weil dadurch die Signifikanz schnell verloren gehen kann. Wenn man sich die Ergebnisse der Studienpopulation anschaut, auch die Ergebnisse der Fragestellung 1, dann sieht man, dass die Punktschätzer identisch sind. Auch bei Fragestellung 2 sind die Punktschätzer identisch. Das Einzige ist, dass bei Fragestellung 1 die Signifikanz knapp verloren geht. Wir führen dies exakt darauf zurück, dass hier nur ein Drittel der gesamten Studienpopulation ausgewertet wurde. Dem sollte man Rechnung tragen. Das ist das eine.

Bei Fragestellung 2 hat das IQWiG festgestellt, dass sich für die Endpunkte Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen zwar statistisch signifikante Vorteile zeigen, dass diese allerdings nicht mehr als geringfügig sind. Wir sehen das als sehr problematisch an und vor allen Dingen auch als einen Widerspruch zum IQWiG-Methodenpapier selbst. Hier liegt eine Responderanalyse vor: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte. Ich darf kurz das IQWiG-Methodenpapier zitieren:

„Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies, sofern keine spezifischen Gründe dagegen sprechen, als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responserdefinition bereits eine Schwelle der Relevanz beinhaltet.“

Nach unserer Auffassung liegt also hier ein relevanter Effekt vor, weil eine Responderdefinition vorliegt, weswegen diese Effekte auch zu einem Zusatznutzen führen müssten. - Danke.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. - Frau Dr. Grell und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Grell: Ich habe eine Nachfrage zu Temozolomid. Herr Professor Garbe, Sie haben gesagt, Sie sähen das eigentlich als gleichwertig mit DTIC an, und haben den Vorteil der oralen Therapie be-

tont. Die FDA hat damals die Zulassung für das Melanom abgelehnt. Können Sie erklären, warum das so war?

Herr Professor Dr. Garbe (ADO): Ganz einfach: Weil es nicht besser ist als DTIC. Es sind zwei randomisierte Studien durchgeführt worden, die zeigen, dass in der Wirksamkeit und auch im Nebenwirkungsspektrum Dacarbazin und Temozolomid weitestgehend vergleichbar sind. Eine Überlegenheit konnte nicht gezeigt werden.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, war es aber eine Überlegenheitsstudie und keine Studie auf Nicht-Überlegenheit. Ist das richtig?

Herr Professor Dr. Garbe (ADO): Das ist richtig. Aber wie ich es sagte: Die Überlegenheit konnte nicht gezeigt werden.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich wollte auf die First-Line-Therapie und die Frage eingehen, ob man, wenn man mit Ipilimumab behandelt, überhaupt den Mutationsstatus unterscheiden muss. Es gibt jetzt den Rote-Hand-Brief zu Vemurafenib, wo sich die Frage stellt, ob man es als alleinige Option in der Indikation BRAF-mutant noch so stehen lassen kann. Vielleicht können Sie zum Stellenwert von Ipilimumab in dieser BRAF-mutierten Gruppe und dazu, ob wir bei „first line“ überhaupt unterscheiden müssen, noch einmal von Klinikseite oder von ADO-Seite Stellung nehmen.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu Stellung nehmen? - Herr Wörmann, bitte.

Herr Professor Dr. Wormann (DGHO): Ich kann wiederholen, was wir beim letzten Mal diskutiert haben. Wir sind da offen. Wir sehen schon, dass bei einem extrem raschen Verlauf sehr symptomatische Metastasen innerhalb von Tagen auf BRAF-Inhibitoren ansprechen. Wenn wir Patienten haben, die asymptomatisch sind, wird bei uns in der Tumorkonferenz sehr kritisch diskutiert, mit welchem der beiden Präparate wir anfangen. Es ist nicht mehr so, dass, wie wir vielleicht noch vor zwei Jahren gedacht haben, ein BRAF-positives Melanom als erstes unbedingt mit einem BRAF-Inhibitor behandelt werden muss. Ich gehe davon aus, dass das in Schleswig-Holstein ähnlich diskutiert wird. In der Charité jedenfalls ist das so. Wir diskutieren bei jedem Patienten am Anfang, was wir eher haben wollen. Wenn wir einen asymptomatischen Patienten mit wenigen Symptomen haben und es um die Überlebenszeit geht, darum, dass er länger überleben soll, dann ist die Immuntherapie am Anfang möglicherweise die bessere Wahl.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Professor Weichenthal, die Sicht zwischen Nord- und Ostsee. Bitte schön.

Herr Professor Dr. Weichenthal (ADO): Danke. - Die Kieler Sicht. Sie hatten spezifisch gefragt: Bei BRAF-mutierten Patienten – BRAF-Inhibitor oder Ipilimumab? Jetzt muss man sagen, da traf das, was Herr Wörmann skizziert hat, durchaus zu. Wir haben gesehen, die Therapie mit Ipilimumab braucht eine gewisse Zeit. Ein sehr dynamisches Tumorgeschehen oder eine sehr hohe Tumorload war definitiv ein Kriterium zur Auswahl. Das ist heute schwieriger geworden, weil die PD-1-Inhibitoren diese Rolle ganz schnell übernommen haben und wir diese Entscheidung bei BRAF-mutierten Patienten im Moment tatsächlich deutlich offener besprechen. Das heißt, es ist nicht mehr so stark dogma-

tisch. Die Dynamik der Entwicklung der Arzneimittel führt dazu, dass wir jetzt schon nicht mehr wegen der Monotherapie diskutieren, sondern auch wegen der Kombinationstherapie BRAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren. Das heißt, feste Kriterien, nach denen wir das im patientenindividuellen Fall entscheiden könnten, sind eher noch fraglicher geworden als die Situation, die vorher skizziert wurde, mit Ipilimumab versus BRAF-Inhibitor.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Nachfragen dazu? - Keine. Weitere Fragen? - Das sehe ich nicht. Möchte jemand von den Stellungnehmern noch etwas sagen, bevor ich dem pU Gelegenheit zum Schlusswort gebe? - Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Ihnen die Gelegenheit, aus Ihrer Sicht das zusammenzufassen, was wir jetzt in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert haben. Frau Wendel-Schrief, bitte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Wir möchten uns bei Ihnen allen ganz herzlich für die interessante und anregende Diskussion bedanken. Wir haben uns auch sehr gefreut, hier noch einmal unsere wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Keytruda[®] vortragen zu können. Wir hoffen, dass wir unsere Sichtweise plausibel darlegen konnten. Durch das Vorlegen von validen Daten in allen relevanten Kriterien - Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit - können wir für alle diese wichtigen Kriterien einen Zusatznutzen zeigen.

Daher möchte ich die wichtigen Punkte noch einmal kurz aufgreifen. Wir plädieren dafür, die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse zu berücksichtigen, was zu einem beträchtlichen Zusatznutzen führt. Wir sind der Ansicht, dass durch das verlängerte Leben ein erheblicher Zusatznutzen gegeben ist und dass für alle vorbehandelten Patienten der beträchtliche Zusatznutzen gilt.

Insgesamt ist uns besonders wichtig, dass Keytruda[®] Melanompatienten neue Hoffnung gibt und ihnen ein längeres und besseres Leben ermöglicht, als es bisher möglich war. - Vielen herzlichen Dank.

Herr Dr. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank auch allen, die an der heutigen mündlichen Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das, was heute hier diskutiert wurde, selbstverständlich in unsere Betrachtungen einbeziehen und dann fristgerecht die Nutzenbewertung anstellen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10.56 Uhr