

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nivolumab (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Oktober 2016
von 10.00 Uhr bis 10.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Kupas
Herr Neugebauer
Herr Nouvertné
Herr Dr. Sickmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Kaskel
Frau Dr. Sahakyan

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

Frau Barth

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

Herr Henschel
Frau Dr. Krühn

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

Herr Prof.Dr. Gutzmer
Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir führen wieder einmal ein mündliches Anhörungsverfahren im Rahmen des Stellungsverfahren gemäß § 35a durch; dabei geht es heute wieder um Opdivo und ein neues Anwendungsgebiet in Kombination mit Ipilimumab.

Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. September 2016, die Ihnen allen bekannt ist und zu der auch eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen ist. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH und zum anderen die DGHO, dann die ADO, dann Novartis Pharma GmbH, dann Roche Pharma AG, ferner MSD SHARP & DOHME, dann Medac, dann der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und weiter AstraZeneca und Pierre Fabre Pharma GmbH.

Für die heutige Anhörung angemeldet ist zum einen Herr Professor Dr. Gutzmer für die ADO – er ist da, jawohl –, zum anderen Herr Professor Dr. Weichenthal ebenfalls für die ADO – er ist auch da –, weiter Frau Dr. Kupas von Bristol-Myers Squibb – ja –, dann Herr Neugebauer – er ist auch da –, dann Herr Nouvertné – ja –, dann Herr Dr. Sickmann ebenfalls von Bristol-Myers – ja –, ferner Herr Erdmann von Medac – ja –, dann von MSD Herr Dr. Kaskel – ja – und Frau Dr. Sahakyan – ja –, dann Frau Barth von Novartis – ja –, weiter von Roche Herr Henschel – ja – und Frau Dr. Krühn – ja – und schließlich Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Es folgen die üblichen geschäftsleitenden Hinweise: Wir führen wieder Wortprotokoll. Vor diesem Hintergrund bitte ich darum, dass Sie jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation, Fachgesellschaft oder Institution nennen und das Mikrofon benutzen.

Wir werden uns heute schwerpunktmäßig mit der Dossierbewertung des IQWiG beschäftigen. Einige wichtige Punkte will ich vorweg ansprechen, über die wir uns unterhalten sollten, weil sie auch in den Stellungnahmen sehr stark adressiert worden sind. Das ist zum einen die Frage: Spiegelt die festgelegte ZVT noch den aktuellen therapeutischen Standard wider? Da hat es ja sehr dramatische und gravierende Veränderungen gegeben.

Zum anderen sind es folgende Fragen: Kann aus den vorgelegten Daten auch ein Zusatznutzen für Patienten mit der BRAF-V600-mutierten Tumorsituation abgeleitet werden? Ist es sachgerecht, einen Zusatznutzen für Männer und Frauen zu differenzieren? Sehr wichtig ist folgende Frage: Wie wird das Nebenwirkungspotenzial der Kombination von den Fachgesellschaften eingeschätzt, insbesondere im Vergleich zu einer Nivolumab-Monotherapie?

Darüber hinaus sollten wir uns noch einmal etwas mit der nicht einstimmig ergangenen EMA-Zulassungsempfehlung beschäftigen. Hierin wurde problematisiert, dass es keinen OS-Vorteil gegenüber einer Nivolumab-Monotherapie gegeben habe. Weiter wurde auch hier das hohe Risiko für schwere Nebenwirkungen adressiert, und aus diesem Zusammenhang stellt sich eben wieder die Frage, die ich zuvor auch schon adressiert hatte: Welche Patienten können konkret von der Kombina-

tionstherapie im Vergleich zur Monotherapie profitieren, vor allen Dingen mit Blick auf die Nebenwirkungspotenziale, die ja ebenfalls von Stellungnehmern adressiert worden sind? Dies sind meines Erachtens die Kernfragen, über die wir sprechen müssen und sprechen sollten.

Ich gebe zunächst Herrn Neugebauer die Möglichkeit, kurz einzuführen, und dann würden wir in unsere übliche Frage- und Antwortrunde eintreten. – Herr Neugebauer, bitte schön.

Herr Neugebauer (BMS): Einen wunderschönen guten Morgen, Herr Vorsitzender, meine Damen, meine Herren!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderschön ist übertrieben, schön reicht.

Herr Neugebauer (BMS): Wir freuen uns – Sie hatten es schon erwähnt, Herr Professor Hecken –, heute mit Ihnen über den Wirkstoff Nivolumab zu sprechen. Es ist übrigens heute das fünfte Mal, dass wir mit diesem Wirkstoff bei Ihnen sind; es geht um das fünfte Indikationsgebiet.

Bevor ich kurz auf unsere Punkte eingehe, möchte ich meine Kollegin und meine Kollegen vorstellen, wenn Sie erlauben, die heute gemeinsam mit mir hier sind, um Ihre Fragen zu beantworten und Ihnen weitere Hintergrundinformationen zur Kombinationstherapie zu geben. Frau Dr. Kupas links von mir ist für Methodik und Statistik zuständig. Herr Dr. Sickmann – links außen, medizinische Abteilung – befasst sich seit Längerem mit diesem Indikationsgebiet. Herr Nouvertné zu meiner Rechten steht Ihnen für die Fragen zum Dossier zur Verfügung.

Meine Damen, meine Herren, erlauben Sie mir nun einige Anmerkungen zur kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab. Sowohl Nivolumab als Ipilimumab haben als Monotherapie bereits die frühe Nutzenbewertung durchlaufen; das haben wir gerade schon gehört. Mit beiden Monotherapien gibt es mittlerweile eine breite Erfahrung in der klinischen Praxis. Erstmals ist jetzt die kombinierte Anwendung der beiden Substanzen möglich. Die Wirkstoffe machen sich natürlich die Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und sie auch zu zerstören. Dabei beeinflussen Nivolumab und Ipilimumab unterschiedliche Signalwege in verschiedenen Phasen der Immunantwort. Daher wirken beide Mechanismen synergistisch auf die Aktivierung des Immunsystems. Dies halte ich für sehr wichtig.

Nun zum Kern der Nutzenbewertung: Worum geht es? Im Wesentlichen möchten wir heute, Ihr Einverständnis, sehr geehrter Herr Professor Hecken, vorausgesetzt, bezüglich des IQWiG-Berichts gern folgende Themenbereiche mit Ihnen besprechen. Sie hatten einige schon erwähnt; sie decken sich. Das Erste, worüber wir heute sprechen wollen, sind Aspekte der Datenschnitte und Angaben zu den unerwünschten Ereignissen. Das Zweite ist die Relevanz des vom IQWiG hervorgehobenen geschlechtsspezifischen Unterschieds in der Wirksamkeit. Drittens geht es um Ipilimumab als geeignete ZVT auch bei Patienten mit Tumoren, die eine BRAF-Mutation aufweisen.

Zu Punkt 1: Hinsichtlich der Kritik an den bereitgestellten Daten zu unerwünschten Ereignissen ist festzuhalten, dass mit dem Dossier für die Nebenwirkungen diejenigen primären Datenschnitte vollständig eingereicht wurden, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zur Verfügung standen; ich betone, zum Zeitpunkt der Dossiererstellung. Zusätzlich wurden dem G-BA mit der schriftlichen Stellungnahme die jetzt verfügbaren Angaben zur Verträglichkeit aus dem 24-Monats-Datenschnitt der Studie CheckMate 069 übermittelt. Diese Daten belegen aufgrund ihrer Konsistenz die Aussagekraft der früheren Datenschnitte. Sie zeigen, dass der positive Effekt im Sinne eines erheblich verlängerten Überlebens nicht durch Nebenwirkungen aufgehoben wird.

Nun zu Punkt 2, der Thematik des geschlechtsspezifischen Unterschieds: Für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab hat das IQWiG für die Population der nicht vorbehandelten Patienten ohne BRAF-Mutation einen Zusatznutzen anerkannt. Es unterscheidet jedoch – dies ist wichtig – im Ausmaß nach Geschlecht. Bei männlichen Patienten sieht das IQWiG einen beträchtlichen

Zusatznutzen. Bei weiblichen Patienten sei der Zusatznutzen nicht quantifizierbar, maximal jedoch beträchtlich.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, hier gibt es nach unserer Sichtweise keinen Grund dafür, Männer und Frauen getrennt zu betrachten. Eine abschließende medizinische Erklärung gibt es nach unserem Kenntnisstand hierzu auch nicht. Jedenfalls wird in nationalen und auch in internationalen Leitlinien hierbei keine Unterscheidung getroffen. Zudem sind die Auswirkungen auf die Patientenversorgung, die eine solche Trennung zur Folge hätten, aus unserer Sicht zu bedenken.

Ich komme zu Punkt 3, den ich eingangs kurz aufgeführt habe: Hinsichtlich der Teilpopulation der therapie-naiven Patienten mit BRAF-Mutation ist unseres Erachtens auch der Vergleich gegenüber Ipilimumab angemessen. Durch die speziellen Wirkmechanismen auf Zellen des Immunsystems ist die Wirkung der Checkpoint-Inhibitoren weitgehend unabhängig von spezifischen Mutationen des Tumors, die seine Teilungsrate erhöhen. Ipilimumab ist in der Indikation „Fortgeschrittenes Melanom“ und unabhängig vom BRAF-Status zugelassen. Aus unserer Sicht kann Ipilimumab in dieser Population daher eine geeignete Vergleichstherapie sein. Demnach wäre unserer Meinung nach die Herleitung des Zusatznutzens aus der Gesamtpopulation der beiden vorgelegten Studien zweckmäßig. Damit sind Patienten mit und ohne BRAF-Mutation erfasst. Zusammengefasst lässt sich daher nach unserer Meinung sagen, dass der Checkpoint-Inhibitor unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus des Tumors wirkt.

Abschließend möchten wir zur Teilpopulation der vorbehandelten Patienten darauf hinweisen, dass die EMA für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, übrigens ähnlich wie bei BRAF- und MEK-Inhibitoren, also Inhibitorenkombinationen, von einer Übertragbarkeit der Daten von Patienten mit Vorbehandlung auf Patienten ohne Vorbehandlung ausgeht.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns, jetzt Ihre Fragen zu beantworten und mit Ihnen zu diskutieren, und ich hoffe, dass wir nach der Anhörung Ihre Fragen zufriedenstellend beantwortet haben werden, auch ergänzend zu den Punkten, die Sie, Herr Professor Hecken, eingangs noch zusätzlich auf die Agenda gesetzt haben. Ich freue mich, nun mit Ihnen in Dialog zu treten. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Neugebauer. – Ich gucke in die Runde. Fragen! – Keine. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Ausführungen, Herr Neugebauer. Ich würde gerne auf die verfügbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen zu sprechen kommen. In diesem Zusammenhang haben wir in unserer Dossierbewertung zwei Probleme beschrieben, zum einen das Problem, das Sie angesprochen haben, dass wir für die unerwünschten Ereignisse zu den späten Datenschnitten keine Auswertungen hatten. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme zu einem Datenschnitt aus der kleineren Studie – das ist die Studie 69 – Daten zum Datenschnitt 25. Februar 2016 nachgereicht. Das hätte also durchaus für das Dossier zur Verfügung gestanden. Sie haben erneut keine Daten für die späten Datenschnitte der großen Studie, der 67-er, nachgereicht.

Wenn ich mir die Planung beider Studien, die Protokolle, die Analysepläne ansehe, sehe ich keinen Unterschied in der Planung dieser beiden Studien und in der Wertigkeit der Datenschnitte. Deshalb ist mir unklar, wieso Sie die Langzeit-UE-Daten ausschließlich für die kleine Studie und nicht auch für die große Studie vorgelegt haben. Vielleicht können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Dazu sage ich sehr gerne etwas. – Bei der 67-er Studie war dieser OS-Datenschnitt ein komplett ungeplanter Datenschnitt, der von der EMA angefordert wurde, und da gab es kein Cleaning für alle anderen Endpunkte. Das heißt, diese Verträglichkeitsdaten liegen überhaupt

noch nicht vor. Deswegen konnten wir sie auch nicht einreichen; da haben wir wirklich nur das OS. Bei der 69-er Studie haben wir für die Stellungnahme zu diesem Datenschnitt extra noch einmal die UE-Ergebnisse angefordert, weil auch dies ein reiner OS-Datenschnitt war und somit auch keine UE-Daten vorlagen. Natürlich werden sie weiter erhoben; aber die Datenbank wurde für den Datenschnitt nicht komplett geschlossen, und deswegen gibt es diese Auswertung auch nicht.

Frau Dr. Wieseler: Ja, aber das ist jetzt meine Frage. Sie sagen, Sie haben in der kleinen Studie diese Auswertung angefordert, Sie haben in der großen Studie die Auswertung nicht angefordert. Dieser Unterschied ist mir nicht klar. Es ist richtig, wenn man in den SAP hineinschaut, findet sich da, dass OS regelhaft immer wieder analysiert werden soll. Aber mir ist nicht klar, warum Sie ausschließlich für die kleine Studie die Langzeit-UE-Daten hier vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Das ist richtig. Für die 67-er Studie stand der geplante Datenschnitt zu 28 Monaten jetzt an; die Datenbank ist auch geschlossen. Da werden demnächst auch UE-Ergebnisse verfügbar sein. Da war es wirklich ein ganz reiner OS-Look. Die Datenbank war für die Safety gar nicht geclant. Das heißt, wir konnten sie auch nachträglich für die Stellungnahme nicht anfordern, weil das Cleaning nicht stattgefunden hatte.

Frau Dr. Wieseler: Im Gegensatz dazu hatte das Cleaning für die kleinere Studie stattgefunden?

Frau Dr. Kupas (BMS): Da haben sie die komplette Datenbank wirklich richtig geschlossen – das war ja ein prädefiniertes Datenbankschluss – und haben alles geclant, und deswegen konnte man die Safety auch auswerten. Bei der 67-er Studie fand das nicht statt, weil das wirklich eine reine OS-Anfrage für die EMA war.

Frau Dr. Wieseler: Okay, vielen Dank. Wie gesagt, aus dem Protokoll ist kein Unterschied in der Planung der beiden Studien sichtbar.

Ich habe eine zweite Frage zu den unerwünschten Ereignissen; das haben wir auch in unserer Dossierbewertung beschrieben. Wir werten ja Subpopulationen der Studie aus, eben diejenigen, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie relevant ist. Sie haben für die kleinere Studie die spezifischen UEs für diese Subpopulation ausgewertet, für die größere nicht. Deshalb war es uns in der Dossierbewertung nicht möglich, die spezifischen UEs für die größere Studie zu beschreiben. Sie haben auch mit der jetzigen Stellungnahme die UEs für die relevante Subpopulation der größeren Studie nicht vorgelegt. Können Sie das noch einmal begründen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ja, sehr gerne. In der 69-er Studie war es so, dass die BRAF-Wildtyp-Population eine geplante Auswertepopulation in der Studie war und diese spezifischen UEs in dem Studienbericht dargestellt sind. Das war bei der 67-er nicht der Fall. Wir haben für das Dossier aktiv keine spezifischen UEs dargestellt, weil in den Gesamtkategorien all diese UEs mitgezählt sind. Unseres Erachtens gibt es für jedes Medikament spezifische UEs auf der einen Seite und auf der anderen Seite, wobei die Gesamtsumme für uns relevant ist, um an dieser Stelle das UE-Profil zu bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Nun haben Sie ja in der Dossierbewertung gesehen, dass wir diese spezifischen UEs durchaus für relevant halten. Es ist ja auch ein Standard in diesen Verfahren, dass wir das im-

mer wieder diskutieren. Deshalb hätte ich eigentlich erwartet, dass Sie das mit der Stellungnahme zur Verfügung stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Wie gesagt – ich kann mich da nur wiederholen –, wir zeigen eben die Gesamtkategorie, weil wir einfach denken, dass da alle UEs auf beiden Seiten mitgezählt sind, und man kann diese Gesamtkategorien, diese drei patientenrelevanten Kategorien, benutzen, um das UE-Profil an dieser Stelle zu bewerten, und die einzelnen spezifischen UEs sind darin enthalten. Man würde sie dann auch doppelt zählen, und deswegen haben wir speziell diese einzelnen UEs nicht nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften; dann bekommt Frau Dr. Grell das Wort.

Zum einen würde ich gern noch einmal auf das zurückkommen, was ich eingangs gesagt habe. Erste Frage: Wie bewerten Sie den Stellenwert von Ipilimumab in der Patientengruppe 1b, also bei den nicht vorbehandelten mit BRAF-V600-Wildtyp-Tumor?

Zweite Frage: Sie haben sich dahin gehend eingelassen, dass Sie auch keine Plausibilität für eine geschlechtsspezifische Bewertung sehen und deshalb eine geschlechtsunabhängige Bewertung des Zusatznutzens vorschlagen. Vielleicht könnte man dazu noch ein paar Takte sagen?

Dann sagen Sie: In der aktuell zugelassenen Kombination finden sich vermehrt Nebenwirkungen im Bereich autoimmunvermittelter Entzündungsreaktionen verschiedener Organe, die in den meisten Fällen in ihren Profilen sicher zu beherrschen sind; in manchen Fällen können aber behandlungspflichtige Restzustände persistieren. Vielleicht kann man das auch noch ein wenig konkreter machen, weil das eben ganz wichtige Punkte für eine Bewertung sind.

Ich weiß nicht, wer das machen möchte. – Ja, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Zu Ihrem ersten Punkt: Bei BRAF-positiven Patienten in der First-Line-Situation, also nicht Vorbehandelten, spielt Ipilimumab – so muss man klar sagen – derzeit eine untergeordnete Rolle. Wenn nicht irgendwelche besonderen Umstände vorliegen, wird man entweder BRAF therapieren, also BRAF-Inhibition mit MEK kombiniert, oder man würde auf eine Immun-Checkpoint-Blockade mit PD-1 gehen. – Der zweite Punkt – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darf ich da gerade kurz eine Nachfrage zulassen?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ja.

Herr Müller: Würden Sie das bitte hinsichtlich konkreter Substanzen, welche Sie sich da unter den erwähnten Kategorien vorstellen, noch einmal ein bisschen konkretisieren?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ach so, ja. – Wir haben für die BRAF-mutierten Patienten derzeit zwei Kombinationen zugelassen, zum einen Dabrafenib, also BRAF-Hemmer, plus Trametinib, und zum anderen Vemurafenib plus Cobimetinib. Beide Kombinationen sind in etwa gleich gut wirksam, haben ein etwas anderes Nebenwirkungsprofil, und dementsprechend wird bei BRAF-positiven Patienten, insbesondere dann, wenn sie eine relativ hohe Tumorlast haben, die eine oder die andere Kombination indiziert sein.

Gleiches gilt für die PD-1-Blocker. Da haben wir neben dem hier heute diskutierten Nivolumab auch das Pembrolizumab zugelassen – hier haben ebenfalls beide Substanzen ähnliche Wirkung und ein ähnliches Nebenwirkungsprofil –, sodass auch für BRAF-positive Patienten hier eine Indikation gestellt wird, also relativ viele Optionen für diese Patienten in der First-Line-Situation bestehen, während

Ipilimumab sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit im Grunde genommen hinter diesen Optionen zurückbleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Für einen geschlechtsspezifischen Unterschied sowohl in der Wirksamkeit als auch in dem Nebenwirkungsprofil, insbesondere hinsichtlich der autoimmunen Nebenwirkungen, sehen wir im Moment schlichtweg keine Evidenz. Das heißt, die Plausibilität ist gar nicht der erste Grund. Der erste Grund ist zunächst einmal, dass wir keine relevanten Unterschiede sehen. Dazu kommt dann, dass man auch aus Plausibilitätsgründen solche nicht heranziehen würde, um hier insbesondere in der Indikationsstellung und auch in dem zu erwartenden Nutzen für diese Patienten einen Unterschied zwischen Männern und Frauen zu machen.

Der dritte Punkt betraf die autoimmunen Nebenwirkungen. Hierbei haben wir im Grunde genommen aus der Erfahrung mit Ipilimumab und auch mit den PD-1-Blockern relativ viel gelernt, sodass es im Prinzip in der Praxis, wenn es an erfahrenen Zentren durchgeführt wird, eigentlich weitgehend ohne lebensbedrohliche Schäden beherrschbar ist, was die Nebenwirkungen angeht, sofern das Management gut eingehalten wird.

Unter den autoimmunen Nebenwirkungen ist es insbesondere die Entzündung der Hirnanhangsdrüse, die Autoimmunhypophysitis, die trotz der Beherrschbarkeit nach dem Therapieren oder nach dem Abklingen der akuten Symptome immer noch Funktionsausfälle hat, sodass diese Patienten im Grunde genommen langfristig, womöglich lebenslang, mit Kortison substituiert werden müssen, was das normale Alltagsleben nicht sonderlich einschränkt, was aber in Stresssituationen, bei Operationen, dann gegebenenfalls Anpassungen erfordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe drei Fragen. Eine davon ist ganz einfach: Was verstehen Sie unter dem Cleanen, Säuberung der Datenbank bei UEs? Das weiß ich schlicht nicht. – Wollen Sie das erst beantworten, oder soll ich meine drei Fragen insgesamt stellen?

Frau Dr. Kupas (BMS): Wenn man die Datenbank schließt, muss der Prüfarzt ja immer in ein Freitextfeld noch hineinschreiben, was das UE war; dann wird das kodiert, und dann werden die Metaterms eingesetzt. Das ist das sogenannte Cleaning, in dessen Rahmen abgeglichen wird: Stimmt das zu dem Metaterm? Hat der Prüfarzt da vielleicht nichts eingetragen? Dann muss man noch einmal zurückgehen, noch einmal fragen, was denn das konkrete UE war. Der Schweregrad wird vielleicht noch einmal abgefragt werden, wenn in der Datenbank Inkonsistenzen vorhanden sind. Das ist das sogenannte Cleaning, dass eben einfach offene Fragen noch geklärt werden, und dies hat nicht stattgefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kupas. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Verstehe ich es richtig, dass Einschlusskriterien in die Studien war, dass die Tumore in Stage III, unresectable, waren, während dies bei Stage IV keine Voraussetzung war? Wir haben ja eine Reihe von Patienten mit M1a, die grundsätzlich gegebenenfalls für die Resektion infrage kämen.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ja, Sie haben es richtig zusammengefasst. Die Nichtresezierbarkeit war ein Kriterium im Stadium III, aber nicht für das Stadium IV.

Frau Dr. Grell: Somit könnten also durchaus Patienten darunter sein, die wir in Deutschland reseziieren würden. Haben Sie eine Vorstellung, wie groß dieser Anteil ist?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ich kann Ihnen diese Frage nicht beantworten. Möglicherweise kann dies aus dem Kreis der Fachgesellschaft geschehen, wenn es dort Erfahrungen aus der klinischen Praxis gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): In der Studie durften nur Patienten eingeschlossen werden, die nicht operabel waren, sowohl im Stadium III als auch im Stadium IV. Das war in den Ein- und Ausschlusskriterien so festgelegt. Wir haben ja an der Studie teilgenommen, und insofern müssten das Irrläufer sein. Eigentlich muss ein interdisziplinäres Tumorboard festlegen, dass das ein Patient ist, der für eine medikamentöse Therapie infrage kommt, nicht für eine operative, und erst dann ist er für eine solche Studie geeignet.

Frau Dr. Grell: Ich glaube, die Frage an Sie war: Wie viele Patienten im Stadium M1a sind operabel?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Wie gesagt, dieser Filter müsste schon vorgeschaltet gewesen sein. Ich würde aus der Erfahrung sagen – dazu gibt es keine guten Statistiken –, vielleicht zehn, 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe eine weitere Frage. Ich habe mir die Baseline-Charakteristika der beiden Studien angesehen und sehe doch erhebliche Unterschiede, die aus meiner Sicht gegebenenfalls auch prognostisch relevant sein könnten. Bei M1c liegen die Unterschiede ungefähr um 20 Prozent herum. Auch beim ECOG gibt es Unterschiede, beim ULN gibt es Unterschiede. Von daher stellt sich die Frage, ob man diese Studien eigentlich metaanalytisch zusammenfassen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich habe jetzt die genauen Zahlen zu den Baseline-Kriterien nicht im Kopf. Wir haben uns das aber angeschaut und festgestellt, dass die Studien homogen genug sind, um sie zusammenzufassen. Auch die Metaanalyse zeigt in beiden Fällen keinen Hinweis auf Heterogenität. Selbstverständlich haben wir aber zusätzlich auch die Einzelstudien im Dossier dargestellt, sodass man sie ebenfalls anhand der Ergebnisse bewerten kann. Aber sie sind durchaus konsistent, und so denken wir, dass diese Unterschiede in prognostischen Faktoren keinen solchen Einfluss haben, als dass man das nicht metaanalytisch zusammenfassen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neugebauer, bitte.

Herr Neugebauer (BMS): Ich würde, wenn Sie es mir erlauben, gern noch einmal auf die Forderung von Frau Wieseler vom IQWiG zurückkommen, die die unerwünschten Ereignisse eingangs in der Liste gesplittet aufgeführt haben möchte. Wenn dies für Sie wichtig ist, werden wir das natürlich nachreichen. Allerdings ist dies aus unserer Sicht methodisch nicht korrekt. Aber wenn Sie das noch einmal haben möchten, würden wir Ihnen das jetzt gerne nachreichen. – An dieser Stelle vielleicht nur noch einmal die Bemerkung für das Protokoll: Das ist für uns kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neugebauer. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. –Wir haben noch eine Frage dazu. Sie haben mit dem QLQ-C30 Lebensqualitätsdaten erhoben. In der Studie 067 gibt es durchaus ein unterschiedliches Bild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, können Sie ins Mikrofon sprechen? Wir bekommen sonst hier Probleme.

Frau Teupen: Okay. – Ist es jetzt besser zu hören? – Noch einmal von vorne: Sie haben erfreulicherweise in der Studie 067 Daten zur Lebensqualität erhoben. Das Bild ist von den Ergebnissen her durchaus heterogen. Jetzt noch einmal bezogen auf die unerwünschten Ereignisse: Haben Sie auch in der Studie 069 Daten dazu erhoben? Es ist nur zu sehen, dass es nicht verwertbare Daten sind. Haben Sie das erhoben? Gibt es da irgendwie einen Trend, den man sehen kann? Das ist eine kleinere Studie; aber das wäre vielleicht zur Einschätzung ganz sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (BMS): Wir haben in beiden Studien Lebensqualitätsdaten erhoben, wir haben sie auch im Dossier dargestellt. In der 69-er Studie haben die Rücklaufquoten nicht ganz die 70 Prozent erreicht; deshalb haben wir sie nicht metaanalytisch zusammengefasst. Die Einzelstudien sind aber dargestellt, und die Ergebnisse sind auch konsistent. Wir sehen eigentlich keinen Unterschied im Vergleich zu Ipilimumab, und der Punktschätzer ist einmal rechts und einmal links von der Eins, was natürlich ist, wenn man keinen Unterschied sieht. Aber die Ergebnisse sind allesamt konsistent, auch bei der 69-er Studie.

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

Frau Dr. Müller: Ich würde gern in Bezug auf ein paar Punkte, die jetzt angesprochen wurden, noch einmal nachhaken. Die erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Safety-Daten aus der größeren, der CheckMate-67-Studie richtet sich darauf, ob Sie da eine Vergleichbarkeit von Datenschnitten sehen, die zeitlich sehr weit auseinander liegen. Sie haben ja alles erklärt, beispielsweise, dass der Datenschnitt nicht geplant war und dass das Data-Cleaning aufwendig ist; aber man kann es ja im Prinzip machen. Vielleicht können Sie dazu ein, zwei Worte sagen, insbesondere – das können vielleicht auch die Fachgesellschaften – mit Fokus darauf, wann unter diesen Therapien die Nebenwirkungen auftreten, also unter der Kombinationstherapie versus Monotherapie. Sie haben ja ein paar Wochen Verzögerung. Wann treten sie auf? In welchem Zeitraum rechnet man sozusagen mit deren Auftreten?

Nach dieser ersten Frage habe ich eine Frage an die Fachgesellschaften, vielleicht auch an Sie, wenn Sie aus medizinischer Sicht dazu etwas sagen wollen, nämlich eine Frage zu den immunvermittelten Nebenwirkungen. Könnten Sie vielleicht noch irgendetwas zur Pneumonitis sagen, die als Nebenwirkung ja auch wichtig ist, zur Beherrschbarkeit usw., sowie etwas insbesondere zu den endokrinen Nebenwirkungen, die ja nicht reversibel sind?

Können Sie zudem noch etwas zur Hypophysitis und zu Ihren Erfahrungen hinsichtlich der Substitution sagen? Wenn die ganze Hypophysenachse ausfiele, dann müsste man ja sehr viele Sachen substituieren. Thyreoiditis ist wahrscheinlich unproblematischer, das macht man ja häufig; aber das ist nicht ganz einfach. Wenn Sie dazu und vielleicht noch kurz zur Therapie der autoimmunen Nebenwirkungen etwas sagen könnten, insbesondere zu Steroiden und vielleicht auch zur Rolle von Infliximab, wann man das nehmen kann und wann nicht!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ich gehe zunächst einmal auf die Datenschnitte und die Konsistenz der Ergebnisse ein.

Wir haben bei der 69-er Studie einen 6-Monats-Datenschnitt und einen 24-Monats-Datenschnitt dargestellt, und wir sehen zwischen diesen beiden Datenschnitten, dass ganz wenige Patienten neu mit Ereignissen hinzugekommen sind. Das sind maximal vier Patienten in einer der Kategorien, die eben neu hinzugekommen sind. Bei der 67-er Studie haben wir einen 9-Monats-Datenschnitt, also etwas später als den 6-Monats-Datenschnitt, und somit denken wir, dass er voll bewertbar ist, auch wenn

wir da den 24-Monats-Datenschnitt nicht haben, weil einfach so wenige Patienten neu hinzukommen sind und das Gros der Ereignisse eigentlich in der frühen Zeit auftritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Zu den spezifischen Nebenwirkungen muss man Folgendes sagen: Das häufigste Nebenwirkung unter der Kombination ist die Autoimmuncolitis, und das merkt der Patient sehr schnell, insbesondere durch Diarrhoen. Hier ist das A und O, dass man es frühzeitig erkennt und frühzeitig mit Kortison gegensteuert. Dann ist Infliximab als Reservetherapie sozusagen nur in Ausnahmefällen von vielleicht 5 bis 10 Prozent der Patienten nötig. Aber entscheidend sind hier, wie gesagt, das frühzeitige Erkennen und Gegensteuern.

Die anderen Nebenwirkungen, die Sie angesprochen haben – Pneumonitis, Hypophysitis, Thyreoiditis –, treten deutlich seltener auf. Bei der Pneumonitis ist es so, dass der Patient da häufig Husten oder Dyspnoe angibt, man in der Bildgebung entsprechende Veränderungen sieht und dann auch frühzeitig mit Steroiden gegensteuert. Hier würde man kein Infliximab einsetzen; in der Regel lässt sich das mit Kortison beherrschen und ist dann auch zeitlich limitiert. Das heißt, nach zwei bis vier Wochen ist das in der Regel wieder im Griff.

Bei der Hypophysitis oder Thyreoiditis ist es so, dass es in der Regel bei der Hypophyse zum Ausfall des Hypophysenvorderlappens kommt, und dies bei etwa 30 bis 50 Prozent der Patienten dauerhaft. Es ist zwar selten; aber wenn es denn eintritt, dann muss man diese Hormone substituieren. Das sind insbesondere das Kortison und die Schilddrüsenhormone. Andere hormonelle Achsen sind in der Regel nicht betroffen, muss man sagen. Es kann einmal im Ausnahmefall auch die Geschlechtshormonachse betroffen sein; aber das ist eher die absolute Ausnahme. In der Regel betrifft es Schilddrüse und kortikotrope Achse. Bei der Thyreoiditis substituiert man natürlich die Schilddrüsenhormone.

Insgesamt ist das, wenn man es in erfahrenen Händen hat, wenn man diese Therapie und diese Nebenwirkungen kennt und den Patienten wirklich ausführlich danach befragt, etwas, das man in den Griff bekommt. Der Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie zeigt sich neben der Häufigkeit im Wesentlichen im zeitlichen Ablauf. Diese Nebenwirkungen treten bei Kombinationstherapie sehr viel früher auf, hierbei häufig schon nach der ersten oder zweiten Therapiegabe. Wir haben es uns zur Angewohnheit gemacht, dass wir die Patienten in den ersten zwölf Wochen der Therapie, wenn diese Dublette Nivolumab und Ipilimumab gegeben wird, wirklich wöchentlich sehen, wöchentlich befragen und ihnen wöchentlich Blut abnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Dr. Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ich möchte noch auf die Fragen von Frau Müller antworten. Sie hatten ja auch nach konkreten Daten zum Auftreten, zur Inzidenz der Nebenwirkungen über die Zeit, gefragt. Hier ist es bei der Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab – wie für die Einzelsubstanzen Ipi und Nivo – so, dass Nebenwirkungen tatsächlich über einen langen Zeitraum und sogar noch nach Absetzen des Medikaments auftreten können. Aber das Gros der Nebenwirkungen tritt tatsächlich innerhalb der Kombinationstherapie im engeren Sinne oder kurz danach auf. Um dies mit Zahlen zu belegen: Beispielsweise beträgt bei Hautnebenwirkungen der mediane Wert für die Zeit bis zum ersten Auftreten 5,6 Wochen, für gastrointestinale Nebenwirkungen sind es 7,4 Wochen oder für hepatische Nebenwirkungen ebenfalls 7,4 Wochen. In dieser Größenordnung bewegt es sich, sodass man das Gros der Nebenwirkungen tatsächlich innerhalb der ersten drei oder sechs Monate findet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch eine kleine Nachfrage. Ich fand es jetzt eben sehr informativ. Sie sagen also, im ersten halben Jahr ist ein Großteil da, und Sie können das auch durch die 24-Monats-Daten der 69-er Studie belegen. Das ist wichtig.

(Herr Dr. Sickmann nickt)

Ich habe noch eine kleine Nachfrage, vielleicht auch noch einmal an die Fachgesellschaften; auch Ihnen vielen Dank für die ausführliche Information. Es war für mich neu, dass hauptsächlich der Hypophysenvorderlappen betroffen ist. Wie ist es mit Steroiden, was ja die Standardtherapie ist, mit der die Nebenwirkungen, wie Sie sagen, in der Regel innerhalb von ein paar Wochen in den Griff zu bekommen sind? Gibt es da ein Problem mit der Wirksamkeit, weil wir hier praktisch über die Immunreaktion arbeiten, die wir ja verstärken, während Steroide sie dämpfen? Gibt es da Probleme? Vielleicht noch daran anknüpfend: Sehen Sie hier einen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Es gibt die Analyse aus der 69-er Studie, wobei man diejenigen Patienten, die wegen Nebenwirkungen und dann auch Kortisongabe die Therapie abbrechen mussten, mit denjenigen verglichen hat, die die Therapie planmäßig durchführen konnten. Hier haben die Patienten, die abbrechen mussten, sogar etwas besser abgeschnitten, was das Überleben angeht, so dass wir davon ausgehen können, dass die Nebenwirkungen mit dem Ansprechen zusammenhängen. Ich würde jetzt nicht so weit gehen zu sagen, dass sie mit einem Ansprechen korreliert sind; aber die Patienten sprechen zumindest nicht schlechter an, haben nicht weniger Benefit als diejenigen Patienten, die nicht derart schwere Nebenwirkungen haben, als dass sie deshalb die Therapie abbrechen müssten.

Daten zur Korrelation von einzelnen Nebenwirkungen oder insgesamt von Nebenwirkungen mit dem Ansprechen gibt es so nicht. Sie sind weder für die einzelnen Substanzen noch für die Kombination so erhoben worden, was allerdings auch immer ein bisschen schwierig ist, weil man ja eine Lead time bias hat. Das heißt, hinsichtlich derjenigen Patienten, die etwas länger auf Therapie bleiben und die dann Nebenwirkungen bekommen, hat man sozusagen einen statistischen Bias darin. So etwas ist eben immer schwierig auszuwerten. Aber auch, wenn man das Time-adjustiert machte, sind solche Daten momentan eben nicht verfügbar.

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

Frau Dr. Wieseler: Noch zwei Anmerkungen zu den verfügbaren Auswertungen zu UE: Frau Kupas, es ist richtig, dass Sie in den Gesamtraten in der kleinen Studie im späten Datenschnitt nicht viel sehen. Das heißt natürlich nicht, dass sich auf PT- und auf SOC-Ebene nicht etwas tun kann. Das sehen Sie einfach in den von Ihnen verfügbar gemachten Daten nicht. Wenn neue UEs bei Patienten auftreten, die schon andere UEs gehabt haben, dann sehen Sie dies in den Gesamtraten nicht.

Darüber hinaus möchte ich darauf hinweisen, dass wir hier eine sehr kleine Studie haben. Die relevante Population sind 71 und 37 Patienten. Dies ist mitnichten eine Patientenzahl, die uns Sicherheit bezüglich der langfristigen UEs gibt. – Dies merke ich einfach noch einmal zur Eingeschränktheit der verfügbaren Datenlage an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern? Oder ist es einfach zur Kenntnis zu nehmen? – Frau Dr. Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Herr Sickmann hat es ja eben ausgeführt: Die Nebenwirkungen treten wirklich zum großen Teil im ersten halben Jahr auf. Wir haben dort einen 9-Monats-Datenschnitt. Das heißt, wir denken, dass wir da wirklich fast alle UEs dann auch in diesem Datenschnitt enthalten ha-

ben. Sie haben natürlich recht mit Ihrer Anmerkung, dass man das bei einzelnen UEs nicht sehen würde. Es sind aber so wenige Patienten, dass wir hier – auch nach dem, was wir medizinisch wissen – die Konsistenz einfach auch auf die 67-er Studie übertragen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak vom G-BA, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch einmal eine Frage an die ADO. Welche Patienten sehen Sie hier konkret, für die die Kombination speziell geeignet ist, und dies insbesondere in dem Zusammenhang, dass Sie ja gesagt hatten, dass für die Wildtyp-Patienten Nivolumab und Pembrolizumab mono eine Option sei, und dass die EMA dazu feststellt, dass für die Kombitherapie bisher kein OS-Vorteil gezeigt werde und eben auch die hohe Toxizität vorliege?

Eine andere Frage noch: In der Fachinformation wird auch noch auf eine PD-L1-Testung abgestellt. Können Sie sich dazu noch einmal äußern?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Man muss sagen, in Bezug auf die Frage BRAF-positive und BRAF-negative Patienten und auch auf das Spektrum der Metastasierung im Stadium IV haben wir im Moment keine in irgendeiner Form belastbaren Parameter, nach denen wir wirklich sagen könnten, welche Patienten besonders geeignet wären. Sie haben das aus meiner Einlassung vorhin vielleicht auch ein wenig herausgehört, dass wir nicht mehr so wie früher sagen können, Patienten mit hoher Tumorlast und schnellem Progress sind dann eher für eine zielgerichtete Therapie, die anderen für eine Immuntherapie indiziert. Das haben wir derzeit nicht. Man muss die Frage also im Grunde zunächst einmal von der positiven Seite aus verneinen. Wir haben keine Positivselektoren für diese Immunkombination.

Ihre weitere Frage bezog sich auf die PD-L1-Testung. Es gibt im Prinzip relativ plausible Daten, die zeigen, dass die Expression des PD-1-Liganden auf den Tumorzellen eine Auswirkung auf die Wirksamkeit der Therapie hat. Es gibt ja bei anderen Indikationen durchaus eine Umsetzung dieses Phänomens in die Indikationsstellung. Dazu haben wir beim Melanom im Moment eine extrem heterogene Datenlage. Das heißt, wir sehen, dass Patienten, die PD-L1-negativ sind, von dieser Therapie profitieren können, und wir wissen im Moment nicht genau, warum. Das liegt auch daran, dass kein zwischen den verschiedenen Studien und auch zwischen den verschiedenen Substanzen standardisiertes Verfahren zur Quantifizierung der PD-L1-Expression vorliegt, sodass wir also im Moment aus unserer Sicht keine praktische Umsetzung dieser in der Fachinformation und auch in der Diskussion bei der EMA vorhandenen Information zur PD-L1-Expression bei Tumoren haben.

Diese Frage muss man also ein bisschen komplex beantworten: Vermutlich ist dort ein biologisches Phänomen vorhanden, das wir im Moment nicht in die Indikationsstellung umsetzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das die Frage, Herr Jantschak? – Ja. Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei ganz kurze Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, stellen Sie sie. Wir haben Zeit.

Frau Dr. Müller: Zu PD-L1 habe ich einfach noch einmal folgende Frage: Aber es ist richtig, weil das ja auch in Ihrer Stellungnahme angeführt wurde, dass hier PD-L1-Negative stärker von der Kombination profitieren haben? – Dann habe ich noch eine Frage an den pU zu den Daten, die Sie jetzt angekündigt haben, zu den spezifischen UEs: Wann könnten die Daten der Subgruppenauswertung da sein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Professor Gutzmer an.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Zur PD-L1-Testung: Die entsprechende Formulierung aus der Fachinformation beruht im Wesentlichen auf der 67-er Studie. Aus den Daten geht hervor, dass diejenigen Patienten, die PD-L1-positiv sind – dies ist dadurch definiert, dass mehr als 5 Prozent der Tumorzellen PD-L1 exprimieren –, insgesamt besser von der Immuntherapie profitieren, allerdings von beiden Immuntherapien, sowohl von der Monotherapie Nivolumab als auch von der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab. Das gilt sozusagen für beide Immuntherapien. Bei den PD-L1-Negativen zeigte sich dann im Progressionsfreien Überleben ein Vorteil zugunsten der Kombination. Bei den PD-L1-Positiven, 5 Prozent oder mehr, war der Vorteil nicht da. Das galt für die Kaplan-Meier-Kurven für das Progressionsfreie Überleben, aber nicht für die Ansprechraten. Sie waren bei beiden Gruppen trotzdem knapp 15 Prozent unterschiedlich zugunsten der Kombinationstherapie.

Insofern haben wir zurzeit mit der PD-L1-Testung neben den technischen Schwierigkeiten, die Professor Weichenthal eben schon erwähnte, zu konstatieren, dass dies kein Selektionskriterium ist, anhand dessen man sagen müsste, diese Patienten können wir eher der Monotherapie, jene eher der Kombinationstherapie zuführen. Hinsichtlich PFS würde man sagen: PD-L1-Positive könnten die Monotherapie bekommen, aber was die Ansprechraten angeht, sieht es nicht so aus, und Overall-Survival-Daten haben wir noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch die Frage an den pU. – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Was Frau Wieseler sehen wollte, ist ja keine Subgruppentabelle, sondern eine Inzidenztabelle, nach System Organ Class und Preferred Term aufgesplittet. Diese Tabelle gibt es nicht. Das heißt, sie muss ich anfordern. Wir haben üblicherweise eine Woche Zeit dazu. Ich denke, es wird auch funktionieren, dass wir sie in dieser Zeit bekommen.

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

Frau Dr. Kunz: Ich habe noch eine Nachfrage zu der Frage von Frau Grell hinsichtlich der Resektabilität der Patienten im Stadium IV. Wir hatten jetzt zwei unterschiedliche Aussagen. Ich frage Herrn Sickmann noch einmal: Es war korrekt, dass im Stadium IV dieses Kriterium nicht angesetzt wurde?

Vor dem Hintergrund, dass doch sehr unterschiedliche Beobachtungs- und Nachbeobachtungsdauern vorliegen, bezieht sich meine zweite Frage darauf, inwiefern die beiden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Es war meine Information gewesen, dass sich diese Resektabilität auf das Stadium III bezieht. Möglicherweise habe ich einem Irrtum unterlegen, und Herr Gutzmer hat es korrigiert. Ich werde noch einmal nachprüfen, ob es sich da wirklich um diese entsprechende Abweichung handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich würde das gerne noch einmal kommentieren, auch das, was Professor Gutzmer vorhin zur Resektabilität gesagt hat. Wenn Sie fünf Chirurgen an einen Tisch setzen, dann werden Sie feststellen, dass sehr vieles im Prinzip resektabel ist. Wenn wir uns aber ansehen, welche Patienten im Stadium IV – das heißt, beispielsweise mit Hautfermetastasierung – tatsächlich sinnvoll resektabel sind, dann hat man, so würde ich sagen, irgendwo bei mehr als fünf Me-

tastasen das Problem, dass, während die einen Wunden noch verheilen, man die anderen Metastasen aufschließen sieht. Das heißt, aus unserem Register heraus: Diejenigen Patienten, die tatsächlich sinnvoll reseziert werden, sind deutlich unter 10 Prozent, eher Richtung 5 Prozent des Kollektivs. Dies sage ich, um die Relevanz noch einmal einzuordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Ja, bitte schön, Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (BMS): Ja, es war noch etwas offen wegen der Beobachtungszeiten in der Metaanalyse. Beim OS haben wir einen 18- und einen 24-Monats-Datenschnitt zusammengefasst, bei den Safety-Analysen einen 6- und einen 9-Monats-Datenschnitt. Das heißt, die Beobachtungszeiten sind dort nicht so unterschiedlich. Zudem haben wir die Zeit bis zum ersten Auftreten analysiert, also auch eine Zeitjustierung mit darin. Deshalb kann man das unseres Erachtens durchaus metaanalytisch zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, Herr Neugebauer, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen.

Herr Neugebauer (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Erst einmal danke ich Ihnen für die intensive Diskussion. Ich hoffe, wir konnten Ihre Fragen heute weitgehend beantworten. Ich bitte Sie darum, das, was wir heute dazu vorgetragen haben, mit der gesamten Evidenz noch einmal in Betracht zu ziehen und zu würdigen. Zusammengefasst entspricht das, was wir bis jetzt zeigen konnten, nach unserer Auffassung nach wie vor einem beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab und Ipilimumab im gesamten Anwendungsgebiet und gegenüber den kommenden Vergleichstherapien.

Noch einmal herzlichen Dank für die offene Diskussion und für die Fragen. Ansonsten werden wir die Daten, wie gerade angekündigt, in einer Woche nachliefern. Noch einmal einen schönen Tag! Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. Dann können wir diese Anhörung schließen. Wir werden das, was hier vorgetragen worden ist, zu werten haben. Die Daten bekommen wir binnen einer Woche, und dann schauen wir, ob sich daraus vielleicht noch etwas ergibt. – Danke, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 10.50 Uhr