

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Nivolumab und Ipilimumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. November 2018  
von 11:34 Uhr bis 13:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Dörfer  
Herr Weißflog

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Herr Dr. Rosé  
Herr Lorenz

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

Frau Dr. Bender  
Frau Hofmann

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

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Hauschild  
Herr Prof. Dr. Schadendorf

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen jetzt mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel, heute zur kombinierten Anhörung, zum einen Nivolumab in Kombi mit Ipilimumab, hier Bewertung nach Fristablauf, und dann Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, weil es hier eine Angleichung der Zulassung gegeben hat.

Wir haben zwei Dossierbewertungen, zum einen die Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab, also OPDIVO, vom 13. September 2018, zum anderen die Dossierbewertung zu Ipilimumab vom 27. September 2018. Zur ersten Dossierbewertung haben zum einen natürlich der pharmazeutische Unternehmer Bistol-Myers Squibb, zum anderen MSD SHARP & DOHME, dann Roche Pharma AG, weiter die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Zur zweiten Dossierbewertung haben BMS, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann Pierre Fabre GmbH, Roche Pharma AG, Medac GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss jetzt wieder für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Wir haben hier für BMS, also für den pharmazeutischen Unternehmer, Herrn Neugebauer und Frau Kupas – sie haben wir gesehen –, Herrn Nouvertné – jawohl, da ist er – und Herrn Dr. Sickmann – jawohl. Für die Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie ist Herr Professor Hauschild anwesend, dann Professor Garbe – er ist auch da –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sind es Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Wille – sie sind auch beide da –, dann Herr Professor Wörmann für die DGHO – auch er ist noch auf dem bekannten Platz –, weiter Herr Dörfer und Herr Weißflog für MSD – sie sind da –, Herr Lorenz und Herr Dr. Rosé für Pierre Fabre – ja –, Frau Dr. Bender und Frau Hofmann für Roche sowie Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall; alles klar.

Nunmehr der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir müssen Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Fachgesellschaft, wenn Sie das Wort ergreifen, damit wir das dann entsprechend im Protokoll aufschreiben können.

Nun gebe ich Herrn Neugebauer die Möglichkeit, einleitend am besten zu beiden Dossiers Stellung zu nehmen. – Bitte schön, Herr Neugebauer.

**Herr Neugebauer (BMS):** Danke. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Die Punkte, die wir heute besprechen, werden sich meines Erachtens größtenteils mit denjenigen decken, die wir auch bei uns auf der Agenda haben; wir werden gerne dazu Stellung nehmen. Uns ist die Diskussion in diesem Zusammenhang wie immer in den vorhergehenden Verfahren sehr wichtig.

Das Sicherheitsprofil der Kombination, Effekte auf die Lebensqualität und die adäquate Methodik zur Auswertung der Daten zum Gesamtüberleben sind unseres Erachtens die essenziellen Punkte in der Bewertung dieser wichtigen Therapie, die heute zumindest aus unserer Sicht bereits einen gewissen Therapiestandard darstellt. Ich möchte einige spezifische Punkte ansprechen, und wenn Sie einverstanden sind, Herr Vorsitzender, würde ich anschließend kurz an Frau Kupas übergeben, die dann die methodischen Aspekte in dem Eingangsstatement erläutert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben ja schon hinreichend Übung in dem Verfahren. Das kennen wir ja schon; machen wir es wie immer.

**Herr Neugebauer (BMS):** Okay. – Zunächst stelle ich Ihnen gerne aber noch einmal kurz die Personen vor, die bereits in den bisherigen Verfahren zur Kombinationstherapie dabei waren und heute gemeinsam mit mir Ihre Fragen beantworten werden. Das ist zu meiner Linken Frau Dr. Kupas – sie leitet bei mir die Biostatistische Abteilung –, weiter Herr Dr. Sickmann, der die medizinischen Fragen beantworten wird, und ganz links außen Herr Nouvertné, der Ihnen für die Dossierfragen zur Verfügung steht.

Wenn wir uns das heute anschauen, so weist das IQWiG auf die in unserer Kombination häufig auftretenden schweren unerwünschten Ereignisse hin. In der Tat treten unter der gemeinsamen Behandlung mit den beiden hochwirksamen Substanzen deutlich mehr unerwünschte Ereignisse auf als unter der jeweiligen Monotherapie; das wollen wir auch nicht bestreiten. Es steht nun für uns die Frage im Raum, ob das selbst vor dem Hintergrund der unbehandelt tödlich verlaufenden Erkrankung akzeptabel ist. Hierzu sind unseres Erachtens vier Punkte relevant.

Erstens. In den sieben Jahren seit Einführung der Immuntherapie wurden die Therapiealgorithmen zur Behandlung der unerwünschten Ereignisse durch die betreuenden Ärzte, zumindest soweit uns dies bekannt ist, kontinuierlich weiterentwickelt. So sind auch schwere Nebenwirkungen bei rechtzeitiger und konsequenter Beachtung der Therapiealgorithmen in der Regel nach unserer Meinung gut behandelbar oder therapierbar.

Zudem bedeutet die hohe Abbruchrate – das ist meines Erachtens ganz wichtig – aufgrund von Nebenwirkungen nicht zwangsläufig einen Nachteil für die Patienten. Sollte die Kombinationstherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden müssen, heißt das nicht, dass die Behandlung fehlgeschlagen ist. Es konnte gezeigt werden, dass auch diese Patienten eine vergleichbare Chance auf ein Langzeitansprechen haben. Das ist, wie wir meinen, ein ganz gravierender Unterschied zu herkömmlichen Chemotherapien.

Zweitens. Die meisten unerwünschten Ereignisse treten innerhalb der ersten Zeit der Behandlung auf. Danach nimmt die Frequenz immer weiter ab. Nach sechs Monaten entspricht die Rate der neuen Ereignisse derjenigen der Nivo-Monotherapie.

Drittens. In der Auswertung der Lebensqualität zeigt sich, dass es bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung keinen signifikanten Unterschied zwischen Kombinations- und Monotherapie gibt.

Viertens zeigt die Studie 067 eine Überlebensrate von bemerkenswerten 53 % nach vier Jahren. Das ist die höchste jemals publizierte Überlebensrate einer klinischen Studie in dieser schweren Erkrankung.

Was bedeutet das, meine Damen und Herren? Das bedeutet, dass von 100 mit der Kombinationstherapie behandelten Menschen fast sieben mehr als unter einer Nivo-Monotherapie die Chance auf Langzeitüberleben haben, wohlgemerkt 7 % mehr noch nach vier Jahren. – Lassen Sie mich bitte den letzten Punkt noch weiter ausführen: Noch vor einer Dekade war es völlig aussichtslos, an ein medianes Überleben von mehr als ein paar Monaten zu denken. Die relevanten Indikationen zeigen aus unserer Sicht aber in die richtige Richtung, meine Damen und Herren, sei es das signifikant höhere Ansprechen, das signifikant bessere PFS, auch wenn ich weiß, dass dieser Endpunkt bei Ihnen sehr umstritten ist oder immer wieder zu Diskussionen führt, oder auch der Rückgang der Tumorlast.

Es ist daher nicht überraschend, dass die Kombinationstherapie als ein Standard etabliert ist oder sich etabliert hat und ihren Platz in der nationalen, aber auch in der internationalen Melanom-Leitlinie

gefunden hat. Das gilt ganz besonders für die Behandlung bestimmter Subgruppen mit eher schlechten Prognosen wie etwa Patienten mit Melanom-Hirn-Metastasen oder einem Schleimhautmelanom. Hier hat sich die Kombination zwischenzeitlich ganz besonders bewährt und sich nach unserer Meinung und auch nach dem, was wir in den Gesprächen mit den einzelnen Ärzten gehört haben, in der klinischen Praxis unverzichtbar gemacht.

Das IQWiG bemängelt in seinem Bericht, dass dem herausfordernden Nebenwirkungsprofil kein Vorteil beim Gesamtüberleben gegenübersteht. Meine Damen und Herren, das kann man so sehen; da wollen wir auch gar nicht widersprechen. Aber wie bereits in der Nutzenbewertung vom letzten Jahr diskutiert, ist die Studie CheckMate 067 nicht für den Vergleich von Nivolumab und Ipilimumab gegen Nivolumab alleine geplant gewesen, da Nivolumab selbst die Prüfsubstanz war; das darf man in diesem Zusammenhang nicht vergessen. Vergleichssubstanz war ausschließlich Ipilimumab, der zum Zeitpunkt der Studienplanung aktuelle Therapiestandard, was übrigens – Herr Vorsitzender, ich weiß, was jetzt an dieser Stelle kommt; ich will es in diesem Zusammenhang nur noch einmal kurz betonen – uns auch vom G-BA als Vergleichstherapie zugewiesen worden ist, bevor es dann beim G-BA-Beschluss im ersten Verfahren nicht mehr als Vergleichstherapie akzeptiert worden war.

Die Fallzahlberechnung und Studienplanung ist ausschließlich an diesem zulassungsrelevanten Vergleich ausgerichtet. Der für dieses Verfahren geforderte Vergleich ist daher mit einer ausgesprochen geringen Power ausgestattet, da zum einen für diesen Vergleich zu wenige Patienten in den Studienarmen vorhanden sind; zum anderen leben die Patienten erfreulicherweise – ich glaube, darum geht es – länger als ursprünglich angenommen. Wenn wir heute über eine frühe Nutzenbewertung sprechen, dürfen wir das nicht vergessen: Die Substanz ist mittlerweile schon über zwei Jahre im Markt, und ich glaube, man kann in diesem Zusammenhang nicht mehr nur von einer frühen Nutzenbewertung sprechen. Man muss sich vielleicht die klinische Relevanz näher anschauen.

Das ist natürlich im Sinne der Patienten, führt allerdings dazu, dass durch die geringe Anzahl der Todesfälle länger beobachtet werden muss. Bereits jetzt sieht man, dass sich der Unterschied zwischen beiden Studienarmen verstetigt und nahe an der Signifikanzgrenze liegt. Dies, meine Damen und Herren, und die Besonderheit des Vergleiches zweier effektiver Therapieschemata machen eine angepasste Analysemethodik nach unserer Meinung erforderlich. Das ist auch ein Aspekt, der in der Fachliteratur gerade nicht nur auf nationaler, sondern auch auf internationaler Ebene ausführlich diskutiert wird.

Ich darf jetzt kurz an Frau Kupas übergeben, die Ihnen zu der Methodik, insbesondere zu der Analysemethodik und zu weiteren Details, im Rahmen des Eingangsstatements noch einmal kurz etwas sagt, wie vorher angekündigt.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Herzlichen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben in unserer Stellungnahme neue Analysen zum Gesamtüberleben vorgelegt, die die Überlegenheit der Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab demonstrieren. Wie von Herrn Neugebauer gerade angesprochen, waren zum Zeitpunkt der Studie beide Substanzen Prüfsubstanzen, auch Nivolumab mono. Der Vergleich zwischen diesen Therapien war daher nur deskriptiv geplant und die Fallzahl für den Vergleich gegen Ipilimumab berechnet. Diese Fallzahl führt zu einer Power von nur 35 % für den klassischen Logrank-Test. Man sieht einen deutlichen Trend im Gesamtüberleben. Die obere Konfidenzgrenze für das Hazard Ratio liegt bei 1,05 und trotz der geringen Power somit dicht an der Eins.

In den Kaplan-Meier-Kurven mit nun vier Jahren Beobachtungszeit zeigt sich, dass sich die Kurven erst spät separieren, nämlich nach einem Jahr, und dann deutlich auseinanderlaufen und auch noch

getrennt bleiben, und dies auch nach vier Jahren noch. Wenn man das klassische Cox-Modell, das standardmäßig zur Berechnung des Hazard Ratios angewendet wird, nun abschnittsweise berechnet, so sieht man, dass sich im ersten Jahr kein Unterschied ergibt und damit auch definitiv kein Nachteil der Kombinationstherapie beim Risiko des Versterbens. Für die gesamte Zeit nach diesem ersten Jahr, also für die folgenden drei Jahre weiterer Beobachtungszeit, zeigt sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die BRAF-Wildtyp-Population ein signifikanter Vorteil mit einem konsistenten Hazard Ratio von 0,65. In diese Analyse ging auch noch ein Großteil der Patienten ein, nämlich 70 % der Patienten, die nach einem Jahr noch am Leben waren. Ich betone noch einmal: Das ist wirklich die klassische Analyse, die jeder kennt, die wir abschnittsweise auf die Kurve angewendet haben.

Durch die späte Auftrennung der Kaplan-Meier-Kurven nach einem Jahr hat der klassische Logrank-Test, wie schon gesagt, wenig Power. Ein valider Test bei solchen spät separierenden Kurven ist ein gewichteter Logrank-Test, der die Ereignisse kontinuierlich gewichtet und den später auftretenden Ereignissen mehr Gewicht gibt. In Simulationsstudien konnte gezeigt werden, dass der Test deutlich mehr Power hat, wenn sich die Kurven spät auftrennen. Die Rate an falsch positiven Ergebnissen ist trotzdem nicht erhöht. Mit diesem Test sehen wir jetzt schon einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben über den gesamten Kurvenverlauf mit einem p-Wert von 0,03. In der Teilpopulation der BRAF-Wildtyp-Patienten, die nur zwei Drittel der Patienten enthält und deren Power damit noch geringer ist, liefert dieser Test einen p-Wert von 0,11. Durch das signifikante Ergebnis der Gesamtpopulation sind nun alle Kriterien der Anhebungsregel, die vom IQWiG kürzlich vorgestellt wurde, auch erfüllt. Bei Anhebung der Signifikanzschwelle auf 15 % ist auch dieses Ergebnis nun signifikant zugunsten der Kombinationstherapie.

Ich möchte für ein paar letzte zusammenfassende Worte wieder zurück an Herrn Neugebauer übergeben.

**Herr Neugebauer (BMS):** Vielen Dank, Frau Kupas. – Meine Damen und Herren, somit zeigt sich aus unserer Sicht in der Gesamtschau ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben sowohl für die Gesamt- als auch für die BRAF-Wildtyp-Population. Trotz des Mehr an unerwünschten Ereignissen während der ersten sechs Monate der Behandlung zeigt sich keine dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität unter der Kombinationstherapie. Deshalb ergibt sich aus unserer Sicht damit ein insgesamt nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, den wir für die Kombinationstherapie gegenüber Nivolumab adressiert haben.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich freue mich nun auf die Diskussion und bedanke mich, dass Sie uns gerade jetzt am Anfang etwas länger Zeit für das Eingangsstatement gegeben haben; aber es war uns sehr wichtig, das auch hier noch einmal so zu adressieren, bevor wir in die Diskussion einsteigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Neugebauer, Frau Kupas. – Herr Vervölgyi, bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Sie hatten in Ihrem Statement gesagt, dass hier die Überlebensraten nach fünf Jahren sehr hoch sind. Das ist richtig, das hat man bei Therapien, die man vor ein paar Jahren noch angewendet hat, wahrscheinlich nicht so gesehen. Nur muss man sich noch einmal die Frage stellen, um welche Fragestellung es hier geht. Hier geht es nicht um den Stellenwert der Immuntherapien – dass sie einen hohen Stellenwert haben, ist meines Erachtens mittlerweile klar –, sondern um den Vergleich von zwei Immuntherapien, bei denen der Unterschied, wenn man sich die Kurven ansieht, noch einmal ein ganz anderer ist. – Dies noch einmal vorweg.

Ich möchte gern auf die Argumente eingehen, die Sie zu den nachgereichten Analysen zum Gesamtüberleben gebracht haben. Erst einmal ist richtig, dass die Studie gar nicht darauf angelegt war und die Fallzahlplanung für einen anderen Vergleich durchgeführt worden ist; nur ist das nun einmal die Evidenz, die wir haben. Das ist in anderen Situationen, in anderen Verfahren auch nicht anders, dass wir gegebenenfalls nicht die für genau den Vergleich geplante Studie haben, sondern auf die Evidenz zurückgreifen müssen, die wir haben. Das war auch hier einfach nicht anders möglich.

Weiter hatten Sie gesagt, dass Sie allein schon bei der Auswertung des Gesamtüberlebens, ohne jetzt die neuen Analysen zu betrachten, einen deutlichen Trend zugunsten der Kombinationstherapie sehen. Sie verweisen da auf die obere Grenze des Konfidenzintervalls, die mit 1,15 sehr nahe am Nulleffekt ist, weswegen aus Ihrer Sicht ein deutlicher Trend zu sehen ist. Wenn man sich jetzt die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ansieht, hat man eigentlich genau die gleiche Situation, nur in die andere Richtung. Da sagen Sie aber, hier sehe man keinen Unterschied. Das ist meines Erachtens nicht ganz konsistent.

Um auf die neuen Analysen zu kommen, so ist als Erstes Folgendes anzumerken: Wenn man sich dieses zeitabhängige Cox-Modell anschaut und Sie sagen, wir machen jetzt einen Cut nach 12,5 Monaten – das hatten Sie ja in Ihrer Stellungnahme so gemacht –, so muss man sich halt fragen: Ist das, was man nach zwölf Monaten analysiert, noch ein randomisierter Vergleich? In beiden Gruppen gehen ja 30 % der Patienten aus der Analyse heraus. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Gruppen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr strukturgleich sind. Das, was man danach betrachtet, ist also eigentlich ein nicht randomisierter Vergleich.

Allenfalls kann man anhand einer solchen Analyse einen Blick darauf werfen, was für den Zeitraum davor, währenddessen es sich noch um einen randomisierten Vergleich handelt, herauskommt. Da sieht man tatsächlich gar keinen Unterschied. Das ist richtig, das kann man den Kurven sehr gut entnehmen. Das ist auch genau der Zeitraum, in dem die schweren Nebenwirkungen auftreten. Den Aspekt, inwieweit dieser Zeitraum irrelevant ist, müsste man natürlich hinterfragen.

Das Zweite bezieht sich auf den Logrank-Test, den Sie gemacht haben. Hier ist es ja so, dass Sie die Todesfälle, die nach einem Jahr oder nach 12,5 Monaten auftreten, höher gewichten. Das heißt, sie bekommen durch das Modell, das Sie da anwenden, ein höheres Gewicht. Das heißt aber im Umkehrschluss genauso, dass die Todesfälle davor ein geringeres Gewicht bekommen. Da muss man sich durchaus fragen, vor allem aus inhaltlicher Sicht: Sind diese Todesfälle einfach weniger wichtig? Wenn man sich die Todesfälle insgesamt anguckt, so sind es immerhin ungefähr drei Fünftel der Todesfälle, die im Zeitraum von zwölf Monaten auftreten. Die Frage ist also tatsächlich: Ist es aus inhaltlicher Sicht gerechtfertigt, diese bei der Analyse weniger stark ins Gewicht zu setzen? Wäre es nicht eigentlich der bessere Weg, eine größere Studie zu machen, um einfach mehr Power zu erhalten, um dann den Unterschied, den Sie hier beobachten, der aber nicht signifikant ist, tatsächlich auch signifikant zu bekommen?

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich werde ein bisschen auf die methodischen Aspekte eingehen; zur klinischen Relevanz würde ich dann gern an Herrn Sickmann übergeben.

Vielleicht fangen wir mit der Power der Studie an: Es ist richtig, es wäre schöner gewesen, wir hätten einen gepowerten Vergleich hier in dieser Studie gehabt. Ihn können wir aber nachträglich nicht mehr leisten. Das ist leider einfach so, und die Situation ist so. Der Test, den wir gemacht haben, ignoriert ja die Ergebnisse und die Events im ersten Jahr nicht; er gewichtet sie nur weniger, und er hat einfach bei diesem Kurvenverlauf eine größere Power, Unterschiede zu detektieren. Deswegen haben

wir auch dieses stückweise Cox-Modell angewandt, um zu zeigen: Wir haben am Anfang wirklich keinen Nachteil, wir verstecken durch die geringere Gewichtung auch keinen Nachteil, erhöhen aber die Power, um jenen Unterschied zu zeigen, den wir nach einem Jahr in den Kurven deutlich sehen. Das kann dieser Test leisten, und für diese Kurvenverläufe ist es auch ein valider Test. Es gibt sehr viele Simulationsstudien, die zeigen, dass der alpha-Fehler nicht erhöht ist und dass einfach die Power höher ist. Das war unsere Möglichkeit, diese fehlende Power in der Studie durch diesen Test auszugleichen. Die klinische Relevanz in dem ersten Jahr muss man mit Sicherheit diskutieren; sie muss man vielleicht auch mit den Medizinern diskutieren. Aber dieser Test ist valide, um Unterschiede aufzuzeigen, und das tut er hier mit einem signifikanten Unterschied.

Zur Frage, ob die Randomisierung in dem hinteren Teil erhalten ist: Wie ich gerade schon sagte, diene dieses zeitabhängige Cox-Modell eigentlich dazu, auch für diesen ersten Teil zu zeigen, dass da definitiv kein Nachteil ist. Unser Punktschätzer ist ganz dicht an der Eins, und danach trennen sich die Kurven wirklich sauber auf. Natürlich ist das kein randomisierter Vergleich mehr; da muss ich Ihnen zustimmen. Der gewichtete Logrank-Test erhält aber die Randomisierung. Das ist ein Vergleich über den gesamten Kurvenverlauf mit allen Patienten im randomisierten Vergleich, und da sind wir signifikant.

Was die Lebensqualität angeht, ist das Gesagte richtig: Auch da haben wir die Power nicht. Sie haben wir in unseren Studien aber leider nie. Wir haben die Fallzahlplanung immer für die primären Endpunkte. Wir sehen da aber bei sehr vielen Skalen ebenfalls Punktschätzer, die dicht an der Eins sind, und wir sehen dann auch da wirklich keinen Unterschied. Wir haben auch einige Skalen, bei denen es vielleicht so ist, dass der Punktschätzer etwas über der Eins liegt; das ist richtig. Da ist es aber schwierig, weil diese Powerberechnung in der Studie gar nicht gemacht wurde, und wir haben da nicht diese späte Trennung der Kurven. Das heißt, ein gewichteter Test für diese Lebensqualität wäre aufgrund der Kurvenverläufe hier nicht angezeigt, wie es beim OS angezeigt war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Professor Garbe und Herrn Dr. Wille. – Herr Professor Garbe, bitte.

**Herr Prof. Dr. Garbe (ADO):** Ein um 7 % höheres Überleben nach vier Jahren ist aus klinischer Sicht schon eine bedeutsame Größe. Vor zehn Jahren betrug das Überleben nach vier und fünf Jahren lediglich 5 %. Wir haben es hier mit einem Paradigmenwechsel zu tun. Früher haben wir Studien gemacht und wollten das Überleben verlängern. Jetzt können wir anfangen, von Heilungen zu sprechen. Der Sprung von 5 auf 53 % ist aus meiner Sicht gewaltig, und ich hätte mir das vor zehn Jahren noch nicht vorstellen können.

Aus unserer Sicht sieht das Gesamtpaket, wenn wir die Erhöhung der objektiven Remissionen durch die Kombination von 44 auf 58 % betrachten, die signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, mit einem Hazard Ratio von 0,79 so aus, dass es für uns attraktiv ist, diese Behandlung unseren Patienten anbieten zu können. In unserem Zentrum werden heute circa 50 % der Patienten in der Erstlinie mit metastasiertem Melanom mit der Immunkombinationstherapie behandelt. Ich will nur sagen: Angesichts dieser Gesamtergebnisse, auch wenn sich das Gesamtüberleben nicht signifikant zeigt, wenngleich doch der deutliche Unterschied zutage tritt, ist es auch angesichts der Toxizität, die wir heute relativ gut beherrschen, für die Patienten ein sehr attraktives Angebot, eine solche Immuntherapie zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Garbe. – Jetzt Herr Wille für die AkdÄ, dann Herr Dr. Heckemann und Herr Jantschak.



**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Vielen Dank. – Wir haben auch ziemlich lange diskutiert, wie wir das einschätzen sollen. Zumindest sind wir für das Überleben doch relativ klar zu der Auffassung gekommen, dass halt einfach der Nachweis einer Signifikanz bisher nicht gegeben ist. Wir sehen durchaus und wissen ja auch aus anderen Immuntherapien und von anderen Tumorentitäten, dass es sich tatsächlich erst im Verlauf so darstellen kann und sich häufig wirklich so darstellt. Aber derzeit ist dieser Überlebensvorteil in der Gruppe, wo immer diese 7 % angeführt werden, einfach nicht signifikant nachgewiesen. Daran ändern im Grunde genommen auch die neuen Analysen nichts, die wir ähnlich wie das IQWiG kritisch sehen. Das würde uns ebenfalls nicht ausreichen.

Hinsichtlich der Toxizität haben wir lange überlegt, ob wir das als ausreichend sehen sollen, um tatsächlich einen Anhalt oder Hinweis für einen höheren Schaden einzuschätzen. Wir haben das in der Gruppe tatsächlich kontrovers diskutiert, und es gab Stimmen dafür und dagegen.

Was uns dann aber doch sehr irritiert hat, war das Resultat, als wir irgendwann nach der therapiebedingten Sterblichkeit gesucht haben, also den therapiebedingten Todesfällen: Sie sind im Grunde genommen in dem Dossier und auch in der IQWiG-Bewertung des Dossiers nicht so richtig thematisiert. Bei unserer Betrachtung fanden wir, dass die therapiebedingte Sterblichkeit unter der Kombination tatsächlich ungefähr dreifach höher ist als unter Nivolumab alleine, und zwar sowohl in der Gesamtpopulation – da muss ich die Zahlen einmal ablesen – mit 5,4 gegenüber 1,6 als auch in der Wildtyp-Subpopulation, also derjenigen, die zur Diskussion steht, mit immerhin 5,7 zu 1,9. Obwohl wir aus dem Dossier keine Information darüber herauslesen konnten, wann diese Todesfälle durch Therapie aufgetreten sind, würden wir vermuten, dass sie natürlich in einer frühen Phase aufgetreten sind.

Ich komme jetzt noch einmal auf diese neuen Analysemethoden zurück, die gerade diese Todesfälle, die Sterblichkeit gerade in der frühen Phase, eher weniger gewichtet als die späten. Dies bestätigt uns im Grunde noch einmal, dass wir das keinesfalls als ausreichend sehen, dass ein Überlebensvorteil in unseren Augen mit ausreichender Datenlage bisher nachgewiesen worden ist.

Über Toxizität kann man sicherlich diskutieren. Wir haben außer den therapiebedingten Todesfällen auch die unerwünschten Ereignisse gesehen, viele sicherlich vorübergehend, selbstlimitierend. Aber insbesondere diese wahrscheinlich frühen therapiebedingten Todesfälle haben uns doch dahin gehend beeinflusst, zu sagen, dass zumindest ein Anhalt für einen höheren Schaden vorliegt, jedoch zumindest keine Nachweise für ein verbessertes Überleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Sickmann, dazu? – Bitte schön.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Zu den Todesfällen in dieser Studie: Es gab insgesamt vier Todesfälle; zwei entfallen auf die Kombination. Einer trat ein durch Kardiomyopathie; er trat mehr als 100 Tage nach der letzten Behandlung auf, als noch einmal zusätzlich Nivolumab außerhalb der Behandlung in der Studie gegeben wurde, und zwar durch einen Herzstillstand. Der zweite Todesfall unter der Kombination ist durch eine Lebernekrose verursacht. Auch diese Lebernekrose trat mehr als 100 Tage nach der letzten Behandlung auf.

Unter Nivolumab haben wir einen Todesfall, eine Neutropenie innerhalb der 100 Tage nach der letzten Behandlung, und unter Ipilimumab schließlich einen Todesfall durch eine Darmperforation auch innerhalb der 100 Tage nach der letzten Behandlung. Es ist also nicht so, dass die Todesfälle bevorzugt zu Beginn der Therapie mit der Kombination aufgetreten wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu ergänzend Frau Kupas, dann Herr Wille, danach Herr Garbe, und anschließend arbeiten wir die Frageliste ab.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Vielleicht Folgendes, um das zahlenmäßig noch ein bisschen einzuordnen: In dem ersten Jahr traten ungefähr 100 Todesfälle in der All-randomized-Population in beiden Armen auf, und davon waren zwei respektive einer therapiebedingt.

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

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Sie haben eben ganz andere Zahlen genannt, als wir in dem Dossier gefunden haben. Wir beziehen uns da auf das Modul E, auf die Seite 658 und auch auf Seite 662. Es geht uns um die Kategorisierung in CTCAE 5, was Todesfälle unter den Therapiearmen sind, die auf die Medikation zurückgeführt werden. Da steht ja so in der Dossierbewertung. Darum verstehe ich jetzt nicht, woher die anderen Zahlen kommen.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich muss jetzt leider ein bisschen mutmaßen, weil ich diese Zahlen jetzt nicht genau kenne. Aber im Dossier sind alle unerwünschten Ereignisse gezeigt, also nicht nur die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse. Damit kann es sein, dass da Todesfälle enthalten sind, die nicht therapiebedingt waren. Aber ich müsste es nachgucken. Ich habe die Tabelle, die Sie haben, jetzt nicht im Kopf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, da machen wir die Frageliste. – Herr Wille bitte noch einmal.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ganz kurz noch einmal dazu, ob man das in Zusammenhang bringt oder nicht: Es ist eine sehr schwierige Frage, ob es therapiebedingt oder nicht therapiebedingt ist. Aber Fakt ist, dass unter der Therapie noch viele Dinge hinzukommen, so der Fakt, dass dies auch nur begrenzt weiter verfolgt worden ist und die unerwünschten Ereignisse viel kürzer nachverfolgt worden sind als die Mortalität selber. Die Beobachtungszeit für die Ereignisse ist mindestens um ein Jahr kürzer. Aber es sind zumindest erst einmal Ereignisse, die unter der Therapie aufgetreten sind, in einer Zeit, die als Beobachtungszeit angegeben worden ist. Über den Aspekt der Kausalität kann man immer diskutieren. Aber Fakt ist: Sie sind einfach dokumentiert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch einmal Frau Kupas, dann Herr Hauschild, und anschließend arbeiten wir die Frageliste weiter ab.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich habe gerade noch einmal in die Unterlagen geschaut. Es gibt eine sogenannte Todeszusammenfassung, worin die Gründe für den Tod aufgeschlüsselt sind. Da ist „study drug toxicity“ für diese zwei und einen Patienten angegeben, die auch Herr Sickmann zitiert hat.

In der Tabelle, in der die SOCs und PTs enthalten sind, wurden Progress-Terme nicht herausgenommen. Es kann auch sein, dass dies Todesfälle aufgrund von Progress sind; das müsste ich noch einmal genau nachschauen. Aber da sind wirklich alle UEs drin und auch nicht die drug related. Ich würde mich an dieser Stelle auf dieses Desk Summary verlassen, weil da die Gründe, warum der Patient gestorben ist, wirklich sauber aufgeschlüsselt sind.

Ich würde das gern nachliefern, um auch diese anderen Todesfälle noch einmal aufzuschlüsseln, wenn Ihnen das wichtig ist.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich bin Dermatoonkologe aus Kiel und betreibe seit sechs Jahren zusätzlich zur Uniklinik-Position eine Praxis. Ich habe in diesen Jahren etwa 500 Patienten selbst betreut, mit Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und der Kombinationstherapie, also mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Ich habe dort zwei Todesfälle gesehen, in der Anfangsphase – eine Divertikulitis, also eine Darmperforation, was typisch ist, und einen Patienten mit einem Multiorganversagen –, die beide als therapieassoziiert eingestuft wurden, und seitdem keinen einzigen mehr. Wir müssen natürlich sagen, dass die Sicherheitsmaßnahmen umfassender geworden sind; wir wissen inzwischen, wen wir nicht behandeln.

Vielleicht ein allgemeines Statement: Wenn mich ein Patient fragt, als Zweitmeinungsverfahren oder direkt in der Klinik, erkundigt er sich nach seinen Chancen. Er fragt nicht nach dem medianen Überleben, sondern nach Langzeitüberleben. Das ist das, was heute zählt, weil wir mittlerweile den Vorteil haben, dass wir nicht mehr von neun Monaten medianen Überlebens sprechen. Das heißt, die Vierjahresdaten sind die besten, die wir momentan für alle Therapien haben, für Ipilimumab und Nivolumab.

In der Diskussion überhaupt nicht berücksichtigt wurde – es wundert mich auch, dass es nicht von anderen vorgebracht worden ist –, dass die mediane Therapiedauer nur 3,7 Monate betrug. Das heißt, nach vier Monaten ist die Hälfte der Patienten mit der Therapie am Ende, zumeist nebenwirkungsbedingt. Das heißt, es ist eine toxische Therapie; aber wenn die Therapie beendet wird – dazu gibt es schöne Analysen –, dann haben diejenigen Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, im Vergleich zu allen anderen, die die Therapie turnusgemäß durchgeführt haben, gleich gute, statistisch gesehen fast bessere Chancen auf ein Langzeitüberleben. Das heißt, 71 % der Patienten haben keine Nachfolgetherapie gebraucht, um ein Vierjahresüberleben zu zeigen.

Wenn mich jemand fragt, ja, wie lange muss ich denn therapiert werden, dann will er auch nicht zwei, drei oder vier Jahre therapiert werden. Davor haben viele Angst. Selbst wenn man weiß, dass es mit einem Überleben einhergeht, sagen viele Patienten, ja, aber ich möchte doch nicht für den Rest meines Lebens therapiert werden. 71 % sind zu Ende im Vergleich zu 50 % mit Nivolumab alleine, die Nachfolgetherapien bekommen.

Für meine Interpretation – glauben Sie mir, ich habe unzählige Vorträge im In- und Ausland dazu gehalten – ist es ganz einfach: Wenn Sie im Vergleich die Nivolumab-Daten aus der 067-Studie anschauen, ist für mich das Überraschende, wie gut Nivolumab alleine hierbei abgeschnitten hat. Hinzu kommt, dass eben 20 % der Patienten mehr im Vergleich zur Kombinationstherapie Nachfolgetherapien erhalten haben, unter anderem auch Ipilimumab. Das trägt natürlich zum Überleben bei, weil wir mittlerweile acht zugelassene Substanzen plus drei Kombinationen haben, die allesamt das Gesamtüberleben verbessern. Das heißt, die Zahl der nachfolgenden Therapien trägt zum Gesamtüberleben bei, sodass es äußerst schwierig sein wird – das wird den G-BA zukünftig beim Melanom und hoffentlich auch bei anderen Tumorentitäten sehr beschäftigen –, danach zu fragen, wie viel Gesamtüberleben wir überhaupt noch zeigen können, wenn wir acht Substanzen haben, die alle einsetzbar sind, auch eine nach der anderen, die das Gesamtüberleben verbessern. Mein Patient wird unter Umständen nicht fragen, welche der Substanzen das Ausschlaggebende war. Aber hier steht fest: 71 % mit Ipilimumab und Nivolumab haben keine nachfolgende Therapie erhalten. Das heißt, sie sind offensichtlich im Gesamtüberleben so gut, obwohl sie es nicht erhalten haben.

Ein ganz kurzes Statement vielleicht noch dazu; das war bei Herrn Neugebauer ganz kurz angeklungen: Wir haben uns in der Leitlinie festgelegt, dass die Standardtherapie bei Hirnmetastasen und bei Schleimhautmelanom Ipilimumab und Nivolumab ist und nichts, aber auch nichts besser ist als das. Das ist also ein ganz klares Statement, dass das die alleinige Standardtherapie ist. Für das fernmeta-

stasierte Melanom insgesamt haben wir eine harte Diskussion in der Kommission geführt, ob nicht Ipilimumab plus Nivolumab alleinig geführt werden muss, und wir haben uns dafür entschieden, es als gleichwertig mit den PD-1-Antikörpern und mit BRAF- und MEK-Inhibitoren anzusehen, weil wir die therapeutische Freiheit haben wollten, die richtigen Patienten zu selektionieren. Bei uns bekommen 50 % die Kombination, und die anderen 50 % wollen das Risiko einer erhöhten Toxizität nicht tragen oder sind das, was man heute „not fit for toxicity“ nennt, also von vornherein mit Begleiterkrankungen belastet, die diese Therapie nicht zulässt.

Von daher kann ich nur Folgendes sagen: Es stellt sich vielleicht in der Praxis etwas anders dar als auf dem Papier. Ich denke, dass die therapieassoziierten Nebenwirkungen relativ gut bekannt sind und ganz klare Guidelines entwickelt worden sind, wie diese zu behandeln sind. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hauschild. – Herr Ludwig dazu.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde gerne, bevor ich darauf kurz antworte, noch einmal auf die genannten Zahlen zurückkommen. Sie sind für uns durchaus wichtig. Sie haben es ja auch, und wir können Ihnen auch die Seite nennen: Es sind die Seiten 658 und 662. Wir können Ihnen auch sagen, wie viele Todesfälle infolge einer Progression eintraten; das waren nämlich fünf versus eins. Wie arbiträr die Einschätzung dieser Todesfälle zu diesem Zeitpunkt ist, braucht man Ihnen meines Erachtens nicht zu erläutern. Diese Beurteilung ist schwierig.

Zu Herrn Hauschild: Ich akzeptiere das vollkommen, und ich glaube, dass es selbstverständlich extrem wichtig ist, dass klinische Erfahrung in diese Entscheidungsprozesse einfließt. Trotzdem, Herr Hauschild, wünsche ich mir angesichts der von Ihnen ja fast dramatisch gezeichneten Entwicklung, dass wir bei 50 Checkpoint-Inhibitoren, die derzeit in klinischer Prüfung sind, die Evidenz nicht ganz außer Acht lassen. Klinische Praxis, klinische Erfahrung sind extrem wichtig; aber wir brauchen auch die Daten.

In dieser Studie – das hat Herr Wille meines Erachtens sehr ausführlich dargestellt – haben wir gesehen, dass der Überlebensvorteil derzeit nicht erkennbar ist. Ich akzeptiere das, was Sie sagen. Ich glaube auch, dass natürlich die Zweittherapie eine große Rolle für den Verlauf der Überlebenskurven spielt; das ist ohne Zweifel so. Trotzdem haben wir eine Studie, wo der Überlebensvorteil gegenüber der Monotherapie – –

Es geht ja hier nicht darum, die Immuntherapie insgesamt zu beurteilen; dass das ein riesiger Fortschritt ist, wird niemand hier im Raum bestreiten. Es geht darum, ob alle diese Patienten eine Kombinationstherapie benötigen, ganz ähnlich wie das, was wir in der vorherigen Anhörung diskutiert haben. Diese Daten liegen derzeit eindeutig nicht auf dem Tisch. Es gibt keine klare Evidenz. Sie sagen, bei Hirnmetastasen entscheiden die Dermatologen grundsätzlich, sofort Kombination Ipilimumab/Nivolumab. Auch da fehlen die Daten. Es ist natürlich sehr viel schwieriger, bei einer solchen Indikation überhaupt Daten zu generieren. Die vorliegenden Daten sind keine randomisierten Daten und zeigen, dass die Patienten mit Hirnmetastasen sehr stark selektiert waren und nicht das tägliche Leben widerspiegeln. Das heißt, dass sie gewisse Risikofaktoren gar nicht aufwiesen, die für das Ansprechen entscheidend sind.

Deswegen noch einmal: Unabhängig davon, dass jeder von uns froh ist, diese Therapien zu haben, teilweise auch in Kombinationen, brauchen wir evidenzbasierte Daten, und wenn wir jetzt in absehbarer Zeit weit mehr als zehn Checkpoint-Inhibitoren zur Verfügung haben, dann müssen die Kliniker auch fordern, dass wir evidenzbasierte Daten als Grundlage für unser Shared Decision Making haben, weil wir ansonsten unseren Patienten die Fragen, die sie uns stellen, nicht mehr beantworten

können. Dafür reicht nicht allein die klinische Praxis aus, sondern dazu sind auch gute wissenschaftliche klinische Studien erforderlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Replik, Herr Hauschild.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Nur ganz kurz: Ich habe keine Lanze für alle Immun-Checkpoint-Inhibitoren gebrochen; ich habe über das Melanom und über Ipilimumab und Nivolumab geredet, im Vergleich zu den Daten, die wir vorliegen haben.

Vielleicht zwei Punkte, die mir wichtig erscheinen: Es ist nicht richtig, dass es keine randomisierte Studie zu den Hirnmetastasen gibt. Die Daten der Leitlinie basieren auf einer randomisierten Studie. Das ist die sogenannte ABC-Studie, auch eine ganz gut publizierte, Herr Ludwig. Sie hat mit Nivolumab alleine verglichen und gezeigt, dass eine doppelt so hohe Remissionsrate und eine doppelt so lange Remissionsdauer bei Hirnmetastasen erreicht werden. 50 % der Patienten mit Hirnmetastasen gehen in Remission, und die Remissionsdauer ist genauso lang wie bei den extrakraniellen Metastasen. Es war der Beschluss der Leitlinienkommission, dann zu sagen: Das ist der Standard.

Aber es geht nicht darum, eine Lanze für etwas zu brechen. Vor allem – da haben Sie mich völlig falsch verstanden – geht es nicht darum, für alle Patienten etwas zu schaffen; das habe ich gerade versucht klarzumachen. Ich habe gesagt, bei uns bekommt die Hälfte die Therapie – Herr Garbe hat das Gleiche gesagt –, und wir selektieren die Patienten nach Fit-for-toxicity-Kriterien. Das heißt, es geht nicht darum, alle Patienten mit Ipilimumab und Nivolumab zu therapieren; vielmehr wird es immer nur eine Subgruppe sein. Diese Patienten haben dann aber eine weitere Therapielinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Heckemann, Herrn Jantschak, Frau Müller und Herrn Gehrman.

**Herr Dr. Heckemann:** Mir ist jetzt mit Herrn Garbe, dem ich die Frage eigentlich stellen wollte, ein bisschen der Partner abhanden gekommen. Aber letztlich hat Professor Hauschild genau das gleiche Thema angesprochen und die Frage eigentlich schon beantwortet; Sie hatten ja die gleichen 50 %. Es ging um die Kombinationstherapie. Ich wollte eigentlich noch einmal nachfragen, wonach eben wirklich entschieden wird, wer die Kombinationstherapie bekommt. Sie hatten es jetzt im Prinzip schon angesprochen, und damit ist die Frage insoweit bereits beantwortet.

Ich würde nur, wenn ich nun schon einmal dran bin, noch eine andere Frage stellen, weil von Ihnen, Professor Hauschild, zum zweiten Mal heute kam, dass diejenigen, bei denen die Therapie eher abgebrochen wird, davon gar keinen Nachteil haben. Sie sagten sogar, sie hätten fast einen Vorteil. Das würde aus meiner Sicht ein bisschen dafür sprechen, dass man überlegen müsste, ob man die Therapiedauer verkürzen kann. Oder ist dieser Gedanke falsch?

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das ist jetzt eine Frage, die sich nicht evidenzbasiert beantworten lässt, weil es keine einzige Studie mit kurzer versus langer Therapiedauer gibt. Möglicherweise haben die Patienten mit kurzer Therapiedauer schlichtweg mehr Nebenwirkungen – das ist auch der Fall –, und es kann sein, dass diese Nebenwirkungen unter Umständen prädiktiv für ein gutes Therapieansprechen sind. Auch dazu gibt es eine Fülle von Daten bei Autoimmunnebenwirkungen, weil der Mechanismus der antitumoralen Abwehr ein ähnlicher ist, nämlich mit Invasion von T-Zellen nicht nur in die bösartigen Tumoren, sondern auch in gesunde Organe. Von daher könnte das sehr gut angehen.

Aber was ist damit sagen wollte, ist Folgendes, und das meine ich so, wie ich es gesagt habe: Ich kann einem Patienten eine Therapie, die vier Monate dauert und nach Abbruch auch nicht fortgesetzt werden muss, viel leichter erklären als eine Therapie, die drei Jahre dauert, selbst wenn die dreijährige Therapie viel weniger Nebenwirkungen hat. Das mag erstaunlich klingen; aber nach einer gewissen Zeit haben viele eine gewisse Therapiemüdigkeit. Von daher sehe ich das in der Tat eher als einen Vor- als einen Nachteil an, obwohl – auch das will ich nicht verschweigen – Patienten dabei sind, die lebenslang Hormone einnehmen müssen, nämlich diejenigen 2 %, bei denen die Hypophyse nicht mehr funktioniert und die Hydrocortison und andere Hormone einnehmen müssen, und diejenigen, bei denen die Schilddrüsenhormone durch Tyroxineinnahme ergänzt werden müssen. Das wollen wir nicht verschweigen. Aber es sind wenige, und auch von denen, glaube ich, sagt jeder, wenn man sie fragt, ja, das spielt für mich nicht die Rolle, solange ich wirklich Langzeitüberleben habe.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich möchte auch noch einmal zu diesen 50 % der Patienten kommen, die Sie mit der Kombination behandeln. In der Fachinformation ist ja angegeben, dass nur Patienten mit niedriger PD-L1-Expression von dieser Therapie profitieren. Da frage ich noch einmal nach: Testen Sie regelhaft die Patienten auf ihren PD-L1-Status, bevor Sie da behandeln?

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ja. Das ist eine ganz wichtige Frage. Ich habe noch nie einen Patienten auf PD-L1 getestet. Es wird nie Aufnahme in die deutsche Leitlinie finden, weil es absolut nicht prädiktiv ist, bei uns die PD-L1-Testung ins Spiel zu bringen. Bei keinem der Melanompatienten wird es in der Routine getestet; es taucht auch nicht in der deutschen Leitlinie auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sickmann, Herr Ludwig.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Noch einmal zur Rolle von PD-L1 als Prädiktor: Es ist auch ein Ergebnis dieser Studie, dass sich die PD-L1-Expression nicht als Prädiktor erweist. Es hat lediglich einen gewissen prognostischen Wert, und entsprechend ist auch in der Fachinformation die Angabe zu der niedrigen PD-L1-Expression zu verstehen. Es ist ein sogenanntes „informative statement“. Es ist keineswegs so, dass die Anwendung der Kombination an diese PD-L1-Expression gebunden wäre. In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass es keinen optimalen Cut-Off für die PD-L1-Expression gibt, um eine bessere Prädiktion zu erreichen. Ich denke, das lässt sich gut mit gewissen Eigenheiten der PD-L1-Expression erklären; denn sie ist räumlich-zeitlich sehr heterogen und unterliegt zudem einer hohen Dynamik. All das trägt sicherlich dazu bei, dass dies für sich allein kein idealer Prädiktor oder prognostischer Faktor ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig und dann Herr Jantschak.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst stimme ich auch dem vollkommen zu. Das zeigt ja das Dilemma, in dem wir gerade bei den Checkpoint-Inhibitoren stehen: Wir haben keine richtig prädiktiven Marker. Wir haben eine Vielzahl von möglichen, aber bei den wenigsten Erkrankungen einen wirklich durch gute Studien validierten Marker, auf den wir bauen können. Beim Melanom ist es PD-L1 offensichtlich nicht.

Trotzdem, Herr Hauschild, würde ich jetzt gerne auch noch einmal eine Antwort von Ihnen hören: Wie identifizieren Sie im klinischen Alltag diese 50 %, und auf welchen Studien und welchen Parametern basiert die Identifizierung dieser 50 %?

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Die Studien basieren überhaupt nicht auf irgendwelchen Parametern, weil wir diese Parameter nicht haben. Erstens ist es so: Wenn wir in die Studienwelt hineinschauen, könnten wir allenfalls anführen, dass es für Patienten mit einer hohen LDH, das heißt einer hohen Laktat-Dehydrogenase, die ein Marker für Tumorlast im Allgemeinen ist, keine Substanz gibt, auf die sie so gut ansprechen wie auf Ipilimumab und Nivolumab, mit so guten Langzeitergebnissen. Diese Patienten haben nämlich eine Dreijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 7 %; da ist die ganze Erfolgsstory weg. Wenn sie eine hohe LDH haben, heißt das, dass dies Patienten sind, die wir gerade für diese Therapie in Betracht ziehen, aber nicht nur. Aber grundsätzlich gilt: Je niedriger die Tumorlast, desto besser sprechen die Patienten auf den PD-1-Antikörper allein, auf BRAF- und MEK-Inhibitoren und auch auf Ipilimumab und Nivolumab an, by the way auch auf Chemotherapie. So war das schon immer, und so wird es wahrscheinlich auch bleiben.

Aber wir haben einen weiteren Parameter, den ich erwähnt hatte. Das ist dieser Begriff „fit for toxicity“. Damit sind einige Patienten wirklich draußen, denen wir erklären, was passieren kann, die dann sagen, nein, das möchte ich nicht, und fragen, ob es etwas Mildereres gibt. – Ja, das gibt es, und dann geben wir ihnen PD-1-Antikörper alleine. Zudem gibt es eine Reihe von klaren Ausschlusskriterien, also Divertikulose in der Vorgeschichte, Autoimmunerkrankungen auch in der langfristigen Vorgeschichte schließen die Patienten von Ipilimumab und Nivolumab aus unserer Sicht komplett aus. Wir geben in erster Linie Ipilimumab und Nivolumab, und dann stellen wir das Ergebnis vor und sagen den Patienten, ob sie dafür in Betracht kommen. Das heißt, bei uns ist es die klare Firstline-Therapie.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ganz kurze Rückfrage: Die klinische Erfahrung ist wichtig; das habe ich betont, das akzeptiere ich. Trotzdem ist es natürlich interessant, wenn man schon Studien zu einem Vergleich Kombination versus Monotherapie hat, danach zu schauen, inwieweit bei den Interaktionstests irgendwelche Dinge aufgefallen sind. Man muss sagen, in dieser Studie, die ja vom IQWiG sehr gründlich angeschaut wurde, waren alle Interaktionstests negativ. Das heißt, ein Hämatologe kennt auch die LDH als einen wichtigen Parameter. Ich habe mich in meinem Leben gelegentlich auch daran orientiert. Aber ich wünsche mir trotzdem, dass wir Parameter haben, gerade bei einer so toxischen und auch teuren Therapie, die uns diese Informationen verlässlich am Anfang geben. Aber ich entnehme Ihren Worten, das ist die klinische Erfahrung. Aus den Studien können wir das derzeit nicht ableiten und wir haben natürlich auch bei PD-L1 keinen vernünftigen Parameter, der geeignet ist, diese Patienten zu identifizieren.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Vielleicht nur ganz kurz als Antwort: Sie haben vollkommen recht. Ich hatte ja zuvor schon zwei Gruppen genannt, Hirnmetastasen und Schleimhautmelanome, für die es auch in der Leitlinie festgelegt ist. Es ist auch viel Bauchgefühl; das sage ich Ihnen ganz ehrlich. Es ist nicht so, dass wir hier eins zu eins Kriterien ableiten könnten, bei denen wir sofort sagten, da würden alle zustimmen. Das wird vom Arzt abhängig sein, vom Zentrum, und selbst innerhalb eines Zentrums kann es noch variieren, ob jemand sich mit der Ipilimumab-plus-Nivolumab-Therapie sicher fühlt und sich imstande sieht, auch das Nebenwirkungsmanagement korrekt durchzuführen. Deswegen werden Zentren mit High Volume, wie man heute sagt, mit vielen Patienten, mit großer Erfahrung viel mehr dazu tendieren als derjenige, der das zwei- oder dreimal im Jahr macht; dem würde ich empfehlen, es sein zu lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wille und dann Herr Jantschak.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich habe auch noch eine kurze Nachfrage an Herrn Hauschild. Sie haben die randomisierte Studie bei Hirnmetastasen erwähnt. Können Sie darüber Näheres sagen, die Ergebnisse, wer es publiziert hat und wo? Mir ist sie nicht aufgefallen.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das ist die ABC-Studie aus Australien von Georgina Long, beim ASCO-Kongress im Juni 2017 vorgestellt, ich meine, im *Lancet Onkology* 2018 publiziert. Es hat sich eine Remissionsrate – ich habe die Zahlen jetzt auch nicht hundertprozentig parat – von 52 % für Ipilimumab und Nivolumab gezeigt, ich glaube, 32 % für Nivolumab allein. Das war eine randomisierte Studie, aber randomisiert Phase II; das ist ja keine Zulassungsindikation oder Ähnliches. Wirklich beeindruckend ist die dortige Dauer der Remission. Ich glaube sogar, dass die Daten in der Stellungnahme der ADO, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie, die Herr Professor Weichenthal vorbereitet hat, mit den Überlebenskurven aufgeführt sind, wo sich vor allem zeigt, dass sich eine stabile Überlebenskurve oberhalb der 50%-Marke für die Kombination findet, während beim Nivolumab eine deutlich kürzere Überlebenszeit und vor allem viel kürzere Remissionsraten bestehen.

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

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Nur als Ergänzung noch; denn in der 067er-Studie sind ja Patienten mit Hirnmetastasen unterrepräsentiert. Das sind 3 bis 4 % mit asymptomatischen Hirnmetastasen. Neben der ABC-Studie, die Herr Hauschild gerade schon referiert hat, ist im August noch eine andere, allerdings einarmige Studie publiziert worden, Tawbi et al. Sie ist meines Erachtens ganz interessant, hier im Zusammenhang gelesen zu werden, weil sie, obschon einarmig, doch von den Ergebnissen insgesamt die Daten von Long et al. in der ABC-Studie bestätigt. Complete response erreichen da 26 % der Patienten, partial response 30 %, und die intrakranielle Clinical Benefit Rate – das war hier das primäre Outcome gewesen – liegt bei 57 % unter der Kombination.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Jantschak. Sie waren fertig? – Sie sind noch dran. Bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Rückfrage, und zwar: Wenn ich den Lauf der Zulassung richtig verstehe, wurde doch die Kombination im Prinzip aufgrund eines PFS-Vorteils bei den Patienten mit niedriger PD-L1-Expression zugelassen, und die EMA hat vor dem Hintergrund der schweren Nebenwirkungen Daten zum OS nachgefordert, diesen finalen Datenschnitt, und hat dann auch diesen 36-Monats-Datenschnitt berücksichtigt. Sie hat dann diesen OS-Vorteil nicht nur in Abschnitt 5.1 diskutiert, sondern das ist ja sogar vorne in das Indikationsgebiet hineingekommen. Das heißt, vorne in Abschnitt 4.1 steht drin: Patienten mit niedriger PD-L1-Expression zeigen im Prinzip diesen Vorteil. Da frage ich jetzt noch einmal zurück: Hat das in der Praxis überhaupt keine Folge?

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

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Die Zulassung der Kombination war zu keinem Zeitpunkt an die PD-L1-Expression gebunden oder auf die Gruppe der Low-Expresser beschränkt gewesen. Hier geht es um den relativen Vorteil der Kombination zu Nivolumab. Es ist wirklich ein sogenanntes Informative Statement, kein begrenzendes Zulassungskriterium.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns schon öfter zu dem PD-L1 geäußert. Wir können Ihnen das leider nicht lassen. Der Marker wird nicht besser, der Marker ist weiter heterogen, der Mar-



ker ist abhängig davon, wo man guckt. Der Marker ist abhängig vom Medikament, das heißt hier Steroid-Therapie und er wird nicht besser, auch nicht, wenn die EMA das sagt.

Jetzt kann ich zu Herrn Hauschild vielleicht noch die Charité-Erfahrung bringen: Wir richten uns auch nicht danach. Ich glaube, unsere Raten sind etwa so, wie Herr Hauschild sagte, was die Raten der Kombi-Patienten angeht, wobei wir deutlich betonen würden: Unsere Selektion ist deutlich stärker auf Patientenwillen orientiert. Wir berichten sehr deutlich, wie die Nebenwirkungen sind, wir informieren sehr deutlich über Hypophyseninsuffizienz und über die Diarrhö. Es gibt inzwischen an der Charité nach den ersten drei miserablen Erfahrungen ein sehr differenziertes Management von Nebenwirkungen, gerade von Diarrhö, sodass das auch über Wochenenden funktioniert. Dann entscheiden Patienten für oder gegen die Kombination.

Ich sehe die Daten, die Herr Hauschild in Bezug auf die ABC-Studie gerade eben zitiert hat. Ich muss, glaube ich, wenn ich es nicht ganz falsch sehe, trotzdem sagen: Es waren 79 Patienten in drei Armen. Das heißt, es ist zwar im *Lancet Oncology* von Frau Long publiziert worden; aber die Studie wird auch dadurch keine besonders starke Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es ist heute spannend. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Noch einmal eine andere Frage zu den SUEs. In Ihrer Stellungnahme, Herr Wörmann, schreiben Sie, dass die klinische Problematik der massiven Diarrhöen unter Nivolumab/Ipilimumab auf Basis der Autoimmunphänomene in allen größeren Notfallambulanzen inzwischen sehr präsent ist. Da frage ich noch einmal, wie die Anwendung von Nivolumab/Ipilimumab dann tatsächlich in der Praxis vonstatten geht: Werden die Patienten dann im niedergelassenen, ambulanten Bereich behandelt, und bei 75 % SUEs wandert ein Großteil der Patienten aufgrund der Nebenwirkungen dann doch in die Klinik?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** So dürfen Sie nicht fragen. Sie wissen, dass die Frage falsch ist. Es sind nicht 75 % schwere Diarrhöen, die als Notfall ins Krankenhaus kommen. Das sind alle Nebenwirkungen. Das sind ja nicht 75 % schwere Diarrhöen.

Der entscheidende Punkt ist: Patienten müssen genau informiert werden. Mehr als zwei flüssige Stühle hintereinander muss sie zum Arzt bringen, und wenn das nicht geht, dann muss die Notfallambulanz in diesem Fall der Charité, egal an welchem Standort, imstande sein, diese Patienten zu versorgen. Da gibt es ein genau differenziertes Statement, was Flüssigkeit angeht. Es geht darum, ob die Therapie unterbrochen wird, und es gibt ein Management genau wie Loperamid auch oberhalb der Fachinformation - sind es nicht nur sechs Kapseln, sondern bis zu 14 Kapseln am Tag. Solche Dinge sind differenziert dargestellt, und das ist das, was wir darstellen wollten.

Ich bin aber auch der Meinung von Herrn Hauschild, dass so etwas in der Tat in High-Volume-Zentren gemacht werden sollte.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Jetzt, da das Ipilimumab und Nivolumab für andere Indikationen kommt, muss man sich noch einmal vor Augen halten, dass es ganz einfach ist: Alle Nebenwirkungen, die man vom Ipilimumab alleine kennengelernt hat, treten auch bei der Kombination auf. Es ist keine einzige zusätzliche Nebenwirkung. Das sind alles Ipilimumab-getriebene Nebenwirkungen. Das heißt, wer mit Ipilimumab umgehen kann, kann auch mit der Kombination umgehen. Nur die Wahr-

scheinlichkeit des Auftretens und der Schweregrad sind höher. Das heißt, das ist akzentuiert; so muss man sich das vorstellen.

Erstens. Bei uns ist es so, dass Patienten instruiert sind. Das müssen sie in Gegenwart ihrer Angehörigen erklärt bekommen: Mehr als zwei Stuhlgänge oberhalb der normalen Stuhlfrequenz, egal wie sie dann aussehen, bedeutet Aufsuchen von uns als Krankenhaus, als Ambulanz, und das bedeutet, sie kriegen Steroide. Sie kriegen kein Loperamid, wie vielleicht Durchfall bei Chemotherapien behandelt wird, sondern sie bekommen Kortison. Das Kortison ist gegen die Autoimmun-Colitis, weil 99 % aller Diarrhöen autoimmunbedingt sind. Das war die erste Lernsession; das haben auch andere Fachrichtungen erst noch lernen müssen, um das einmal so zu sagen, die damit noch keine Erfahrung hatten.

Zweitens. 5 % aller Patienten sind auf Steroide resistent; bei ihnen reicht das nicht aus. Diese 5 % bekommen TNF-Antikörper. Ich kenne keinen einzigen Patienten, bei dem es mit TNF-Antikörpern nicht innerhalb einer Woche zu einem vollständigen Sistieren gekommen ist. Warum nicht gleich der TNF-Antikörper? Aus Kostengründen, ganz einfach. Das ist eine Stufentherapie, wie wir sie sonst auch kennen.

Die einzige Gefahr ist, gar nicht zu behandeln: Der Patient meint – ich kenne solche Fälle –, er würde damit aus der Studie herausfliegen, damals die Zulassungsstudie Ipilimumab; er wusste, dass er aus der Studie herausfliegen würde. Solche Sachen waren wirklich lebensgefährlich; sie kommen heute nicht mehr vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann sind wir bei Frau Müller und dann Herrn Gehrmann. – Ach so, Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich darf als Erste, okay. – Ich würde gern einfach ein wenig zusammenfassen. Wir haben jetzt viel über Nebenwirkungen, klinische Evidenz und Studienevidenz geredet. Ich habe jetzt gerade noch einmal in diese Todesfälle hineingeschaut. Es waren wirklich acht Fälle, die „Progression eines malignen Neoplasmas“ als Todesfallursache in dieser Tabelle hatten. Es ist also wirklich ganz viel Progression darin gewesen. Ich reiche diese Tabelle mit allen SOCs und PTs aufgeschlüsselt gern noch einmal nach, damit Sie das nachsehen können. „Drug related“ sind es wirklich nur diese zwei gewesen.

Das Problem, das wir hier haben, ist Folgendes: Die Studie war einfach für diesen OS-Vergleich nicht gepowert, und der Test, den wir jetzt eingereicht haben, hat mehr Power für genau diesen Kurvenverlauf. Da sehen wir diese Signifikanz; wir werden es vielleicht mit dem klassischen Test nie sehen, weil diese Studie nicht die erforderliche Power hat. Deswegen haben wir einen Test gewählt, der genau für diese spezielle Situation einfach mehr Power aufweist, und können da auch den Vorteil wirklich zeigen. Dann muss man natürlich klinisch für den einzelnen Patienten abwägen. Aber ich glaube, nicht über alles und alle sehen wir wirklich diesen Vorteil auch in dieser Studie und nicht nur im klinischen Alltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller. – Sie auch noch, Herr Ludwig? – Komm, dann mach noch.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Nur kurz, mehr für das Protokoll: Die Studie, Herr Hauschild, auf die ich mich bezogen habe, wurde dann auch noch einmal von den Vertretern von BMS zitiert. Das ist eine nicht randomisierte Studie mit 94 Patienten mit nicht symptomatischer Erkrankung in einem guten Allgemeinzustand. Das heißt, aus dieser Studie können wir nicht die Schlussfolgerung ziehen, dass

die Kombination für alle Patienten mit symptomatischer Erkrankung, mit großen Hirnmetastasen etc., irgendeinen Benefit bringt.

Über den Evidenzgrad der Studie, die Sie zitiert und uns netterweise jetzt gezeigt haben, brauchen wir nicht zu diskutieren. Da sind etwa 20 Patienten in den Armen drin, und von daher kann sie uns diese Frage natürlich nicht beantworten. Unabhängig davon, dass ich auch glaube, dass es ein Kollektiv von Patienten mit Hirnmetastasen gibt, die eindeutig von einer Kombinationstherapie profitieren, können wir sie im Augenblick nicht eindeutig identifizieren, und es gibt auch keine Daten, die die Überlegenheit dieser kombinierten Therapie zeigen.

Das andere ist jetzt mehr eine Randbemerkung: Ich unterstütze hundertprozentig, was Herr Hauschild sagte. Sie sitzen ja hier im richtigen Forum, im G-BA. Das heißt, wir müssen umsetzen, dass derartig komplizierte, toxische Therapien, bei denen das Management der immunassoziierten Nebenwirkungen extreme Erfahrung voraussetzt, nicht quer durch Deutschland eingesetzt werden, sondern nur in den wenigen Zentren, die darin große Erfahrung haben. Alles andere wäre Blödsinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Die letzte Bemerkung kommentiere ich nicht, obgleich ich sie unterstützen könnte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Nur ganz kurz. Wenn es um Kosten geht, so würde mich einmal eine Rechnung interessieren, was denn die dreieinhalb Monate Durchschnittstherapie im Vergleich zu einer durchgehenden zweijährigen Therapie kosten. Das aber nur nebenbei, wenn es um die Kosten geht.

Ich kann Ihnen auch versichern, es sind nicht 20 Zentren, von denen wir hier reden, die die Therapie durchführen können. Vielmehr sind es bei den internistischen Onkologen sehr wohl durch die jetzt beim Nierenzellkarzinom und beim Lungenkarzinom auf dem Vormarsch befindlichen Therapien sehr viele Zentren, die Erfahrungen gesammelt haben. Es sind sicherlich weit, weit mehr als 100, wahrscheinlich eher 200 oder 300 Zentren, die imstande sein sollten, die Nebenwirkungen zu behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bei 200, 300 Zentren sind wir ja fast bei der Zahl der Krankenhäuser. – Okay. Das ist aber auch jetzt nicht Thema der Anhörung, sondern wir gehen jetzt zu Frau Müller; denn in der letzten Viertelstunde wurden nur wechselseitige Protokollerklärungen der Fachgesellschaften geäußert. Für die Entscheidungsfindung war das weniger von Relevanz. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Punkte, die ich gerne ansprechen möchte. Das eine ist noch einmal klärend bezüglich dieser „Treatment related Mortality“, weil die AkdÄ klar gesagt hat, dass sie zwischen kein Zusatznutzen oder Schaden geschwankt hat und dies eigentlich den Ausschlag gegeben hat. Nun haben Sie, Frau Kupas, eben andere Zahlen genannt und jetzt noch einmal nachgeliefert, dass Sie acht Progressereignisse darin gehabt hätten. Ich habe das so verstanden, dass die AkdÄ – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe - die Ereignisse CTCAE Grad 5, das heißt solche, die zum Tode führen, genommen hat, unabhängig von einer Kausalitätsbeurteilung, und daraus ihre Zahlen gewonnen hat, während Sie im Prinzip die Treatment related Mortality mit Kausalitätsbeurteilung im klassischen Sinne herangezogen haben. Sie haben eben aufgeführt, dass es sehr viel weniger wären, weil bei den CTCAE-Ereignissen eben auch Progression als unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden. Dazu ist meine erste Frage: Haben Sie diese Ereignisse überhaupt herausgerechnet?

Da es ja auch darum geht, wie die Ereignisse, die frühen Todesfälle, gewichtet werden, lautet meine zweite Frage für diesen speziellen Fall: Wie kann es sein, dass so viele Todesfälle wegen Progress als UE im Kombinationsarm zu diesem frühen Zeitpunkt dokumentiert sind, obwohl doch eigentlich ein Vorteil beim Progress beansprucht wird? Da sind bei mir ganz viele Fragezeichen. Das ist der erste Punkt.

Zweiter Punkt. Ich hätte gerne noch etwas erstens zu der Frage gehört, was für Sie der Standard ist. Sie haben eben als pU erläutert, dass Sie auf den Vergleich gegen Ipilimumab gepowert hätten, was praktisch der erste Standard in der Immuntherapie war. Ich denke aber, es gibt Einigkeit darüber, dass Ipilimumab mono nicht mehr der Standard ist. Wie leiten Sie Ihre Aussagen gegenüber Nivolumab oder auch Pembrolizumab ab? Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage betrifft die BRAF-mutierten Patienten. Sie haben das insgesamt bewertet. Dazu möchte ich doch gerne noch einmal etwas sagen. Sie haben für die Kombination Nivolumab und Ipilimumab jetzt reklamiert, man müsste die Toxizitäten in Kauf nehmen, um weniger Progressereignisse zu haben. Das ist ja die Regel: Wenn man eine Kombinationstherapie macht, hat man mehr Toxizität. Nun haben wir für die BRAF-mutierten Patienten das seltene Ereignis gehabt, dass eine Kombinationstherapie tatsächlich auch als Therapiestandard Bestand hat, die ausnahmsweise einmal einen Benefit bei der Wirksamkeit und gleichzeitig einen Benefit bei der Sicherheit gezeigt hat, nämlich die BRAF- und MEK-Inhibitoren. Können Sie ein wenig dazu Position beziehen, wo Sie sich mit Ihrer toxischeren Kombinationsimmuntherapie in diesem Bereich sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas oder Herr Sickmann; das ist mir egal. Sie teilen sich das. Das war ja auch relativ komplex.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Das war relativ viel. Ich fange einmal an, vielleicht ein bisschen Licht in diese UEs zu bringen. Die Zahlen, die Herr Ludwig zitiert hat, sind aus einer SOC-PT-Tabelle, wo wirklich einfach alle unerwünschten Ereignisse von uns aufgelistet wurden, wie sie auch im Studienbericht zu finden ist. Darin sind auch diese dokumentierten Progressionsereignisse. Hingegen sind in den Analysen, die wir für das AMNOG herangezogen haben, in denen wir die Zeit bis zum Auftreten der SUEs berechnet haben, diese Progressionsterme herausgenommen worden; sie gehen da nicht mehr mit ein.

Die Todesfälle, auf die wir uns bezogen haben, kommen aus einer sogenannten Desk Summary. Das ist eine separate Tabelle im Studienbericht, in der aufgeschlüsselt ist, aus welchem Grund der Patient gestorben ist. Darin sind dann „Study Disease“, „Study drug toxicity“ und „unknown“ enthalten. Darin sind diese zwei versus eins aufgrund von Study drug toxicity aufgelistet. Das kommt nicht aus der UE-Datenbank, sondern das kommt wirklich aus dem Todeslisting, wo der Arzt den Grund für den Tod eintragen muss. Da sind diese zwei Fälle versus ein Fall. Ich schlüssele gerne die einzelnen PTs für unsere Todesfälle noch einmal auf. Es sind 8 Progressereignisse von 314 Patienten. Es ist also auch nicht so, dass wir unheimlich viele Progressereignisse in den UEs hätten, die zum Tod geführt haben. Es sind einfach acht Patienten, die dokumentiert wurden, die wahrscheinlich eine Symptomatik hatten, ins Krankenhaus gekommen sind, weswegen sie als SUE aufgeschrieben werden mussten, und dann sind sie an ihrer Krankheit verstorben. Deswegen stehen sie in dieser Datenbank. Ich reiche das wirklich gerne nach, damit Sie noch einmal nachvollziehen können, welches jedes einzelne UE war.

**Frau Dr. Müller:** Aber das sind dann vermutlich mehr im Kombinationsarm? Das ist das große Fragezeichen, was sich da abzeichnet, weil Sie ja sagen, im ersten Jahr sind es weniger gewesen.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Genau. Wir haben darin auch zwei Fälle mit Lungenembolie. Das sind Todesfälle, die dort einfach aufgeschlüsselt sind; die reiche ich Ihnen gerne nach. Aber die meisten von ihnen sind eben nicht Drug Related und sind auch nicht aufgrund von Immunnebenwirkungen aufgetreten. Das kann ich Ihnen gerne noch einmal nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hauschild, gerade dazwischen.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Nur ganz kurz. Am 13. September 2018 ist im *JAMA Oncology* eine Metaanalyse von 121 klinischen Studien publiziert worden, in denen Patienten mit Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und der Kombination behandelt worden sind. Es sind exakte Daten dazu da, wie viele Patienten verstorben sind. Insgesamt sind 19.000 Fälle hier eingegangen. Es sind 613 fatale Ereignisse aufgetreten, und man sieht ganz genau, welche Ereignisse das sind. Das ist auch für uns als Community hochinteressant, um zu gucken, wer vielleicht Risikopatient wäre. Die Todesfallrate liegt für beide PD-1-Antikörper bei 0,36 und 0,38 % und für die Kombinationstherapie bei 1,23 %. Vielleicht relativiert sich das Ganze dann, was die Zahlen angeht. 2 von 313 waren es wohl in dieser Studie. Das ist in etwa in dem Range. Man hätte vielleicht noch einen mehr erwartet oder so. Das kommt aber mit den vorherigen Studien hin, weil alle diese Studien die Lernphase enthalten und danach sicherlich auch andere Regeln existiert haben. Auch die frühen klinischen Studien sind darin enthalten. Aus meiner Sicht ist das die landmark-Studie überhaupt. Ich habe so etwas vorher noch nie gesehen. Es gibt, glaube ich, keine andere Arbeit über Todesfälle, gelistet aus allen Studien, als Metaanalyse. Vielleicht gibt das ein gesundes Maß für das Risiko her. Es zeigt, dass das Risiko für Ipilimumab und Nivolumab erhöht ist, gar keine Frage, aber sicherlich auch noch aus einer Zeit heraus, als die Regeln des Therapiemanagements noch nicht so klar definiert waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt weiter Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Dann habe ich eine Rückfrage zurück an Frau Müller. Ich habe nämlich Ihre zweite Frage nicht verstanden, als Sie gesagt haben, dass Nivolumab jetzt der Standard sei, und wissen wollten, wie wir damit umgingen. Ich habe Ihre Frage dazu nicht verstanden.

**Frau Dr. Müller:** Sie reklamieren ja einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber dem jetzigen Standard, denke ich. Man entscheidet ja nicht zwischen Ipilimumab und der Kombination Nivolumab und Ipilimumab, sondern man entscheidet zwischen Pembrolizumab oder Nivolumab als Monotherapie und/oder aber der Kombination. Nun haben Sie angeführt, was ja richtig ist, dass diese dreiarmlige Studie auf den Vergleich gegen Ipilimumab gepowert gewesen wäre. Das ist ja auch richtig, sowohl von Nivolumab als auch von der Kombination jeweils gegen Ipilimumab. Ja? Gleichzeitig reklamieren Sie aber den Zusatznutzen gegenüber dem, was heute angewendet wird, und das ist eben nicht mehr Ipilimumab. Das ist die eine Frage. Es gäbe auch die Möglichkeit, zum Beispiel dazu noch einmal eine Studie aufzulegen, wenn das so wenig aussagekräftig wäre. – Ja, genau; das war die eine Frage. Die nächste bezieht sich dann auf BRAF-positive Tumoren und darauf, wo Sie da den Stellenwert sehen.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Natürlich reklamieren wir den Zusatznutzen gegen Nivolumab und sind mit dem klassischen Test hier mit den vier Jahren Beobachtungszeit schon relativ dicht an der Signifikanz. Wir haben jetzt einen Test angewendet, der einfach in dieser Situation mit den spät auftretenden Kurven etwas mehr Power hat, nämlich ungefähr 53 %. Da sehen wir dann auch die Signifikanz. Das ist ein Power-Problem in der Studie; aber wir sehen die Überlegenheit. Wir haben noch viele andere Indizien. Wir haben das signifikante PFS, wir haben die signifikante ORR für die Kombination.

Wir haben die Tumorlast analysiert: Die Kombination senkt die Tumorlast, während Nivolumab sie über alle Patienten stabil hält, weil darin mehr Progresse sind. Wir haben so viele Indizien, um zu sagen, es ist wirklich ein reines Power-Problem in dieser Studie, und haben deswegen diesen gewichteten Test angewendet, der einfach mehr Power hat und da auch ein signifikantes Ergebnis liefert. – Und ja, der Zusatznutzen wird gegenüber Nivolumab proklamiert, ja.

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

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Frau Müller, ich möchte gerne auf Ihre zweite Frage eingehen. Sie fragen, wie wir uns denn im Vergleich zu den TKI-Kombinationen positionieren oder sehen. Da erwähnen Sie, dass die Kombination Nivolumab/Ipilimumab eine hohe Rate von frühen Todesfällen hat. Das ist typisch für die O-Therapien, dass sie ein relativ langsames Ansprechen zeigen, eine hohe Latenz, und dass es eine hohe primäre Resistenz gegen diese Therapien gibt. Das ist bei den BRAF-Therapien, den BRAF-MEK-Kombinationen, genau umgekehrt. Hier haben wir das hohe, schnelle Ansprechen und eher nach hinten heraus höhere sekundäre Resistenz.

Natürlich haben wir keine direkten Vergleichsdaten zwischen einer Kombination Ipilimumab/Nivolumab und einer TKI-BRAF-MEK-Kombination. Aber um das vielleicht ein bisschen zu untermauern und wirklich nur ganz größenordnungsmäßig diesen letzteren Aspekt, dieses Langzeitüberleben unter der Kombination Ipilimumab/Nivolumab – darin liegt auch ihr besonderer Wert –, zu zeigen, will ich nur einmal drei Werte zum Dreijahres-OS nennen. Dort hatten wir für die Kombination Ipilimumab und Nivolumab 68 %. Für die Kombination Dabrafenib und Trametinib sind es 44 % und in der COLUMBUS-Studie, Encorafenib/Binimetinib, 47 %, auch OS drei Jahre. Ich denke, dass man da mit aller gebotenen Vorsicht gewisse Unterschiede sieht.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, es ist ein Power-Problem; aber es ist auch Zeitproblem. Wir reden jetzt, wie vorhin oder jetzt zuletzt bei anderen Kurven diskutiert, von einem fast kurativen Design mit sehr langer Beobachtungszeit, wobei die Überlebensrate wichtiger ist als das mediane Überleben. Ich glaube, die Beobachtungszeit ist zu kurz.

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

**Frau Dr. Müller:** Das Folgende sei nur noch einmal etwas nachgeschoben: Klar, Sie haben ja selber gesagt, wir haben keinen direkten Vergleich. Ich habe gefragt, wo Sie sich in dem Umfeld sehen, weil wir dort auch eine Kombinationstherapie haben, die nicht dieses Problem mit einer zusätzlichen Toxizität hat. In Bezug auf die Zahlen, die Sie eben genannt haben, haben Sie selber gesagt: Auch Nivolumab ist ziemlich gut gelaufen. Das ist sicherlich nichts, was man hier vergleichend bezüglich des Overall Survivals verwenden könnte. Aber ich habe das jetzt so interpretiert, dass Sie sich da gleichrangig sehen, mit einem gewissen Benefit. Sie proklamieren für die Immuntherapien einen Benefit auf die lange Strecke und für BRAF- und MEK-Inhibition möglicherweise frühen Benefit. So habe ich Sie verstanden.

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

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ohne mich weiter direkt auf die TKI-Kombination zu beziehen – da haben wir tatsächlich keine direkten Vergleichsdaten –, würden wir tatsächlich den besonderen Vorteil der

Kombination Ipilimumab/Nivolumab beim Langzeitansprechen sehen, und das scheint auch klassenbedingt der größere Vorteil der I-O-Therapien zu sein.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das ist eine interessante Fragestellung, die Sie aufwerfen, Frau Müller, weil es natürlich die Fragestellung ist, die uns als Praktiker auch wirklich beschäftigt, nämlich zum Beispiel: Was tun wir bei einer guten Remission, einer guten partiellen oder kompletten Remission, können wir absetzen? Wir können aus den Studien heraus zeigen: Bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren können wir absetzen. Die Wahrscheinlichkeit, eine komplette Remission beizubehalten, beträgt 97 %, bei der partiellen Remission 92 %, bei der Stabilisierung 76 % nach 18 Monaten Absetzen. Sie haben eineinhalb Jahre lang keine Therapie gehabt. Das sind die Zahlen, die jetzt vorhanden sind. Das ist schon einmal sehr gut; das muss man einfach sagen.

Bei den Checkpoint-Inhibitoren wissen wir das nicht; da müssen wir ganz ehrlich sein. Da ist eben die Frage, ob nach dem Absetzen auch der Benefit vorbei ist. Wir haben Langzeitdaten, aber die Langzeitdaten stammen aus den allerersten klinischen Studien. Für die jetzigen randomisierten Studien, die zur Zulassung geführt haben, haben wir die Fünfjahresüberlebensdaten noch nicht. Zudem ist die Frage: In welchem Maße sind sie auch durch nachfolgende Therapien getrieben? Da stellt sich dort wieder die gleiche Frage.

Wenn man vergleicht, betrachtet man das PFS und fragt, wie viele Patienten progressionsfrei sind, weil sie ja dann keine weiteren Therapien bekommen haben, und guckt sich dann die PFS-Daten an. Da muss man einfach sagen: Sie sehen sehr gut aus. Nach vier Jahren sind 37 % der Patienten mit Ipilimumab und Nivolumab komplett progressionsfrei, ohne weitere Therapien. Das sind die Daten, die vorhanden sind.

Ich rede jetzt nicht vom Gesamtüberleben; denn da stellt sich für mich immer die Frage: Was haben andere Therapien zusätzlich bewirkt? Ich will wissen, was die Therapie alleine macht, um den direkten Vergleich zu ermöglichen. Aber es gibt keine randomisierten Studien, und die randomisierten Studienergebnisse dazu werden zwar irgendwann kommen, aber nicht auswertbar sein, weil das Endziel der Studie Zweijahresüberleben ist, und dies im direkten Vergleich, wobei wir ein mittleres Überleben von vier Jahren haben. Da werden nach zwei Jahren alle gleich sein. Die einzige Studie, die es dazu gibt, heißt SWITCH und stammt aus den USA; sie wird uns nicht weiterbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Gehrman, Herr Mayer.

**Herr Gehrman:** Ich habe noch eine ergänzende Bemerkung zu den Zusatzauswertungen zum Gesamtüberleben; das betrifft also das zeitabhängige Cox-Modell und den gewichteten Logrank-Test. Ja, man könnte darüber diskutieren, ob es, wenn man das prospektiv gemacht hätte, dann gut gewesen wäre oder nicht. Aber für mich ist dabei auch noch ein wichtiger Punkt, dass Sie sich im Grunde genommen erst die Daten angeschaut und dann dieses Tests angewendet haben, weil sie besonders schön auf die Daten passen. Insbesondere beim zeitabhängigen Cox-Modell kann der Cut-Point halt so gewählt werden, dass der p-Wert möglichst klein ausfällt. Wenn Sie im Nachhinein das Modell so optimieren, so ist das ein Verfahren, das für die induktive Statistik nicht gültig ist. Da gibt es andere Beispiele, so bei linearen Modellen mit Kovariablen, wobei man den Cut-Point optimiert, sodass dann auch das Signifikanzniveau massiv verletzt wird. Deswegen sind diese p-Werte, die dabei herauskommen, meines Erachtens nicht gültig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas zur nachgelagerten Optimierung. Das war sehr vornehm ausgedrückt.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wobei wir nicht nachgelagert optimiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oh!

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Vielleicht erkläre ich es einmal kurz. Bei diesem Cut-Point von 12,5 Monaten haben wir wirklich einen Grid Search gemacht, also eine Suche mit einem Abstand von 0,1 Monaten durchgeführt, und dann das Modell gewählt, das die beste Anpassungsgüte hat, und haben daran den Cut-Point festgelegt. Wir haben auch geschaut, bei welchem Cut-Point denn die Behandlung die größte Interaktion mit der Zeit hat, das heißt zu welchem Zeitpunkt sich die Kurven wirklich trennen und wo der größte Unterschied besteht. Daraufhin haben wir diesen Cut-Point von 12,5 Monaten gewählt, um damit zu zeigen, dass wir vorher keinen Nachteil haben und wir danach eine deutliche Auftrennung der Kurven haben. Das verifiziert auch die Anwendung dieses gewichteten Tests. Durch die Gewichtung der späten Ereignisse verstecken wir vorne keinen Nachteil.

Um die richtigen Parameter zu wählen, muss man die Daten kennen. Es gibt unterschiedliche Parametrisierungen, und diese Tests haben unterschiedlich viel Power. Es ging uns hier nicht um die Power. Es ging uns darum, Folgendes zu zeigen: Wir haben für den klassischen Logrank-Test zu wenig Power, und dieser Test hat in der Situation die größte Power und liefert dann auch das signifikante Ergebnis.

Nimmt man eine andere Parametrisierung, die frühe Ereignisse stärker gewichtet, die wir auch ausgerechnet haben, um einfach zu sehen, wie sich der p-Wert entwickelt – dies ist auch im Dossier bzw. der Stellungnahme enthalten –, so hat sie natürlich für diesen Kurvenverlauf deutlich weniger Power und damit auch kein signifikantes Ergebnis. Es wurde auch eine Arbeit mit Ralf Bender als Co-Autor veröffentlicht, der ebenfalls gesagt hat: Um diese proportionalen Hazards wirklich zu identifizieren, muss man sich die Kurven anschauen, und dann kann man die Parametrisierung wählen, die die größte Power hat. Das war unsere Herangehensweise. Das diente dazu, folgende Aussage zu treffen: Wir haben zu wenig Power in der Studie, dieser Test hat mehr Power und liefert das signifikante Ergebnis, und wir sehen die Überlegenheit beim OS.

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

**Herr Gehrmann:** Ich sehe durchaus, dass Sie die Power vergrößern wollten. Es gibt auch dieses Verfahren mit dem AIC, was Sie ja angewandt haben, um dieses Modell wirklich besonders gut anzupassen. Aber in der Regel dienen alle diese Verfahren nur der Hypothesengenerierung, nicht dem Beweis, wenn Sie das nachträglich machen. Das heißt, Sie haben zwar die Power möglicherweise erhöht, aber Sie haben das Signifikanzniveau verletzt. Das ist so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das jetzt? Frau Kupas, Herr Neugebauer? Sie können sich auch alle äußern, dann noch Herr Wille, danach Herr Mayer, und dann sind wir mit der Optimierung durch.

**Herr Neugebauer (BMS):** Ich möchte, weil es so klingt, noch einmal hervorheben: Wir haben das nicht optimiert. – Ich möchte das nicht so im Raum stehen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das klingt doch schön. Optimiert klingt doch noch gut.



**Herr Neugebauer (BMS):** Ja. Ich habe schon andere Diskussionen gehabt. Darauf will ich jetzt in dem Gremium hier nicht eingehen.

Mir geht es nur darum, dass wir das noch einmal klar und deutlich herausstellen. Wie sollen wir die Power nachweisen? Vielleicht können Sie an dieser Stelle einmal erklären, wie wir es angesichts der mangelnden Power dann hätten besser machen können, wenn die Kurven vorher zusammenlaufen und, wie wir festgestellt haben, noch weniger Events eingetreten sind, erfreulicherweise, weil die Patienten länger leben. Ich glaube, an dieser Stelle ist viel Engagement von der Biostatistik eingeflossen; man hat auch auf internationalem Niveau Methoden herauszufinden versucht. Wir haben versucht, es möglichst so herzuleiten, dass wir die an dieser Stelle beste Methode heranziehen können, ohne dass der Eindruck entsteht, dass wir hier etwas optimieren. Wenn Sie den Eindruck haben, dann muss ich sagen: Ja, dann haben wir das vielleicht nicht optimiert. Aber vielleicht können Sie uns dann sagen, was wir anders machen können. – Vielen Dank.

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

**Herr Gehrman:** Die eine Möglichkeit wäre gewesen, dass Sie, wenn Sie schon vor der Therapie ungefähr wissen, wie die Kurvenverläufe sein können, bereits zuvor ein entsprechendes Modell aufgestellt hätten. Eine zweite Möglichkeit wäre zumindest, dass man, wenn Sie das optimieren oder wie auch immer anpassen, die p-Werte ebenfalls adjustieren müsste. Ich weiß nicht genau, ob es für diesen speziellen Fall schon Methoden gibt. Ansonsten müsste man diese Methoden entwickeln. Nur einfach die p-Werte nach der Anpassung so zu nehmen, das ist nicht adäquat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, dann Herr Wille, dann Herr Mayer.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ja, es ist richtig: Wenn wir uns im Zulassungsstatus im Hypothesentesten befinden und wir vorher dieses Wissen haben, dass die Kurven so verlaufen würden, dann würde man diesen Test auch vorher prospektiv so planen. Im Moment ist bei uns in der Diskussion, für die kommenden Studien diesen Test wirklich als vorgeplanten Test anzuwenden, weil wir jetzt durch die vorhandenen Studien auch wissen: Okay, die Kurven in der I-O sehen so aus, und dieser Test hat einfach mehr Power.

Allerdings sind wir in der Nutzenbewertung in einer Situation, da wir uns nachträglich ganz viele Daten anschauen und sie gegeneinander abwägen. So sind wir hier ebenfalls vorgegangen. Wir haben wirklich alle Parametrisierungen in die Stellungnahmen hineingegeben, damit man tatsächlich sehen kann, wie sich der p-Wert entwickelt, wenn früh gewichtet wird, wenn zum Median gewichtet wird, wofür wir auch ein signifikantes Ergebnis erhalten, und wenn man den klassischen Logrank-Test hat. Aufgrund des vielen Wissens, was wir in dieser Studie schon haben – wir haben vier Jahre Beobachtungszeit, wir kennen die Kaplan-Meier-Kurven jetzt über vier Jahre, wir haben signifikantes PFS und ORR –, sind wir der festen Überzeugung, das es wirklich ein reines Power-Problem ist, und das löst dieser Test hier auf. Das war unsere Herangehensweise.

Es gibt einen sogenannten Max-Kombo-Ansatz, bei dem man diese vier Parametrisierungen wählt, wenn man die Kurven noch nicht kennt. Dabei wählt man am Ende auch denjenigen aus, der die größte Statistik liefert, also den kleinsten p-Wert, und das wäre in diesem Fall ebenfalls diese Parametrisierung, die bei uns die primäre Analyse ist. Dies dient dazu, das Power-Problem aufzulösen, nicht aber dazu, eine Hypothese zu beweisen. Das ist mir auch klar. Das ist, glaube ich, allen hier im Raum klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich bin erneut bei diesen therapiebedingten Todesfällen; ich bleibe jetzt einmal bei dieser Beschreibung. Soweit wir das gelesen haben, ist es so, dass es ein Progress von einem Tumor und gar nicht unbedingt von dem Melanom war. Offenbar ist auch noch nicht ganz klar, was das bei Ihnen für Todesfälle waren, und Sie wollen das noch einmal nachsehen. In unseren Augen ist es offenbar dringend notwendig, das zu den therapiebedingten Todesfällen in dieser Metaanalyse zu tun. Es zeigt sich, wie schwierig es offenbar sein kann, in den Primärdaten überhaupt zu definieren, was therapiebedingt ist. Aber ich wäre hinsichtlich der Auswertung dieser Metaanalyse erst einmal sehr skeptisch.

Zum anderen denke ich, diese Analyse war irgendwie wohl doch ein bisschen optimiert, wenn diese Todesfälle, wie ich vorhin gehört habe, ungefähr nach 100 Tagen aufgetreten sind. Es sind dann halt einfach die Todesfälle, die auch früh aufgetreten sind, wie auch immer, ob das Melanomprogressionen oder andere Todesfälle waren. Es waren zumindest einfach mehr. Wenn sie in dieser optimierten Analyse weniger gewichtet werden, dann fühlt sich das für mich halt ein bisschen wie optimiert an. Das ist ein Punkt, den wir aus unserer Sicht als nicht ganz geklärt sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, Sie dürfen noch einmal. Jetzt sind wir schon bei ein bisschen optimiert. Wir sind von optimiert zu ein bisschen optimiert gekommen. Wir kommen jetzt langsam der Sache näher. Sagen Sie noch etwas dazu, und dann bekommt Herr Mayer noch das Wort.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir sind jetzt wieder in der Diskussion Todesfälle versus UE-Todesfälle. Wir hatten in diesem ersten Jahr pro Arm 100 Todesfälle. Die Anzahl der Todesfälle, die Sie gerade zitiert haben, waren 15 versus 5. Das ist ein ganz, ganz kleiner Anteil. Die anderen sind wirklich Disease-bedingte Todesfälle, die in diesen Kaplan-Meier-Kurven enthalten sind.

Wie gesagt, wir schlüsseln die einzelnen UEs gerne noch einmal auf. Enthalten ist die Progression eines malignen Neoplasmas, weil einfach Symptome aufgetreten sind. Das schlüsseln wir gerne noch einmal genau auf. Wir haben aber – das ist meines Erachtens die Tabelle, die relevant ist – diese Todes-Summary, wo wirklich der Arzt einträgt, aus welchem Grund dieser Patient gestorben ist, und da gibt es bei „Study Drug Toxicity“ zwei Fälle versus einen Fall. Das kommt aus dem Todes-Listing, wo für jeden Todesfall noch einmal ein Textfeld vorhanden ist, in das der Arzt hineinschreibt, was die Todesursache war. Dem würde ich an dieser Stelle am meisten Glauben schenken, weil in diesen UEs, gerade in den SUEs, viele solcher Ereignisse enthalten sind: Patienten sind ins Krankenhaus gekommen; das SUE muss dann aufgeschrieben werden. Die Patienten hatten eine Symptomatik und sind dann verstorben, und dann taucht dieses SUE hier auf. Aber, wie gesagt, das reichen wir ganz gerne noch einmal nach.

Zu der Optimierung des Tests: Die Ereignisse im ersten Jahr werden nicht vergessen; sie werden nur weniger gewichtet. Es gehen aber trotzdem alle Ereignisse in die Analyse ein. Dadurch, dass sie etwas weniger Gewicht bekommen, haben wir einfach insgesamt mehr Power. Wenn wir weiter proportionale Hazards annehmen, dann ist das so, als wenn wir länger beobachtet hätten, weil dann der hintere Abschnitt auch immer mehr Gewicht zum vorderen Abschnitt bekommt. Wir haben jetzt einfach nur diese vier Jahre, wir haben nicht mehr Patienten, wir haben die kleine Power, und dieser Test bringt einfach mehr Power, um diejenige Überlegenheit zu demonstrieren, die wir beim PFS und ORR jetzt schon sehen.

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

**Herr Dr. Mayer:** Abschließend noch einmal ganz kurz. Unabhängig von der gesamten Frage der Todesfälle will ich Folgendes nicht aus den Augen verlieren: Wir haben trotzdem dreimal mehr SUEs in der Studie, zweimal mehr UEs mit  $\geq 3$  und viermal mehr Abbrüche, unabhängig davon, ob mehr Leute sterben oder nicht. Aber darüber, dass es ein höherer Schaden ist, brauchen wir meines Erachtens nicht zu reden.

Was ich aber noch einmal kurz zu Herrn Hauschild sagen möchte, weil Sie es ja mit Zahlen so genau nehmen und mehrfach den Vergleich angestellt haben, die Kombi würde 3 Monate Therapiedauer haben und die Monotherapie würde dauerhaft zwei- und mehrmals gegeben werden, ist Folgendes: Im Rahmen der Studie war die mediane Behandlungsdauer der Monotherapie 7,8 Monate und die mittlere Therapiedauer 15 Monate versus 10 Monate mittlerer Therapiedauer der Kombi. Die Unterschiede sind nicht so eklatant, wie Sie es immer wieder dargestellt haben, 3 Monate versus 2 Jahre.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das habe ich auch nicht gesagt. Ich habe gesagt, dass die Studien für die PD-1-Antikörper bis zu zwei Jahren durchgeführt worden sind, und ich habe das Beispiel aufgeführt, dass nach zwei Jahren die Therapie abgebrochen wurde und wir deswegen Daten haben, was nach Abbruch der Therapie von zwei Jahren mit den Remissionen passiert. Dazu habe ich die Zahlen genannt, wie viele der kompletten bzw. partiellen Remissionen und Stabilisierungen danach anhalten und dass wir 18 Monate Nachbeobachtungszeit haben. Das sind die neuesten Daten dazu. In den Studien war für die PD-1-Antikörper eine maximale Dauer von zwei Jahren vorgesehen. Danach wurde die Therapie mit der Studienware nicht fortgeführt.

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

**Herr Dr. Mayer:** Sie haben es mehrfach gesagt, Sie haben es aber auch in einem Zusammenhang gesagt, als Sie äußerten, man müsste die Kosten für drei Monate Kombitherapie denjenigen für zwei Jahre Monotherapie gegenüberstellen.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Nein. Gut, ich habe von den zwei Jahren geredet, weil das die Therapiedauer war. Wenn mehr als 50 % der Patienten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von nur sieben oder acht Monaten haben, ist die Hälfte der Patienten aufgrund von Tumorprogress draußen. Das heißt, es werden nur diejenigen weiter therapiert, die progressionsfrei sind. Das sind dann aber diese zwei Jahre als Maximum, es sei denn, sie hätten Nebenwirkungen. Das ist das Übliche. Da sind natürlich alle anderen Patienten vorher raus.

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

**Herr Dr. Mayer:** Na ja, aber wenn Sie aufgrund von Nebenwirkungen die Kombitherapie abbrechen und dies so prominent herausstellen, aber auch Patienten in der Monotherapie ihre Therapie abgebrochen haben, –

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ja, selbstverständlich. Das ist richtig.

**Herr Dr. Mayer:** – dann werden trotzdem Äpfel mit Birnen verglichen. Es ging darum, dass hier regelmäßig mehrfach diese Zweijahres-Monotherapie versus nur drei Jahre [sic!] toxizitätsbedingt Kombitherapie gegeben wird. Das sind keine schönen Ergebnisse.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ja, ich stimme Ihnen zu. Ich habe das nur als Beispiel dafür gesagt, dass es sich hier nicht um eine dauerhafte Therapie handelt, sondern dass eine sehr kurze Therapiedauer im Median vorhanden ist. Korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für das korrekte Protokoll: Sie haben gerade drei Jahre gesagt. Sie haben drei Monate gemeint? – Dies nur, wenn wir jetzt schon anfangen, so richtig präzise zu sein. Okay.

Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Herr Neugebauer, dann fassen Sie einmal die letzten ein- einhalb Stunden mit all den Facetten, die wir hier diskutiert haben, zusammen. Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Neugebauer (BMS):** Nur keinen Druck aufbauen, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wie käme ich dazu?

**Herr Neugebauer (BMS):** Ich habe zum Abschluss gar nicht so viel dazu zu sagen. Ich denke, es war eine angeregte Diskussion. Ich möchte aber bitte noch einmal einen Appell an das Gremium richten, darüber nachzudenken, dass die Diskussion auch sehr stark von der klinischen Anwendung getrieben war. Die klinischen Experten haben meines Erachtens die wichtige Rolle der kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab in der täglichen Praxis der intensiven Behandlung der Menschen mit dieser schweren Erkrankung geschildert und auch diskutiert. Sie haben, wie ich denke, auch deutlich gemacht, welche gravierende Lücke in der Versorgung ohne die Verfügbarkeit dieser Kombinationstherapie bestünde.

Wir reden immer von der frühen Nutzenbewertung, und ich sage es noch einmal: Wir sind nicht mehr in der frühen Nutzenbewertung, die sich mit der Einführung befasst. Vielmehr haben wir schon klinische Erfahrung. Mein Appell ist einfach, dass Sie bitte bei Ihrer Diskussion für eine Entscheidung mit einfließen lassen, was von Herrn Professor Ludwig von der AkdÄ noch einmal dargestellt worden ist, dass man also auch die klinische und nicht nur die statistische Relevanz und die Studiendaten bei der Betrachtung heranzieht. Ich verstehe es, und ich meine, wir sind hier, um die Efficacy festzustellen; das ist in Ordnung. Aber letztendlich geht es um Patienten, und wir sehen am Ende dessen jetzt auch den klinischen Alltag nach der Einführung dieser Substanz. Ich wünsche mir, dass Sie das bei Ihrer Diskussion und auch Ihrer anschließenden Entscheidung berücksichtigen. So viel sei an dieser Stelle noch einmal gesagt. – Ich sage noch einmal vielen Dank für die sehr angeregte Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an alle, die jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Ich empfand es wirklich als sehr spannend. Wir werden das selbstverständlich in unserer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 13:06 Uhr