

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Oktober 2017  
von 11.10 Uhr bis 12.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Diez  
Herr Voss

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

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

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

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

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)** der **Deutschen Krebsgesellschaft** und **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft:**

Herr PD Dr. Eigentler  
Herr Dr. Mohr

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren, hier nicht so ganz früh: erneute Bewertung nach Ablauf der Befristung, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Hierfür ist die Befristung abgelaufen.

Die Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. September 2017, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen BMS als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, zum anderen die DGHO, die ADO, MSD SHARP & DOHME, dann AMGEN, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Bristol müssten da sein Herr Neugebauer – er ist gesehen worden –, Frau Dr. Kupas, Herr Nouvertné und Herr Dr. Sickmann – allesamt da, jawohl. Dann müssten für die ADO Herr Dr. Eigentler – ja – und Herr Dr. Mohr hier sein – jawohl –, für AMGEN Frau Diez und Herr Voss – ja –, weiter für Medac Herr Dr. Johannes – ja –, für MSD Herr Dr. Kaskel – ja – und für den vfa wieder Herr Rasch und Herr Werner. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich weise wie üblich – es wird allmählich für diejenigen langweilig, die immer da sind; aber trotzdem muss es sein – darauf hin: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gebe, einleitend aus seiner Sicht wesentliche Punkte vorzutragen, nenne ich zwei, drei Dinge, die aus unserer Sicht angesprochen werden sollten. Zum einen betrifft dies die Frage an die Praktiker, die heute durch die ADO hier vertreten sind: Welcher Stellenwert wird der Kombination im Vergleich zur Monotherapie in der klinischen Versorgung beigemessen? Das ist eine Frage, die man sicherlich nach der Dossierbewertung ein wenig gespalten beantwortet.

Wie wird das Nebenwirkungspotenzial der Kombitherapie eingeschätzt? Das ist ja auch sehr problematisch adressiert. Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme – ich zitiere dies deshalb, weil sie heute nicht anwesend ist – ausgeführt, dass die klinische Problematik der massiven Diarrhoen unter der Kombination auf der Basis von Autoimmunphänomenen in allen größeren Notfallambulanzen seit zwei Jahren sehr präsent ist. Deshalb stellt sich die Frage: Gibt es irgendwelche Überlegungen, wie möglicherweise Empfehlungen zum Management dieser Komplikationen erarbeitet werden? Weitere wichtige Fragen lauten: Sind weitere Datenschnitte zum Gesamtüberleben geplant? Da haben wir eine relativ wenig belastbare Evidenz. Welche Aussagekraft haben die Datenschnitte, die wir jetzt sehen?

Dies sind aber nur zwei, drei Punkte, die ich an den Anfang stellen will. – Ich nehme an, Sie beginnen, Herr Neugebauer. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Neugebauer (BMS):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine sehr verehrten Damen und Herren, einen schönen guten Morgen! Zum einen freuen wir uns, dass wir heute erneut die Gelegenheit haben, wichtige Punkte zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der mittlerweile wohl achten Anhörung mit Ihnen zu erörtern. Heute geht es dabei, wie Sie, Herr Vorsitzender, eingangs schon gesagt haben, um die Neubewertung der Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom.

Aber bevor ich auf unsere Punkte eingehe, möchte ich gerne meine Kollegin und Kollegen vorstellen, die heute gemeinsam mit mir hier sind, um Ihre Fragen zu beantworten und Ihnen weitere Hintergrundinformationen zu geben. Von links beginnend, ist es Herr Dr. Sickmann, der für die medizinischen Fragen zuständig ist und sie Ihnen hoffentlich soweit beantworten kann. Dann ist Frau Dr. Kupas, vorhin schon vorgestellt, für Fragen zur Methodik und Statistik hier anwesend, und Herr Nouvertné zu meiner Linken ist für das Dossier verantwortlich. Alle Fragen, die mit dem Dossier zu tun haben, wird er Ihnen dann also beantworten.

Sie hatten es vorhin gerade angesprochen, Herr Vorsitzender: Bitte erlauben Sie mir vorab noch eine Bemerkung zu diesem Verfahren. Vor genau einem Jahr haben wir uns bereits an gleicher Stelle getroffen. Wir konnten damals den Zusatznutzen gegenüber der ursprünglich von Ihnen festgesetzten Vergleichstherapie Ipilimumab eindeutig nachweisen. Erst mit dem Beschluss haben wir dann von einer nachträglichen Änderung der zVT erfahren. Sie können sich vorstellen, dass das für uns eine ausgesprochen unglückliche Situation war. Aber auch wir wollen nach vorne schauen; deswegen sitzen wir heute hier. Wir mussten diese Entscheidung akzeptieren und stellen uns nach nur sechs Monaten jetzt erneut dieser Bewertung. Das ist wichtig; ich werde nachher noch darauf zu sprechen kommen, warum ich dies hier noch einmal kurz anspreche.

Natürlich wissen wir um die hohe Dynamik bei der Behandlung des Melanoms. Davon ist nicht nur die Nutzenbewertung betroffen, sondern in noch größerem Ausmaß die Studienplanung und -durchführung, die ja, wie Sie wissen, einen deutlich größeren zeitlichen Vorlauf benötigen. Unsere Studie war für den Vergleich gegen Ipilimumab geplant und nicht für den nun relevanten Vergleich gegen Nivolumab, der lediglich explorativ erfolgte. Daher sind die Daten zum Gesamtüberleben derzeit auch nicht so reif, wie Sie es gerne sähen oder wie wir sie heute an dieser Stelle eigentlich benötigten.

Der vom IQWiG attestierte geringe Zusatznutzen oder geringere Zusatznutzen ist die Folge – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn er gering wäre, wäre er ja gut.

**Herr Neugebauer (BMS):** Ja, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Deshalb muss man das zu Protokoll ganz exakt formulieren.

**Herr Neugebauer (BMS):** Ich sage jetzt an dieser Stelle nichts daraufhin. – Der geringere Zusatznutzen ist die Folge der korrekt angewendeten Methodik. Das heißt für mich: Ich habe volles Verständnis, wie die Auswertung zustande kommt. Wenn man dieser Methodik streng folgt, kommt man zu diesem Schluss. Uns ist es darüber hinaus jedoch wichtig, zu einer sachgerechten Gesamtwürdigung der Kombinationstherapie zu kommen. Wir glauben, dass die vorliegende Bewertung der Bedeutung der Kombinationstherapie für die Versorgung der Patienten nicht gerecht wird.

Meine Damen und Herren, wir haben im Dossier dargestellt, dass sich für die Kombinationstherapie gegenüber Nivolumab ein deutlich positiver Trend für das Gesamtüberleben zeigt. Dieser ist jetzt noch nicht signifikant, wird aber durch signifikante Vorteile bei weiteren Endpunkten wie Ansprechrates und PFS gestützt. Hierfür spricht auch das noch nicht erreichte mediane Gesamtüberleben. Die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse ist leider noch zu gering; das kann man ganz deutlich so sagen, und dies sehen wir auch. Lassen Sie mich jedoch kurz einordnen, was das in diesem Fall bedeutet: Nach 36 Monaten leben noch 58 Prozent der Patienten! Ich glaube, Sie stimmen mir zu: Wenn wir vor drei, vier oder fünf Jahren hier zusammengesessen hätten, so wäre dies in der Diskussion noch unvorstellbar gewesen. Auch die objektive Ansprechrates von ebenfalls 58 Prozent ist einzigartig und

setzt Maßstäbe. Beim progressionsfreien Überleben zeigt sich, wie erwähnt, unserer Meinung nach ein signifikanter Vorteil der Kombination.

Meine Damen und Herren, der Unterschied bei den Nebenwirkungen zuungunsten der Kombinations-therapie soll hier nicht unberücksichtigt bleiben. Sie hatten angesprochen, dass wir auch darüber sprechen wollen und dies auf Ihrer Agenda steht; ebenso steht es auf der unseren. Dabei haben wir als Hersteller natürlich ein elementares Interesse daran, zu verstehen, wie sich eine Substanz nach der Anwendung in Studien auch in der Praxis bewährt. Aus diesem Grund sind die Rückmeldungen der Behandler sehr wichtig für unser Verständnis.

Im Hinblick auf die Kombinationstherapie zeigt sich: Die Erfahrung der behandelnden Experten mit den immunonkologischen Substanzen sowie die mit dem Paul-Ehrlich-Institut entwickelten Therapiealgorithmen erlauben in aller Regel eine erfolgreiche Handhabung, zumindest nach unserem Verständnis. Darüber hinaus ist die Phase der deutlich häufigeren patientenrelevanten Nebenwirkungen im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie auf die ersten sechs Therapiemonate beschränkt. Das bedeutet, wir sehen einen Peak in den ersten sechs Monaten und anschließend auf ein Niveau der Nivolumab-Monotherapie abfallende Nebenwirkungen. Selbst Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Kombinationstherapie abbrechen mussten, profitieren zum großen Teil von einem anhaltenden und langen Ansprechen, ohne eine neue antineoplastische Therapie zu benötigen.

Um die vorgelegten Ergebnisse angemessen würdigen zu können, ist es wichtig, die Effekte der Folgetherapien zu berücksichtigen. Es wundert überhaupt nicht, dass nach einer Nivolumab-Monotherapie Ipilimumab als Folgetherapie deutlich häufiger vertreten ist als nach einer Kombinationstherapie, die ja bereits Ipilimumab enthält. Die Effekte dieser Folgetherapie werden beim Gesamtüberleben mit erfasst, nicht jedoch bei den unerwünschten Ereignissen. Daher scheint der Vorteil beim Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie geringer, der Nachteil bei der Verträglichkeit aber größer.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen, auch deshalb, um die sich aus der Bewertung des IQWiG ergebende Frage – Herr Vorsitzender, Sie hatten es vorhin gerade angesprochen – zu beantworten: Braucht es die Kombinationstherapie überhaupt? – Die wichtigsten Indikatoren zeigen aus unserer Sicht allesamt in die richtige Richtung. Wir sehen einen positiven Trend beim Gesamtüberleben, immerhin mit einem Konfidenzintervall von 1,08, signifikante Überlegenheit beim Ansprechen und beim progressionsfreien Überleben, langanhaltendes Ansprechen auch nach Therapieabbruch, und wir sehen ein etabliertes Vorgehen bei einer erfolgreichen Handhabung der Nebenwirkungen. Ihre Frage, ob es dafür weitere Entwicklungen gibt, werden wir nachher in der Diskussion noch beantworten.

Damit ist die aufgeworfene Frage nach der Kombinationstherapie aus unserer Sicht mit einem klaren Ja zu beantworten. Ich halte die Kombinationstherapie für eine sinnvolle Option. Durch den zVT-Wechsel waren wir gezwungen, eine ungeplante Analyse heranzuziehen, die den Anforderungen des Verfahrens derzeit noch nicht genügt. Unserer Auffassung nach stellt die Kombinationstherapie heute jedoch eine maßgebliche Option in der Melanomtherapie dar. In der Gesamtwürdigung der geschilderten Umstände – ich hatte es eingangs angesprochen – ist ein Zusatznutzen aus unserer Sicht gegeben, auch wenn er heute noch nicht quantifizierbar ist; ich sage das so deutlich. Ich hoffe, Sie können nachher in der Diskussion unserer Meinung in diesem Punkt folgen.

Wie Sie wissen, ist im Rahmen der Studie 067 eine weitere Auswertung in zwei Jahren geplant, die – das sei an dieser Stelle noch erwähnt – auch die europäische Zulassungsbehörde EMA sehen möchte. Trotz der ungeplanten Analysen sehen wir heute bereits eine obere Konfidenzgrenze von 1,08. Daher sind wir davon überzeugt, dass wir mit dem nächsten Datenschnitt zum Gesamtüberleben den Zusatznutzen quantifizieren können.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, damit möchte ich meine Vorrede schließen. Ich bedanke mich, dass Sie mir etwas Zeit gegeben haben, hier als Eingangsstatement kurz unsere Punkte zu adressieren und noch einmal zu unterstreichen, wo aus unserer Sicht die Schwerpunkte sind. Ich glaube, es deckt sich mit den Punkten und Fragestellungen, die Sie eingangs erwähnt haben. Ich freue mich jetzt auf den Dialog mit Ihnen und auf den Austausch, sodass wir auf Ihre Fragen eingehen können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann möchte ich die erste Frage an die anwesenden Praktiker richten. Ich will nicht nur auf die Stellungnahme der ADO rekurrieren, sondern auch einfließen lassen, was die DGHO, die heute nicht vertreten ist, gesagt hat. Sowohl die ADO als auch die DGHO sagen, dass die Kombitherapie trotz höherer Toxizität einen weiteren Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Melanoms darzustellen scheine und teilweise als Standardoption bzw. vielfach eingesetzt werde. Aber die ADO sagt dann, es sollte vorrangig die Auswertung längerfristiger Überlebensdaten abgewartet werden. Man sagt: Ja, das ist ein Fortschritt; aber wie er zu beurteilen ist und ob er messbar ist und ob es sich am Ende realisiert, ist vielleicht offen.

Ähnlich formuliert auch die DGHO, die sagt, der Patient müsse die möglichen belastenden Nebenwirkungen gegen die Hoffnung auf längeres rezidivfreies Überleben abwägen, also Konfidenzintervall 1,08, Hoffnung. Das ist meines Erachtens der entscheidende Spagat, in dem wir uns heute befinden: Wir sehen die Nebenwirkungsprofile, wir sehen die Probleme; wir sehen aber beim Gesamtüberleben eben noch keine belastbaren Zahlen, egal, woraus dies resultiert.

Deshalb äußere ich folgende Frage an die ADO: Wie sehen Sie – ich hatte das eingangs adressiert – den Stellenwert heute? Es geht nicht um das Prinzip Hoffnung, so nach dem Motto, irgendwann in drei Jahren haben wir vielleicht reife Daten. Wie sehen Sie den Einsatz in der klinischen Praxis? Das ist meines Erachtens eine sehr wichtige Frage in Ergänzung dessen, was Herr Neugebauer gesagt hat. – Herr Mohr, bitte.

**Herr Dr. Mohr (ADO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich nehme gerne dazu Stellung. Es ist so, dass die Kombinationstherapie in der Tat mehr Nebenwirkungen erzeugt. Neben der Studie, die uns hier zur Bewertung vorliegt, gibt es eine ganze Reihe von zusätzlichen Publikationen und Analysen, die uns ein bisschen mehr in die Richtung führen, wo wir das Präparat einsetzen. Da sehen wir aus den gepoolten Analysen, die hier nicht so vorrangig Gegenstand sind, Folgendes:

Erstens. Die Kombinationstherapie hat bei Patienten mit Hirnmetastasen, die ja aus den Zulassungsstudien immer ausgenommen werden, ein deutlich besseres Ansprechen. Das heißt, wir haben hier in der Kombinationstherapie Remissionsraten zwischen 50 und 60 Prozent gegenüber Nivolumab alleine von um die 20 Prozent.

Zweitens. Uns liegen Datenanalysen zum Schleimhautmelanom vor. Dort liegt eine gepoolte Analyse über alle sechs Studien hinweg vor, wobei wir im Vergleich zu Nivolumab ein deutlich verbessertes Ansprechen und PFS für Patienten in der Kombinationstherapie haben, das etwa doppelt so lang bzw. doppelt so hoch ist.

Drittens. Wir haben anfängliche Daten zu Patienten bezüglich eines Markers, nämlich des PD-L1, was in bestimmten anderen Entitäten schon routinemäßig eingesetzt wird, im Melanom noch nicht, weil es etwas schwierig zu bestimmen ist. Da sehen wir einen deutlichen Vorteil bei den Patienten, die PD-L1-negativ sind, in der Kombinationstherapie gegenüber denjenigen Patienten, die dann nur das Nivolumab bekommen haben.

Weiter sehen wir einen großen Vorteil bei denjenigen Patienten, die in ihrer Erkrankung weit fortgeschritten sind. Das Melanom ist eine sehr schnelle Erkrankung. Das heißt, wenn ein Patient mit drei, vier involvierten Organen und mit einer erhöhten LDH kommt, dann habe ich in der Regel einen einzigen Therapieversuch, weil die Patienten innerhalb von zwei bis sechs Monaten versterben. Wenn ich nur einen einzigen Therapieversuch habe, dann muss ich eigentlich alles das geben, was ich habe; denn ich habe dann nicht noch eine zweite Möglichkeit, zum Beispiel Ipilimumab anschließend zu geben. Auch bei solchen Patienten setzen wir das regelhaft ein. Wir sehen auch hier aus einer Datenanalyse, dass gegenüber der Monotherapie etwa doppelt so viele Patienten in der Kombinationstherapie ein Langzeitansprechen haben, also PFS – es gibt noch keine OS-Daten –, und zwar bei erhöhtem LDH und auch bei zweifach erhöhtem LDH; das sind die in ihrer Erkrankung weit fortgeschrittenen Patienten.

Ich will es einmal so sagen: Es gibt an vielen Stellen, wenn man in die Thematik eintaucht, die Situation, dass wir auf diese Kombinationstherapie nicht verzichten können und nicht verzichten wollen. Im Angesicht eines raschen Todes, was anders ist als bei anderen Entitäten, ist es eben so, dass ich mir dann die Nebenwirkungen angucken muss. Dann sage ich: Ja, okay, das gibt es Nebenwirkungen, die ich sehr ernst nehmen und die ich gut begleiten muss. Da haben wir in den letzten fünf Jahren relativ viel durch das Ipilimumab gelernt, das wir als Erstes in der Dermatologie einsetzen durften.

In unserer Klinik machen wir es so, dass wir die Patienten in der Kombinationstherapie wöchentlich anrufen, um zu überprüfen, wie es ihnen geht. Hier müssen wir uns als Onkologen weiterentwickeln, hin in eine andere Form der Begleitung für diese Therapien. Das gilt sowohl für Nivolumab, was eben völlig andere Nebenwirkungen hervorruft als die Chemotherapien, aber insbesondere auch für die Kombinationstherapie.

Für uns ist es also eine Therapie, auf die wir nicht verzichten wollen und aus unserer Sicht auch nicht verzichten können, aber die wir in der Weiterentwicklung genauer einsetzen müssen und bei der wir schauen müssen, welcher Patient denn für die Monotherapie und welcher für die Kombinationstherapie infrage kommt. Ein Patient, der keine Compliance hat, ist in der Kombinationstherapie schwierig zu behandeln. Wir müssen eine Compliance herstellen; sonst ist es schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mohr. – Ergänzungen? – Herr Eigentler.

**Herr PD Dr. Eigentler (ADO):** Ich möchte noch ergänzen. – Die Compliance ist sehr wichtig. Wir in Tübingen schauen auch sehr stark: Ist der Patient compliant? Wir arbeiten mit Konzepten, jetzt zum Beispiel mit einer App, womit wir fast täglich den Patienten kontaktieren und beispielsweise danach fragen, ob er erhöhte Stuhlgangfrequenz hat. Je früher wir lernen, die Nebenwirkungen zu erkennen, desto besser sind sie auch therapierbar. Wenn ich natürlich nur Toxizität maximal von Grad 1 oder 2 habe, ist sie natürlich vom therapeutischen Prozedere her ganz anders als eine Tox 3 oder 4. Da lernen wir auch. Wie gesagt, ich kann bestätigen: Die Colitis ist eine häufige Nebenerkrankung; sie ist aber mittlerweile für uns eine sehr gut therapierbare Nebenerkrankung.

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

**Frau Dr. Müller:** Erst einmal vielen Dank an die Fachgesellschaften. Sie haben schon sehr viel adressiert, was eigentlich noch offene Punkte waren. – Ich habe noch eine Frage an Sie von der ADO, wie Sie das mit der Verzerrung durch die Postprogressionstherapie sehen. Sie haben ebenso wie die DGHO darauf hingewiesen, dass die Patienten im Nivolumab-Mono-Arm zu einem gewissen Prozentsatz eine Ipilimumab-Folgetherapie bekommen haben und dass dadurch eine mögliche Verzerrung zuungunsten des Monoarms erfolgt wäre. Das unterstellt ja, dass die Patienten dadurch,

dass sie Ipilimumab sequenziell hinter Nivolumab bekommen, einen Benefit haben; anderenfalls resultierte daraus keine Verzerrung. Meine Frage ist: Wie schätzen Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung den Benefit und die Toxizität dieses sequenziellen Regimes im Vergleich zu der Kombinationstherapie ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht es? – Dann beantworten Sie es, Herr Mohr.

**Herr Dr. Mohr (ADO):** Wir haben Daten aus der Behandlung von Patienten, die einen anderen PD-1-Inhibitor bekommen haben, nämlich das Pembrolizumab. Dort ist nach der Zulassungsstudie bei einem größeren Anteil von Patienten das Ipilimumab als Second-Line-Therapie eingesetzt worden. Dort sehen wir eine Ansprechrate zwischen 10 und 14 Prozent. Das heißt, wir haben eine klare Verzerrungsmöglichkeit. Die primäre Ansprechrate von Ipilimumab bei therapienaiven Patienten liegt ebenfalls um die 13 Prozent. Das heißt, wir wissen, dass wir bei denjenigen Patienten, bei denen man es dann überhaupt noch anwenden kann – das sind ja bei Weitem nicht alle, weil einige zu weit fortgeschritten sind –, ein ähnliches Ansprechen sehen.

Wir müssen aber wissen, dass das Ipilimumab etwa drei Monate braucht, um wirken zu können. Das heißt, in unseren früheren interdisziplinären Tumorboard-Entscheidungen, als wir in der Stadium-IV-Therapie nur Ipilimumab alleine hatten, war immer eine Entscheidung: Hat der Patient noch drei Monate zu leben oder nicht? Wenn er das nicht mehr hat und quasi präfinal ist, haben wir gesagt: Dann wollen wir diese Substanz nicht geben, weil sie dann eigentlich nur Morbidität erzeugt, aber keinen Vorteil mehr im Überleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Nein, es ist eigentlich eine erschöpfende Antwort. Sie sagen, wenn es infrage kommt, zeigt es einen Benefit; man könnte es sozusagen auch sequenziell geben, weil es wahrscheinlich weniger toxisch ist als in Kombination – das war eigentlich der Hintergrund der Frage –, aber es kommt dann für viele nicht mehr infrage, für einen Teil der Patienten ist es zu spät. So habe ich Sie verstanden.

**Herr Dr. Mohr (ADO):** Ja. – Vielleicht noch eine Ergänzung: In der Sequenz ist die Toxizität quasi ähnlich. Das heißt, wenn Sie das addieren, Grad-3-, Grad-4-Toxizität von Nivolumab oder Pembrolizumab in der First-Line-Therapie, dann haben Sie zwischen 10 und 17 Prozent Grad-3-, Grad-4-Toxizitäten. Wenn Sie Ipilimumab alleine nehmen, dann haben Sie etwa zwischen 25 und 30 Prozent Grad-3-, Grad-4-Toxizitäten. Das heißt, wenn Sie es sequenziell geben, kommen wir auch auf etwa 50 Prozent Grad-3-, Grad-4-Toxizitäten, was in der Addition der Toxizität nicht unbedingt einen Benefit darstellt.

Das Zweite ist: Wenn Sie eine Second-Line-Therapie mit Ipilimumab nach einem PD-1-Inhibitor machen, dann versuchen Sie, ihn sozusagen relativ dicht an die Primärtherapie heranzurücken. Damit haben Sie quasi eine Kombinationstherapie, und dann sind die Toxizitäten auch so hoch. Dazu gibt es eine entsprechende Studie, die 064er-Studie. Das heißt, die sequenziell gegebene Kombination Nivo/Ipi Second-Line ist in der Gesamtoxizität eigentlich nicht viel anders zu bewerten als die Kombinationsgabe von vornherein.

**Frau Dr. Müller:** Darf ich noch eine Frage stellen?

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



**Frau Dr. Müller:** Noch einmal an die ADO: Wie sind Ihre Erfahrungen, weil das ja auch angesprochen wurde, mit dem Benefit von Therapieabbrechern? Dazu gibt es ja auch eine Veröffentlichung. Sehen Sie hier eine positive Korrelation zwischen Nebenwirkungen und Wirkungen, die ja beide auf einer Verstärkung der Immunantwort basieren, und dies vor dem Hintergrund des Nachteils bei den Therapieabbrüchen?

Vielleicht können Sie, wenn Sie da eine positive Korrelation sehen, auch noch auf folgende Frage eingehen: Gibt es unter Umständen einen Prädiktor für ein gutes Ansprechen – das könnten zum Beispiel Nebenwirkungen sein –, und ist die Therapiedauer dann wirklich angemessen oder für alle angemessen, wenn Patienten mit vielen Nebenwirkungen möglicherweise bereits nach einer sehr viel kürzeren Therapiedauer einen Benefit zeigen?

**Herr Dr. Eigentler (ADO):** Ganz prinzipiell kann ich die Daten aus der eigenen klinischen Erfahrung unterstützen. Ein Patient, der zum Beispiel nach dem dritten Zyklus aufgrund einer Colitis abbrechen muss, hat dennoch ein gutes, meist auch ein ordentliches Ansprechen. Es ist allerdings nicht so, dass die Nebenwirkungen unmittelbarer Prädiktor für das Ansprechen sind. Wir sehen auch Patienten, die wenig oder gar keine Tox aufweisen und trotzdem ein gutes Ansprechen haben.

Was Sie ansprechen, ist bei uns im Tumorboard relativ schwierig: Wie lange halte ich zum Beispiel einen Patienten, der anspricht, unter Therapie? Das ist tatsächlich eine Frage, der wir uns auch noch widmen müssen. Da gibt es noch keine definitiven Empfehlungen. Wir machen es so: Der Patient muss mindestens über drei Stagings stabil oder in einer Complete Response sein, damit wir mit ihm diskutieren, ob wir die Therapie absetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, das war es an dieser Stelle?

**Frau Dr. Müller:** Vielleicht kurz noch etwas dazu – Sie haben es ja angedeutet –, wie Sie Folgendes sehen: Ist es ein Nachteil, dass wir hier im Kombinationsarm mehr Therapieabbrüche haben, oder gleicht sich das aus, macht es also keinen Unterschied? Das vielleicht noch einmal kurz von Ihrer Seite; der pU hat es ja auch gesagt.

**Herr Dr. Mohr (ADO):** Für das Ansprechen macht es eigentlich kaum einen Unterschied. Es ist auf jeden Fall nicht von Nachteil. Wir haben eigentlich den Patienten zu sagen: Sie haben jetzt zwar eine schwere Nebenwirkung, aber das bedeutet für Sie nicht, dass Sie auf diese Therapie, wenn Sie sie nicht mehr bekommen, schlechter ansprechen, sondern Sie sprechen genauso gut an, und der Therapieeffekt ist eben auch genauso dauerhaft. Das ist das, was wir bis jetzt von den Daten her sagen können.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte kurz zu einem Punkt zurückgehen, den Sie ansprachen, Herr Mohr. Sie rekurrierten auf verschiedene Patientengruppen, die gegebenenfalls profitieren können. Ich möchte darauf hinweisen, dass die Analysen, die Sie auch in der Stellungnahme zeigten, mitunter auf sehr geringen Patientenzahlen beruhen, und möchte noch einmal auf den Stellenwert dieser Daten im Vergleich zu der RCT hinweisen, die wir hier in der Bewertung beurteilt haben.

Ich habe auch noch eine Frage an den Hersteller, ebenfalls zu den Nebenwirkungen. Sie sagten im Eingangsstatement ebenso wie in Ihrer Stellungnahme, man könne in der Gesamtschau trotzdem einen Zusatznutzen ableiten. Ich wüsste gern, wie Sie das mit Aussagen in Übereinstimmung bringen, die Sie in vergangenen Dossiers gemacht haben, auch im Vergleich von Nivolumab gegen Ipilimum-

ab, wobei die Nebenwirkungen von Ipilimumab ebenfalls massiv waren, auch wenn es hier tatsächlich gegebenenfalls auf Ipilimumab zurückzuführen ist, wobei Sie da von beträchtlichem bzw. erheblichem Zusatznutzen gesprochen haben. Können Sie das bitte noch einmal ein wenig ausführen?

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Im Vorgängerdossier hatten wir den Vergleich gegenüber Ipilimumab und hatten da auch einen Schaden bei den Nebenwirkungen und ein signifikantes OS, und wir haben darin den Zusatznutzen genauso abgeleitet, wie wir das jetzt auch tun.

Wir sagen: Okay, wir sind jetzt hier zwar noch nicht signifikant, weil wir noch zu früh in der Analyse sind; wir haben aber so viele Indikatoren, zum Beispiel die Hazard Ratios über die Zeit, die stetig besser werden, und wir haben diese Tumor-Burden-Analyse, womit wir zeigen, dass die Kombination eigentlich die einzige Therapie ist, die die Tumorlast wirklich senkt. Wir haben uns den Zeitverlauf der AEs angeguckt, wobei wir auch hier zu einem Zusatznutzen kommen, allerdings nicht quantifizierbar, weil wir eben das signifikante OS hierzu noch nicht haben. Aber es steht nicht im Widerspruch zum Vorgängerdossier.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Mir geht es hier mehr um die endpunktspezifische Ableitung. Das machen Sie in Dossiers ja auch immer. Während Sie hier auf Basis der Endpunkte zu Nebenwirkungen eigentlich nicht von einem geringeren Nutzen sprechen, sprachen Sie auf der anderen Seite im Vergleich zu Ipilimumab auf Endpunktebene von einem beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen. Für mich steht das durchaus etwas im Kontrast zueinander. Mit geht es da tatsächlich nicht um die Gesamtabwägung.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich glaube, ich verstehe die Frage nicht so ganz. In dem jetzigen Dossier haben wir natürlich bei den Nebenwirkungen auch den Schaden abgeleitet, der ja offensichtlich da ist – ihn wollen wir auch gar nicht schönreden –, haben aber natürlich, weil wir eben in dieser Analyse für das OS noch so früh sind, auch andere Endpunkte herangezogen, um einfach zu untermauern: Ja, wir sind jetzt noch nicht signifikant, aber wir sind davon überzeugt, dass wir definitiv signifikant werden; der Vorteil ist da, die Kurven zeigen das. Am Ende machen wir selbstverständlich immer eine Gesamtabwägung, auch in unseren Dossiers, und das haben wir hier ebenfalls getan.

**Herr Dr. Mohr (ADO):** Darf ich vielleicht noch eine ganz kleine Ergänzung äußern?

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

**Herr Dr. Mohr (ADO):** Ich möchte noch einmal auf die Patientenzahlen eingehen. Wir haben ja die Situation, dass wir zumindest beim Melanom nur etwa 50 Prozent unserer Patienten, die eigentlich im Stadium IV, das heißt fernmetastasiert, zu uns kommen, in solche Zulassungsstudien hineinbekommen. Deswegen sehen wir es als unsere Aufgabe an, uns dann eben auch einfach klinisch die Wertigkeit von Substanzen anzuschauen, und zwar außerhalb dieser relativ engen Gruppe, die eingeschlossen werden kann.

Das sind weitere 50 Prozent der Patienten. Dazu gehören eben Patienten wie solche mit Hirnmetastasen. Dazu liegen inzwischen bereits zwei randomisierte Phase-II-Studien vor, und beide zeigen das Gleiche, nämlich dass etwa die Ansprechrate bei Hirnmetastasen in der Kombinationstherapie zwischen 50 und 60 Prozent und in der Monotherapie bei 20 Prozent liegt. Patienten mit Hirnmetasta-

sen sind eigentlich, wenn man keine substanzielle Therapie machen kann, allesamt dem Tod geweiht, und zwar relativ rasch. Das ist eben einfach so.

Für das Schleimhautmelanom muss man es auch einfach so sehen, wie Sie es sagen: Natürlich sind das keine großen Patientenzahlen. Aber wir haben etwa 10 Prozent aller Patienten, die ein Schleimhautmelanom haben. Sie werden in solche Studien nicht eingeschlossen. Also ist es für uns wichtig, dies mit zu analysieren und die Wertigkeit einer Substanz für unsere Patienten dann auch zu evaluieren.

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

**Herr Müller:** Ich habe da eine Rückfrage an den Unternehmer, weil Sie die Überlebensdaten eben noch einmal erwähnt hatten. Wir hatten ja jetzt zum präspezifizierten Zeitpunkt keine Signifikanz der Überlebenszeit; das hatten wir aber bei Nivolumab gegen Ipilimumab. Jetzt haben wir zum 36-Monats-Zeitpunkt wiederum keine Signifikanz. Können Sie denn sagen, wann Sie da mit einer besseren Aussagekraft der Überlebensdaten rechnen können, welche Zeiträume Sie da etwa sehen?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Zuerst einmal: Dieser präspezifizierte Zeitpunkt war wirklich nur für den Vergleich gegenüber Ipilimumab geplant. Es gibt gegenüber Nivolumab keinen geplanten Zeitpunkt. In dieser Crux sind wir jetzt auch gerade: Für diese beiden sehr wirksamen Therapien muss man länger beobachten, um dann am Ende wirklich quantifizieren zu können, wie der Überlebensvorteil hierbei aussieht.

Wir haben uns das natürlich angeschaut: Der Trend hat sich verbessert. Wir sind jetzt bei einer oberen Grenze von 1,08 nach drei Jahren gegenüber 28 Monaten. Es gibt einen weiteren Fünfjahresdatenschnitt, und ich persönlich bin überzeugt, dass wir dann hier auch signifikante OS-Ergebnisse sehen werden. Das zeigen auch die Analysen der Hazard Ratios über die Zeit, bei denen wir sehen: Es wird wirklich stetig besser, die Kurven gehen spät auseinander, und sie gehen weiter auseinander.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt also, in zwei Jahren können wir dann damit rechnen?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Das ist der nächste Datenschnitt und auch der einzige, der dann noch für diese Studie gemacht werden wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Ja, das ist klar. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich will auch bezüglich dessen kurz nachhaken, was Herr Müller eben angesprochen hat. Sie haben ja klar gesagt, in zwei Jahren erwarten Sie das, und Sie hatten darauf nicht gepowert. Meine Frage bezieht sich auf Folgendes: Der angenommene Unterschied zwischen der Kombinationstherapie im Vergleich zu Nivolumab und der Kombinationstherapie im Vergleich zu Ipilimumab, worauf gepowert wurde, ist ja kleiner, auch wenn er hier nicht genau benannt wurde. Sehen Sie überhaupt die Möglichkeit, dass Sie aus dieser Studie, auch wenn man fünf Jahre nachbeobachtet, sozusagen valide Ergebnisse für diese Fragestellung generieren können? Man kann ja eine kleinere Fallzahl nicht in jedem Fall oder prinzipiell dadurch ausgleichen, dass man immer länger beobachtet. – Dies einfach als Nachfrage.

Dann habe ich noch eine Frage an die Kliniker; es betrifft auch etwas, was mit Overall Survival zusammenhängt. Sie haben eben, Frau Dr. Kupas, auf die Gesamtpopulation abgehoben,

(Frau Dr. Kupas [BMS] nickt.)

bei der Sie eine Signifikanz erwarten. Vom IQWiG wurde aber die Teilpopulation mit BRAF-Wildtyp herangezogen. Daher meine Frage an die Kliniker: Können Sie etwas dazu sagen, wie Sie das in der Praxis bei den Immuntherapien sehen, Wirksamkeit, Abhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus, unabhängig von anderen Alternativen, die es jetzt gibt? Das ist auch eine wichtige Frage; denn die Wahrscheinlichkeit, dass es mit einem Fünfjahres-Follow-Up ein Ergebnis gibt, das man verwerten kann, wäre natürlich in der Gesamtpopulation größer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, dann die Praktiker.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Selbstverständlich kann ich nicht hellsehen; das ist natürlich klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach! Seit wann das denn nicht mehr?

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Aber wenn ich mir jetzt die Gruppenverläufe anschau und mir insbesondere die Analyse der Hazard Ratios über die Zeit anschau, dann denke ich, dass man mit dieser Patientenzahl und mit der Fünfjahresbeobachtungszeit auf jeden Fall in der Gesamtpopulation einen signifikanten Vorteil sehen kann. Wir sind jetzt schon bei 1,08. Bei den BRAF-Wildtyp-Patienten sind wir natürlich in einer noch kleineren Zahl; da ist die Power noch einmal etwas schlechter. Da weiß ich es nicht wirklich. Aber bei der Gesamtpopulation bin ich mir sicher, dass wir in fünf Jahren signifikant sind. Aber hellsehen kann ich nicht, leider.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Nachfrage. Zum Hellsehen, oder wozu?

**Frau Dr. Müller:** Die Frage war weniger, ob Sie erwarten, dass es signifikant wird, weil es ja auch ein Ergebnis wäre, wenn es nicht signifikant würde, sondern, ob Sie dann ein valides Ergebnis aus der Studie erwarten. Das war eigentlich eher die Frage.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Die niedrige Power verhindert ja eigentlich nur, echte Ergebnisse signifikant zu sehen; ich mache damit also falsch negative Fehler. Aber mein Alpha ist ja bei 5 Prozent bei der Analyse festgesetzt. Das heißt, wenn ich den Effekt hier sehe, dann kann ich ihn auch bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Die Praktiker.

**Herr PD Dr. Eigentler (ADO):** Wir haben eine Auswertung gemacht, wie häufig BRAF-Mutationen in Süddeutschland sind: 60 Prozent sind BRAF-Wildtyp, und ungefähr 40 Prozent haben die Mutation. Das heißt, wir sprechen über 40 Prozent, bei denen wir überhaupt diese Diskussion haben.

Es ist tatsächlich so, dass es schwierig ist, eine Empfehlung zu geben, weil uns sequenzielle Studien fehlen, also erst BRAF-/MEK-Inhibitor und dann Immuntherapie oder vice versa. Gefühlt ist es so, dass wir tendenziell eher die Immuntherapie als First-Line favorisieren. Die Gründe sind, dass wir erstens denken, dass das Therapieansprechen nachhaltiger ist. Zweitens heben wir uns die Kombination mit BRAF- und MEK-Inhibitoren immer noch ganz gern als zweite Option auf, weil wir wissen, dass dort Ansprechraten von ungefähr 80 Prozent vorhanden sind. Wenn der Patient zuerst unter Immuntherapie progredient ist, haben wir noch eine zweite Option in der Hinterhand, die dann zu 80 Prozent sicher eine Tumorreduktion für den Patienten mitbringt. Aber, wie gesagt, zuerst kommt die Immuntherapie mit der Hoffnung, das Overall Survival zu tangieren, und als zweite Option dann ein BRAF- und MEK-Inhibitor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das war schon einmal eine wichtige Information, weil das ja lange noch offen war, auch hinsichtlich der Geschwindigkeit des Therapieansprechens.

Meine Frage war jetzt eher folgende – vielleicht, Herr Mohr, können Sie auch noch einmal etwas dazu sagen –: Wie sehen Sie den Vergleich zwischen mutierten und Wildtyp-Patienten bezüglich des Ansprechens für die Immuntherapie in dieser Therapiesituation, also in der First-Line? Ich habe jetzt gehört, es wird gegeben. Aber sehen Sie da Unterschiede? Ich frage dies, weil der pU darauf abhebt, dass er keine Effektmodifikation sieht, und er sagt, man könne auch dann, wenn man hier nur BRAF-Wildtyp bewertet, die Gesamtpopulation heranziehen. Sehen Sie da etwas aus Ihrer klinischen Erfahrung?

**Herr Dr. Mohr (ADO):** Das ist eine wichtige Frage. Wir haben von allen Immuntherapien Daten dazu, sowohl von Nivolumab mono als auch von Pembrolizumab mono als auch von der Kombinationstherapie, ebenso von Ipilimumab mono. Wir sehen eigentlich bei keiner der Immuntherapien einen Unterschied zwischen BRAF-mutierten und BRAF-wild-type-Patienten. Das heißt, diese Therapien sprechen genauso gut bei BRAF-mutierten Patienten an wie bei BRAF-wild-type-Patienten. Insofern haben wir dann als First-Line die Wahl immer nach anderen Kriterien zu treffen, welche Therapie wir zuerst einsetzen. Es ist ein offener Disput in der medizinischen Gesellschaft, wer was zuerst einsetzt.

Wir machen es ähnlich wie in Tübingen. Das heißt, wir setzen momentan Immuntherapeutika eher first-line ein, und zwar bei Patienten, die nicht symptomatisch sind; das ist für uns der entscheidende Punkt. Dann kann man in die Wissenschaft einsteigen: Was ist der Hintergrund? Der Hintergrund ist, dass wir aktivierte T-Zellen innerhalb des Tumors brauchen. Diese aktivierten T-Zellen sind zum Teil am Anfang dort vorhanden; man nennt das einen heißen Tumor, „hot tumor“. Wenn wir mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor über eine ganze Weile therapiert haben und gewartet haben, bis der Patient auf dieser Therapieform resistent ist, dann wissen wir, dass diese T-Zellen aus dem Tumor verschwinden. Also müssen wir früher mit einer Immuntherapie starten, entweder direkt am Anfang oder nach einer kurzen Vorbehandlung mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor. Das ist im Moment in den meisten Key-Zentren der Therapiealgorithmus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Sickmann von BMS, bitte.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ich möchte dazu noch zwei Punkte ergänzen, zum einen, dass wir in unseren Studien keinen Beleg für einen Unterschied im Ansprechen oder in der Wirksamkeit unserer I-O-Substanzen in Abhängigkeit vom BRAF-Status sehen, und zum anderen, dass es nach allgemeiner Auffassung auch keinen mechanistischen Hintergrund gibt, um einen solchen Unterschied anzunehmen. Man muss sich klarmachen, dass I-O-Therapien, also Checkpoint-Modifizierer, und zielgerichtete Therapien, also TKIs, unterschiedliche Signalkaskaden – MAPK-Weg; hier ist es der PI3K Interaktive Pathway – in unterschiedlichen Zellen ansprechen. Das geschieht zum einen in Tumorzellen, und zum anderen sind es wie in unserem Fall bei den Checkpoint-Modifizierern die T-Lymphozyten. Es gibt also auch aus dieser Erwägung heraus keinen Grund, einen solchen Unterschied anzunehmen. Dies findet seinen Niederschlag auch in den Zulassungen der EMA – hier wird kein Unterschied gemacht – und ebenso in den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie. Auch hier werden die TKIs und die I-O-Therapien gleichberechtigt für die Behandlung von BRAF-positiven Patienten erwähnt.

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

**Frau Bickel:** Ich habe jetzt erneut eine Frage. Sie äußerten eben, in den Zentren, in denen Sie behandeln, gehen Sie so vor, dass Sie sagen, auch bei BRAF-Positiven würden Sie die Immuntherapie einsetzen. Aber Sie sagten, das werde kontrovers diskutiert. Da gibt es, so höre ich heraus, auch andere Strömungen. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen.

**Herr PD Dr. Eigentler (ADO):** Eines unserer Probleme besteht darin, dass es keine direkte Vergleichsstudie gibt. Wir helfen uns also mit indirekten Vergleichen, und wir diskutieren das natürlich auch im Rahmen der Leitlinie. Die meisten sind eigentlich schon so, dass man erst I-O-Therapie macht und dann erst BRAF-/MEK-Inhibitor, bis auf wenige Ausnahmen, bei denen die Tumormasse und die Dynamik des Tumors so hoch ist, dass man eben denkt, dass man mit den BRAF- und MEK-Inhibitoren, die ja unmittelbar wirken, tatsächlich palliativ mehr für den Patienten erreicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Dann haben wir noch einmal Herrn Marx. – Bitte.

**Herr Marx:** Ich habe eine Frage bezüglich der unerwünschten Wirkungen, über die jetzt schon viel gesprochen wurde. Das IQWiG hat kritisiert, dass Ereigniszeitanalysen im Dossier fehlten. Haben Sie sie im Rahmen der Stellungnahme noch nachgereicht?

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir hatten im Dossier Ereigniszeitanalysen. Das IQWiG kritisierte, dass wir sie für die spezifischen UEs nicht gezeigt haben. Da ist es so, dass beide Therapien das gleiche Nebenwirkungsspektrum haben und somit die Gesamtkategorie „UEs Grad 3/4“ im Prinzip genau diese spezifischen UEs auf beiden Seiten abbildet. Deswegen haben wir dazu nichts nachgereicht, weil wir viele andere Analysen noch nachgereicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Keine weiteren Fragen mehr. – Herr Neugebauer, möchten Sie zusammenfassen, was aus Ihrer Sicht in den letzten 55 Minuten relevant war?

**Herr Neugebauer (BMS):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit, uns kurz aus unserer Sicht zum Abschluss zu der Anhörung zu äußern. Zuerst vielen Dank für den offenen Dialog und für die Fragen. Ich hoffe, wir konnten im Rahmen der konstruktiven Diskussion im Hinblick auf das Thema des nicht geplanten Vergleichs und den daraus resultierend noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben die Fragen soweit beantworten.

Aber lassen Sie mich zum Schluss bitte noch einmal Folgendes verdeutlichen: Wir gehen davon aus, dass auf Basis der Daten die Kombinationstherapie derzeit die effektivste immunonkologische Therapie und mit Blick auf das Langzeitüberleben wohl überhaupt die derzeit effektivste Therapie zur Behandlung des metastasierten Melanoms ist. Deshalb bitte ich Sie zum Abschluss noch einmal, unter Abwägung aller Umstände, so der Änderung der Vergleichstherapie im ersten Bewertungsverfahren, der Kombinationstherapie im heutigen Verfahren mit der neuen Vergleichstherapie eine faire Chance im Sinne der Patienten zu geben.

Ich weiß, dass wir nicht alle Daten heute so liefern können und sie nicht so auswerten können; aber ich denke, in der Diskussion hat sich doch heute auch gezeigt, dass wir einen positiven Trend sehen und dass hoffentlich die Fragen, die am Anfang aufgeworfen worden sind, weitgehend beantwortet werden konnten, weniger von uns, vielleicht mehr aus der klinischen Praxis heraus. Dazu können wir weniger sagen. Wir haben die klinische Forschung an dieser Stelle; aber in der Praxis stellt sich heraus, wie es angewendet wird und gesehen wird. Von daher noch einmal vielen Dank für die sehr of-

fene und, wie immer gewohnt, in der Sache harte, aber sehr respektvolle Diskussion. – Danke schön. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich will es jetzt nur noch einmal sagen, Herr Neugebauer: Die zVT ist ja geändert worden, weil Ihr eigenes Produkt im Vergleich so saugut abgeschnitten hat. Ich habe schon Konstellationen erlebt, wo, wenn in solchen Fällen die zVT nicht geändert wurde, dann andere sagten, na ja, das ist dann irgendwie auch unfair. Das Leben nimmt manchmal Kurven und Windungen. Da muss man halt einfach sehen – das war ja das, was Herr Vervölgyi eben angesprochen hat –, dass Sie eben einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt haben, der zum einen aus deutlichen Verlängerungen im medianen Überleben und zum anderen aus der Dämpfung von unerwünschten Ereignissen resultiert. Wenn man gesagt hätte, das interessiert uns nicht, wir machen aber trotzdem eine andere zVT, dann hätte das sicherlich auch an der einen oder anderen Stelle Diskussionen hervorgerufen. – Ich sage dies, damit es für den geneigten, unbefangenen Leser dieses Wortprotokolls im Raume steht, dass es kein Akt der Willkür war, sondern ein Ergebnis eines hervorragenden Produktes, das auch mit hervorragender Bewertung als Monosubstanz herausgegangen ist. Das muss man einfach sagen.

**Herr Neugebauer (BMS):** Vielen Dank für die Richtigstellung; dem ist nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist für die Betriebshygiene; wir wollen doch vernünftig miteinander umgehen. – Danke schön, danke für die Diskussion in der letzten Stunde. Wir werden uns damit zu beschäftigen haben. Ich nehme mit, dass wir in zwei Jahren erneut einen Datenschnitt bekommen, der eben auch für die EMA noch vorgelegt werden muss. Das heißt, das ist jetzt nicht irgendetwas, was so im Raume steht, sondern es ist eine regulatorische Auflage, die Sie zu erfüllen haben. Wir werden jetzt auf der Basis der Anhörung die entsprechenden Entscheidungen zu treffen haben.

Danke schön für die Beantwortung der Fragen, danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag noch! Das Wetter ist trüb, aber machen Sie das Beste daraus. – Die Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 12.00 Uhr