

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Nivolumab (nAWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Januar 2019  
von 13:00 Uhr bis 14:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Glockner  
Frau Dr. Kupas  
Herr Neugebauer  
Herr Nouvertné

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

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dörfer  
Herr Wiefarn

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

Frau Dr. Fuchs  
Herr Dr. Stemmer

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

Herr Lorenz  
Herr Voltzenlugel

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

Frau Hofmann  
Herr Schellenburg

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

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Schadendorf  
Herr Prof. Dr. Weichenthal

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: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses in neuen Räumlichkeiten, die noch ein bisschen gewöhnungsbedürftig sind. Wir können Sie kaum sehen; deshalb ist es ganz wichtig, dass Sie nachher Ihren Namen nennen. Herzlich willkommen und frohes neues Jahr Ihnen allen!

Wir sind hier zur Anhörung Nivolumab, jetzt für ein neues Anwendungsgebiet, zur adjuvanten Behandlung des Melanoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2018, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, zum anderen die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die AkdÄ, die DGHO, Roche Pharma, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Medac, Pierre Fabre GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Bristol müssten Herr Neugebauer, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Glockner und Herr Nouvertné da sein – jawohl. Für die ADO müsste Herr Professor Dr. Schadendorf da sein – jawohl. Herr Professor Dr. Weichenthal ist entschuldigt. Für die AkdÄ sind Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn da – ja. Dann ist für die DGHO Herr Professor Wörmann immer noch da, dann Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann für Medac, weiter für MSD Herr Dörfer und Herr Wiefarn – jawohl –, dann Frau Dr. Fuchs sowie Herr Dr. Stemmer für Novartis – ja. Herr Voltzenlugel und Herr Lorenz für Pierre Fabre sind entschuldigt. Ferner müssten für Roche Frau Hofmann und Herr Schellenburg da sein – jawohl – und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa. Damit sind alle Anwesenden begrüßt.

Geschäftsleitender Hinweis, weil wir so weit auseinander sitzen: Bitte benutzen Sie unbedingt das Mikrofon und ziehen Sie es auch relativ nah an sich heran, weil es hier noch ein bisschen hallt, und nennen Sie bitte jeweils Ihren Namen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zur Einleitung erteile, erwähne ich zwei Dinge, die ich nachher auch mit den Klinikern erörtern möchte. Die erste Frage – vielleicht kann Herr Neugebauer darauf auch schon ein Stück weit in seiner einleitenden Stellungnahme eingehen – betrifft den Stellenwert von Interferon alpha gegenüber beobachtendem Abwarten in der Therapie von Patienten im Stadium III im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die zweite Frage lautet: Inwieweit stellt im Zusammenhang mit der Beurteilung der Rezidive auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, das heißt die Ereigniszeitanalyse, neben der Rezidivrate ein Kriterium einer sinnvollen weiteren bzw. geeigneteren Auswertung dar? Darauf ist in einzelnen Stellungnahmen hingewiesen worden. Darüber sollten wir auf alle Fälle sprechen. – Wer beginnt? – Herr Neugebauer, bitte schön.

**Herr Neugebauer (BMS):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es hallt hier ein bisschen. – Ich gehe noch ein bisschen weiter weg. Da ist so ein Rückstau von dem Mikro. Ich hoffe, Sie können mich verstehen.

Auf die erste Frage werde ich kurz eingehen; aber wir werden natürlich in der Diskussion auf diese Fragestellung noch tiefer eingehen. Wir werden dann, so denke ich, hoffentlich Ihre Fragen zu den beiden Punkten, die Sie angesprochen haben, hier mit beantworten. Erst einmal vielen Dank für die Begrüßung und für die Möglichkeit, dass wir heute hier Stellung beziehen und mit Ihnen in den Austausch treten können.

Bevor ich kurz auf die aus meiner Sicht wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute gemeinsam mit mir Ihre Fragen beantworten und Ihnen weitere Informationen zur adjuvanten Melanomtherapie geben werden. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Kupas, die Sie aus verschiedenen anderen Anhörungen bereits kennen und die Ihre Fragen zu Biostatistik und Methodik beantworten wird. Daneben sitzt Frau Dr. Glockner, die die medizinischen Fragen beantworten wird, und hier an dieser Stelle ganz rechts außen sitzt Herr Nouvertné, der für das Dossier verantwortlich ist.

Erlauben Sie mir nun kurz einige Anmerkungen zur Anwendung von Nivolumab in dieser Indikation. Meine Damen und Herren, in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms konnten in den vergangenen Jahren unter anderem durch die Einführung von Ipilimumab und Nivolumab große Erfolge verzeichnet werden. Aber dennoch versterben leider immer noch einige oder viele Patienten an dieser Erkrankung. Daher besteht der dringende Bedarf an effizienten Therapien für Patienten, bei denen nach vollständiger Entfernung des Tumors ein hohes Rezidivrisiko besteht. Das korrespondiert gerade zu der Fragestellung von Ihnen, Herr Professor Hecken. Lange Jahre stand nur Interferon für die adjuvante Behandlung zur Verfügung. Deren Ergebnis war nicht immer überzeugend. Die Behandlung wurde zumeist schlecht vertragen. Von daher teilen wir die Festsetzung von beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA.

Mit Nivolumab steht jetzt in der Indikation eine Therapie zur Verfügung, die bereits die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, wie wir meinen, revolutioniert hat. Aufgrund der guten Studienergebnisse hat die Therapie bereits in kurzer Zeit Eingang in die klinische Routine gefunden, und die Patienten profitieren von der Chance auf Vermeidung eines Wiederauftretens der Erkrankung.

Aber nun zum Kern der Nutzenbewertung. Worum geht es uns heute hier? Zum einen möchte ich erwähnen: Wir begrüßen, dass das IQWiG mit uns übereinstimmt und den eingereichten indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode für die Nutzenbewertung für geeignet hält. Jedenfalls stimmen wir darin überein, dass wir beide hier relevanten Studien grundsätzlich für den indirekten Vergleich als geeignet erachten. Das IQWiG sieht allerdings – das muss man noch einmal unterstreichen; Sie hatten es vorhin kurz erwähnt – RFS als rezidivfreies Überleben nicht als patientenrelevanten Endpunkt an, sondern akzeptiert nur die darin enthaltenen Ereignisse wie lokale, regionale und Fernrezidive und Tod. Salopp gesagt, sei es egal, zu welchem Zeitpunkt die Rezidive auftreten; das kann man daraus schließen. Das sehen wir etwas anders. Wir haben den indirekten Vergleich ergänzend, aber auch für die Anzahl der Rezidive ohne den zeitlichen Aspekt durchgeführt, und die Ergebnisse sind denen für RFS sehr ähnlich, meine Damen und Herren.

Aus unserer Sicht bleibt jedoch RFS der geeignete Parameter, da darin die für die betroffenen Patientinnen und Patienten relevanten Aspekte zusammengeführt werden. Das sieht übrigens auch die EMA so. Auch Sie als G-BA haben bislang RFS, was uns sehr gefreut hat, als patientenrelevant akzeptiert, zuletzt in dem Fall Pertuzumab. Wenn wir uns das jetzt weiter anschauen, so empfiehlt das IQWiG, für die beiden Studien 029 und 238 Datenschnitte mit ähnlicher Beobachtungsdauer für den indirekten Vergleich zu berücksichtigen. Wir haben diese Analysen – das möchte ich unterstreichen – mit dem 23- bzw. 24-Monatsdatenschnitt der beiden Studien mit unserer Stellungnahme eingereicht. Die Ergebnisse bestätigen die bereits mit dem Dossier eingereichten Daten. Die Resultate des indirekten Vergleichs sind aus unserer Sicht somit als robust anzusehen. Aus Sicht des IQWiG eignen sich die Gesamtpopulationen der beiden Studien nicht für den indirekten Vergleich; vielmehr sieht es die überlappende Population mit Stadium-IIIb- und -IIIC-Erkrankungen als relevant an.

Festzustellen ist, dass die Überlappung der Studienpopulation über 80 Prozent beträgt. Dies muss man meines Erachtens noch einmal separat sehen. In den Analysen der Studiendaten hat sich gezeigt, dass das Stadium kein Effektmodifikator ist. Patienten im Stadium IIIA und im Stadium IV profitieren ebenfalls. Daher ist aus unserer Sicht die Gesamtpopulation für die Analyse relevant. Für die Patienten im Stadium IV, welches gegenüber der Erkrankung im Stadium III ein höheres Rezidivrisiko aufweist, steht Nivolumab als einzige zugelassene Therapieoption derzeit in der Adjuvanz zur Verfügung. Das möchten wir in diesem Zusammenhang bei dieser Anhörung noch erwähnen.

Ich fasse zusammen, meine Damen und Herren: Mit Nivolumab steht eine adjuvante Melanomtherapie zur Verfügung, die im direkten Vergleich gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz Ipilimumab eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens gezeigt hat. Im indirekten Vergleich mit beobachtendem Abwarten zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Die Sensitivitätsanalysen im unterschiedlichen Datenschnitt und den Endpunkten bestätigen die robusten herausragenden Ergebnisse, wie wir meinen.

Wie man es auch dreht und wendet, meine Damen und Herren: Die Analysen zeigen vergleichbare und reproduzierbare Resultate. Aus unserer Sicht besteht daher ein beträchtlicher Zusatznutzen. Wir freuen uns jetzt natürlich, mit Ihnen diejenigen Fragen zu diskutieren, die das Eingangsstatement aufgeworfen hat, aber auch das, was wir nachgereicht haben, und Ihnen hoffentlich darauf die richtigen oder aus Ihrer Sicht zufriedenstellende Antworten geben zu können. – Vielen Dank für die Zeit, die Sie uns für dieses Eröffnungsstatement eingeräumt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Neugebauer. – Dann schaue ich in die Runde. – Herr Vervölgyi bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte zu Beginn auf zwei Punkte eingehen. Das eine, was Sie angesprochen haben, Herr Neugebauer, war die Wahl der Population aus den Studien. Sie hatten in Ihrem Dossier und im indirekten Vergleich, den Sie vorgelegt haben, die Gesamtpopulation herangezogen. Wir hatten beschrieben, dass dies aus unserer Sicht nicht adäquat ist. Sie hatten jetzt in der Stellungnahme noch Subgruppenanalysen aus der Studie 29 nachgereicht, weil da die Patienten eingegangen sind, die nach Stadium IV endoreseziert waren, und sehen keine Effektmodifikation. Aus unserer Sicht ist es eigentlich immer noch nicht so, dass man sagen kann, man könne die kompletten Populationen heranziehen, weil die Patienten mit Stadium IV in der anderen Studie schlichtweg nicht untersucht worden sind. Dann helfen in diesem Sinne auch keine Subgruppenanalysen, weil man sie natürlich genauso auch für die andere Studie bräuchte, um zu sagen, da bestehe keine Effektmodifikation.

Aus unserer Sicht ist es immer noch so, dass die Teilpopulationen herangezogen werden müssen. Wir müssen einfach bedenken, wo wir hier sind. Wir sind nicht in der direkt vergleichenden Studie, sondern in einem indirekten Vergleich mit jeweils einer Studie auf beiden Seiten. Das ist erst einmal eine unsichere Datenlage. Zwei der drei grundlegenden Annahmen des indirekten Vergleichs – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – sind nicht überprüfbar, nämlich weder die Homogenität noch die Konsistenz, weil wir einfach jeweils nur eine Studie haben, keine direkt vergleichende Evidenz. Vor diesem Hintergrund geht es eben darum, möglichst ähnliche Populationen zu betrachten, um dieser Unsicherheit irgendwie gerecht zu werden und eine möglichst ähnliche Situation zu schaffen, um den indirekten Vergleich interpretierbar zu machen. – Das ist das Erste.

Das Zweite, was ich noch anmerken wollte, ist Folgendes: Sie hatten ja Daten zu dem Endpunkt Rezidive nachgereicht. Eine Kritik, eigentlich unsere Hauptkritik, war, dass keine Angaben zu den einzelnen Komponenten für den kombinierten Endpunkt Rezidive vorlagen. Sie haben jetzt Daten zur

Zeit bis zum Rezidiv nachgereicht und gesagt, das sei konsistent, das Ergebnis sei eigentlich das gleiche. Vielleicht lag da ein Missverständnis vor. Es ging nicht darum zu sagen, der Tod ist erst mal nicht relevant, sondern es ging darum, um den Endpunkt zu interpretieren, zu sehen, mit welchem Ereignis wie viele Patienten in die Auswertung eingehen. Dafür sind die drei Stufen Lokalrezidiv, Fernmetastase und Tod natürlich relevant, und dafür ist es auch wichtig zu wissen, wie viele es denn jeweils sind, um einfach einschätzen zu können, was da passiert, was vor allen Dingen in den beiden Studien passiert, was da unterschiedlich ist usw. Das war der Grund, warum wir das in der Dossierbewertung kritisiert hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Kupas bitte.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Vielleicht zuerst einmal zu den Populationen: Sie haben völlig Recht, wir haben in der 29er-Studie für den Placebo-Arm keine Stadium-IV-Patienten. Wir haben aber in der 238-Studie einen Vergleich gegen eine aktive Kontrolle und sehen da komplett konsistente Ergebnisse für die Stadium-IV-Patienten zu den Stadium-III-Patienten und haben deswegen auch die Übertragung gemacht, indem wir gesagt haben: Die Gesamtpopulation kann herangezogen werden, da sind keine Unterschiede. Alle Patienten sind auch komplett tumorfrei, wenn sie in die Studie gehen. Sie haben da also auch keine irgendwie gearteten Tumorsymptome mehr übrig, die vielleicht noch etwas verzerren können, und haben auch keine Interaktion. Das heißt, in der Studie ist es so, dass es wirklich nur ein prognostischer Wert ist, kein prädiktiver Faktor. Deshalb haben wir diese Übertragung auch gemacht und haben gesagt: Es sind 20 Prozent der Patienten; somit sind mehr als 80 Prozent sowieso abgedeckt. Wir haben keine prädiktiven Faktoren, wir haben nur prognostische Werte und ziehen deswegen die Gesamtpopulation heran. – So haben wir es in der Stellungnahme ja auch noch einmal dargestellt. Und wir haben die Interaktion dargestellt.

Ja, für Placebo haben wir nichts. Aber durch die Konsistenz der Effekte in der 238-Studie sehen wir es so, dass auch nicht zu erwarten ist, dass sich auf dieser Seite auch etwas verändert.

Zum Endpunkt Rezidive: Wir haben die Rezidive noch einmal wirklich separat ausgewertet haben, sowohl die Zeit bis zum Auftreten der Rezidive als auch die absoluten Anzahlen der Rezidive mit einem Odds Ratio und einem Risk Ratio. Wir sehen da total konsistente Ergebnisse, wie wenn man den Tod mit dazu nimmt. So, wie ich es aus dem IQWiG-Bericht herausgelesen habe, war der Knackpunkt, dass die Tode mit hineingerechnet waren, also dass Sie Rezidive und Tode separat sehen wollten. Deswegen haben wir die Rezidive noch einmal separat ausgewertet. Das haben wir ja für beides gemacht. Auch wenn man sich die reinen Anzahlen anguckt, sieht man diesen deutlichen Vorteil in der Effektivität. Ob ich jetzt ein Risk Ratio anschau oder das Hazard Ratio, so verändert dies das Bild nicht. Wir haben hier also einen deutlichen Vorteil von Nivolumab gegenüber Placebo.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Zu dem ersten Punkt, dass es sich um einen rein prognostischen Faktor handelt: Das kann man erst einmal auf Basis der einen Studie vermuten. In der anderen Studie liegen einfach keine Daten dafür vor, muss man sagen. Klar, einerseits ist es eine Placebo-kontrollierte Studie. Andererseits ist natürlich die adjuvante Behandlung Teil einer umfänglicheren Behandlung inklusive der Operation. Es ist also nicht so, dass die Patienten gar nicht behandelt wurden. Vielmehr sind sie nach ihrem Melanom operiert worden und haben dann entweder eine adjuvante Behandlung bekommen oder eben nicht. Also, von daher sind sie nicht gar nicht behandelt worden, anders als in einer rein Placebo-kontrollierten Studie.

Beim zweiten Punkt ging es ja nicht darum, dass die Todesfälle unbedingt herausgerechnet werden sollen, sondern darum, tatsächlich erst einmal zu lernen, worum es beim Endpunkt eigentlich geht, was da gemessen wird, welche Ereignisse da eigentlich mit eingehen. Dann lag da vielleicht tatsächlich irgendwie ein Missverständnis vor; aber darum ging es tatsächlich. Meine Frage wäre jetzt: Haben Sie diese Daten denn, dass Sie sagen können, wie viele Patienten mit welchem Ereignis in die Analyse eingingen?

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Sie meinen jetzt komplett aufgeschlüsselt, regionale Rezidive, also lokale und die Fernmetastasen und die Todesfälle unterschiedlich, oder?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das regionale und das lokale Rezidiv sind ja, soweit ich es weiß, nicht separat erhoben worden. Entsprechend meinen Erkenntnissen geht es gar nicht, sie separat auszuwerten; aber zumindest nach den drei Komponenten – lokal/regional, Fernrezidiv und Tod – müsste es eigentlich möglich sein.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir haben ja das DMFS separat, was dann nur die Fernmetastasen sind. Da sehen wir ganz konsistente Ergebnisse, haben das aber jetzt im Rahmen der Stellungnahme nicht noch separat aufgedröselt. Wir haben alle Rezidive zusammengefasst, weil ich es aus dem Bericht so verstanden habe, dass der Tod als unterschiedlich relevantes Ereignis der Knackpunkt wäre. Das können wir aber gern noch machen. Das DMFS spiegelt ja die reinen Fernmetastasen wider, und dann sieht man im Prinzip durch die Konsistenz der Ergebnisse meines Erachtens, wenn man alle Rezidive zusammenfasst, dass da kein Unterschied besteht. Aber die einzelnen Zahlen kann ich gern noch nachreichen; das war dann einfach ein Missverständnis.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich wollte da auch noch mal nachhaken, weil es ja beim Melanom durchaus gelegentlich die Situation gibt, dass wir auch Fernmetastasen an der Haut haben. Da stellt sich natürlich die Frage: Inwieweit waren sie operabel? Oder: Inwieweit waren die lokalen Rezidive operabel? Das ist ja noch mal ein kurativer Ansatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor Schadendorf.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Ich würde gern auf mehrere Punkte Bezug nehmen, auch auf den von Frau Grell angesprochenen Punkt. Zunächst zu der initialen Frage: Interferon ist ja im Stadium III zugelassen, spielt aber eigentlich in der Akzeptanz seit mehreren Jahren keine Rolle mehr. Vermutlich etwa ein Drittel der Patienten, die dafür bis zur Zulassung der neuen Medikamente infrage kamen, wird in der zweiten Hälfte des letzten Jahres noch mit Interferon behandelt worden sein, der Rest nicht mehr, einfach deshalb, weil uns auch Metaanalysen zum Interferon vorliegen, die den Nutzen – um das noch im Vergleich zu sehen – nach fünf bzw. zehn Jahren bezüglich des RFS und bezüglich des Gesamtüberlebens mit 3 Prozent Benefit quantifizieren; da gibt es also entsprechende Metaanalysen, die auch nachlesbar und publiziert sind. Der Benefit ist also relativ klein, die Number Needed to Treat ist hoch, um tatsächlich einen Benefit zu haben. Insofern haben wir mit den neuen Substanzen – Nivolumab ist die erste Substanz, wie wir hier hören – einen deutlichen Fortschritt. Aus den Studienergebnissen lässt sich erkennen, dass etwa ein Drittel – das ist die Frage, um die sich

hier im Vorfeld die Diskussion gedreht hat –, etwa 35 Prozent der Patienten locoregional initial metastasieren und grundsätzlich auch durch lokale Maßnahmen initial behandelbar sind, also entweder durch Operation oder/und Bestrahlungstherapie.

Wir wissen bislang nicht, weil es in der Analyse fehlte, wie lang das Intervall nach einer erneut lokalen Therapie ist, ob sie nun wegen Lymphknoten oder kutaner Metastasierung erforderlich ist, bis dann eine Fernmetastasierung auftritt. Etwa 60 bis 65 Prozent der Patienten haben gleich eine Fernmetastasierung und bedürfen einer Systemtherapie.

Meines Erachtens ist aber ein wesentlicher Fortschritt – das ist das, was auch in den Analysen angeschaut wird –, dass das Auftreten sowohl bis zum ersten Rezidiv in der Gesamtheit, aber auch das Auftreten einer ersten Fernmetastasierung deutlich nach hinten verschoben wird. Beim Interferon gewinnt man etwa zehn Monate; beim Ipilimumab hat man schon einen deutlichen Zugewinn. Das ist jetzt beim Nivolumab noch nicht zu beurteilen, insbesondere, was die Fernmetastasierung angeht. Beim Ipilimumab, bei dem wir deutlich längere Nachbeobachtungszeiten haben, sehen wir eine Verlängerung für die Zeit bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung von etwa 20 Monaten auf weit mehr als 40 Monate. Also, das ist schon ein deutlicher Fortschritt.

Ein weiterer Punkt, den ich bei dieser Diskussion bezüglich des Rezidivs machen will, ist die Lebensqualität. Egal, welche Art Rezidiv auftritt, ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung, bedeutet dies natürlich für den Patienten letztendlich, dass die Lebensqualität dramatisch nach unten geht. Dies sieht man auch in der entsprechenden Lebensqualitätsuntersuchung, die parallel zu diesen Studien durchgeführt wird, wenn man vor dem Rezidiv tatsächlich die Lebensqualität erhebt. Unabhängig von der Therapie ist dies das dramatischste Ereignis, das alle anderen potenziellen Nebenwirkungen quasi überschreibt und das dominierende ist. Insofern glaube ich, dass das rezidivfreie Überleben zweifelsohne für den Patienten ein sehr relevanter Endpunkt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell, war das okay?

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine Frage, die ich mir hier die ganze Zeit gestellt habe. Professor Schadendorf, wie unterscheide ich eigentlich das Rezidiv von einem Zweittumor?

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Es ging um Zweittumor, zweites primäres Melanom. Ich denke, das ist relativ einfach. Auch in den Studien sind ja jetzt neue Melanome dokumentiert, auch als Rezidive. Das ist sowohl klinisch in der Regel möglich als auch histologisch möglich. Da es herausgeschnitten und histologisch untersucht wird, ist die Frage nach der Differenzierung zwischen einem Primärtumor und einer kutanen Metastase – das ist ja die dahinterstehende Frage – relativ eindeutig zu beantworten. Ein primäres Melanom hat immer Beziehung zur Basalmembran, während die kutane Metastase in der Regel im Fettgewebe oder im Subkutangewebe vorhanden ist. Das ist praktisch immer histologisch sicher zu beurteilen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; das IQWiG wird das wahrscheinlich auch beantworten können. Wurden jetzt auch Daten für die unerwünschten Ereignisse für die relevante Teilpopulation Stadium IIIB/IIIC nachgereicht, oder liegen dort bisher auch nur Daten für die Gesamtpopulation vor? Das IQWiG hat ja auch eine informative Zensurung kritisiert. Können Sie darauf noch eingehen?

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



**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir hatten im Dossier auch schon für die unerwünschten Ereignisse Daten in Bezug auf die relevante Teilpopulation IIIB/IIIC. Die Grad-3- und -4-Ereignisse, die SUEs und die UEs, die zum Abbruch führten, haben wir auch immer für die relevante Teilpopulation im Dossier gehabt. Was wir noch nachgereicht haben, ist eine einzelne Aufschlüsselung der immunvermittelten UEs und der Analysen nach SOC und PT auch für die Teilpopulation. Das war noch nicht im Dossier enthalten. Aber unerwünschte Ereignisse waren schon immer drin.

Zu der informativen Zensierung: Wir haben uns das auch noch einmal genauer angeschaut. Wir haben uns dazu auch die Kaplan-Meier-Plots angeschaut, wir haben uns Behandlungsdauern angeschaut, und wir sind zu dem Punkt gekommen, dass es zwar eine Möglichkeit gibt, dass durch die unterschiedlichen Behandlungsdauern informative Zensierungen auftreten, sie aber unsere Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten nicht derart verzerren, als dass man sie nicht bewerten könnte, weil wir in den Kaplan-Meier-Plots gesehen haben, dass eigentlich der Großteil der Events einheitlich in den ersten drei Monaten auftritt und auch die Zensierungs-Patterns in diesen Kaplan-Meier-Plots sehr ähnlich sind. Deswegen sehen wir diese Analysen als bewertbar an, trotz der Möglichkeit der informativen Zensierung, und sehen da bei den SUEs und auch bei den Grad-3- und -4-UEs keinen Nachteil von Nivolumab gegenüber Placebo.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zu den informativen Zensierungen habe ich eine Anmerkung. Zunächst einmal ist es so, dass wir hier wiederum im indirekten Vergleich sind, um das noch einmal zu betonen. Zuerst muss man auf Studienebene gucken: Haben wir ein hohes Verzerrungspotenzial? In einer Situation mit einer Studie auf beiden Seiten, wenn man in einer dieser Studien ein hohes Verzerrungspotenzial hat, ist natürlich der ganze Indexvergleich unsicher.

Was die informativen Zensierungen angeht, bin ich nicht sicher, ob man das tatsächlich allein anhand der Kaplan-Meier-Kurven abschätzen kann: Man sieht zwar die Zensierungs-Patterns, das ist richtig, und man sieht, dass die meisten Zensierungen erst nach Monat 3 auftreten, was ja auch normal ist, wenn man 100 Tage nachbeobachtet. Aber was man eigentlich bräuchte, um das noch besser abschätzen zu können – ob man es abschließend abschätzen kann, ist noch mal eine andere Frage –, sind eigentlich die Gründe für die Zensierung und die Information, zu welchem Zeitpunkt dies geschieht, einfach um zu sehen, aus welchen Gründen die Patienten zensiert werden: Sind das potenziell informative Zensierungen, oder sind das Zensierungen, bei denen man von vornherein davon ausgehen kann, dass sie nicht informativ sind? Aber dafür wären die Gründe eben wichtig.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Natürlich weiß ich nicht für jeden einzelnen Patienten den Grund, warum er zensiert wurde; das kann ich aus den Plots tatsächlich nicht ablesen. Was wir aber gemacht haben ist Folgendes: Wir sehen ja im Ipilimumab-Arm, dass wir im Median ähnliche Behandlungszeiten haben, die um diese drei Monate liegen. Wir sehen, dass der Großteil der UEs auch in diesen ersten drei Monaten auftritt. Das heißt, wir erfassen mit unserer Analyse den Großteil der UEs, bevor eigentlich auch die vielen Zensierungen in den Plots passieren. Deswegen sehen wir das sehr wohl auch in diesem indirekten Vergleich als bewertbar an, ohne allerdings für jeden einzelnen Patienten zu wissen, warum diese Zensierung stattgefunden hat, und wir sagen: Ja, es ist die Möglichkeit da, aber sie verzerrt das nicht so sehr, als dass es nicht bewertbar wäre.

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

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage, die sich dem anschließt, was Frau Grell fragte, noch einmal an den Punkt: Haben Sie Daten, inwiefern die Patienten, wenn ein lokales oder regionales Rezidiv vorgefallen ist, dann noch einmal operativ behandelt worden sind?

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich habe mich eben auch schon einmal gemeldet, weil ich auch bei Frau Grell noch antworten wollte. – Wir haben von der 238-Studie die Information, ob es danach noch eine kurative Resektion gab, Ja oder Nein. Es sind in beiden Armen ungefähr 30 Patienten, also circa 7 Prozent der Patienten, die noch eine Resektion hatten, alle anderen nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Marx? – Dann richte ich noch einmal an die AkdÄ, an die DGHO und die ADO die Frage, die ich eingangs schon gestellt hatte. Zu Interferon alpha hat der Herr Professor Schadendorf hier schon Stellung genommen. Ist die Beurteilung der Rezidive, der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, das heißt der Ereigniszeit, die Analyse neben Rezidivrate eine sinnvolle oder keine sinnvolle Auswertungsbetrachtung?

Das Folgende geht an die AkdÄ: Sie hatten in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie die Toxizität von Nivolumab als deutlich geringer als die von Ipilimumab einschätzen und deshalb in der zu bewertenden Indikation als akzeptabel ansehen. Sie sagen, dass es zwar aufgrund des indirekten Vergleichs Unsicherheiten gibt, aber Sie sehen gleichwohl einen Zusatznutzen in der Bewertung. Die DGHO sagt, es sei auch problematisch mit dem indirekten Vergleich. Aber Sie quantifizieren jetzt auch nicht, wie Sie jetzt eben den Stellenwert dieser neuen, durch das erweiterte Anwendungsgebiet erweiterten Therapieoption sehen. Die ADO sieht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen, ausgehend von folgender Fragestellung: Wie gehen wir mit der Beurteilung der Rezidive, der Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs, der Ereigniszeitanalyse um, und wie schätzen Sie den Stellenwert dieser Therapieoption ein? Das ist jetzt eine Frage an die Fachgesellschaften. – Fangen wir mit der AkdÄ an.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich fange einmal an; Herr Spehn wird dann fortsetzen. Wir haben natürlich hinsichtlich der vorgelegten Daten auch Bauchschmerzen gehabt, was die methodischen Probleme angeht, und haben uns auch in dem Kreis der beteiligten Onkologen lange darüber unterhalten, inwieweit diese Daten ausreichen. Wir glauben aber letztendlich, dass die Daten doch so überzeugend sind, dass man sie so verwerten muss. Wir müssen ja letztlich auch mit den vorliegenden Daten arbeiten.

Wir sind dann letztlich nach einer längeren Diskussion zu dem Entschluss gekommen, dass wir gesagt haben: Es liegt eindeutig ein Zusatznutzen vor. Die Toxizität ist gegenüber Ipilimumab geringer; das ist wohl unbestritten. Die Frage des rezidivfreien Überlebens war ein Problem, und zu dieser Diskussion kann sich gerne Herr Spehn äußern, der sich daran intensiv beteiligt hat.

Das andere möchte ich nur noch einmal unterstützen. Ich glaube, Interferon spielt wirklich keine Rolle mehr; Herr Schadendorf hat deutlich mehr Erfahrung und hat das ja schon klar formuliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Spehn bitte.

**Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir haben es ja auch diskutiert und fanden, dass das rezidivfreie Überleben bei einer adjuvanten Therapie grundsätzlich der wichtigste Parameter vor Eingang der Daten zum Overall Survival ist. Das rezidivfreie Überleben geht in beiden Studien, in der 238er und in der 29er-Studie, deutlich auseinander, ohne dass die Kurven einen Trend erkennen lassen, irgendwann

wieder zusammenzugehen. Sie bleiben zusammen und bilden in der Ipilimumab-gegen-Placebo-Studie auch ein Plateau aus.

In der Bewertung sind wir davon ausgegangen, dass ein klarer Wirksamkeitsvorteil von Ipilimumab gegenüber Placebo besteht, und dies bei einer erheblich geringeren Toxizität. Im zweiten Ansatz, Nivolumab gegen Ipilimumab, gibt es einen Hinweis oder einen Trend, nein, schon einen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben. Es gibt noch keine Überlebensdaten, aber es besteht wieder der ganz ausgeprägte Unterschied in der Toxizität. Außerdem haben wir noch einmal nach den Abbruchraten geguckt. Sie betragen für Nivolumab 10 Prozent und für Ipilimumab 43 Prozent, also Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Das war dann zusammen der Grund, dass wir einen Zusatznutzen sehen.

Eine Frage war noch, vom IQWiG gestellt, ob es nicht so sei, dass die Folgetherapien bei Eintritt einer Metastasierung jetzt durch Immuntherapien eine deutlich günstigere Prognose haben als vorher. Dafür kennen wir aber keine Daten, und es wird sicherlich so sein, dass die Folgetherapien einen Teil der Patienten in eine dauerhaftere Remission und wahrscheinlich Heilung bringen können. Aber es gibt keinen Anhalt, dass es günstiger ist, zu warten, bis das Rezidiv eintritt, und auf die adjuvante Therapie zu verzichten. Der große Unterschied in der Rezidivrate und der große Unterschied auch im Gesamtüberleben in der Studie von Ipilimumab gegen Placebo spricht dafür, die adjuvante Therapie beizubehalten, wenn sie gut verträglich ist. Das ist bei Nivolumab eben so, dass es zumutbar ist.

Die Häufigkeit von Rezidiven oder die Prognose bei Patienten im Stadium III ist ja grundsätzlich schlecht. Nach drei Jahren haben schon über 50 Prozent rezidiert. Beim Stadium IIIC wird ein progressionsfreies Überleben von 11 Prozent angegeben; im Stadium IIIB waren es 30 Prozent. Auch angesichts der sehr ungünstigen Prognose im Stadium III halten wir die adjuvante Therapie für gerechtfertigt, nicht aber ein Abwarten bis zur Metastasierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi und dann Herr Wörmann dazu noch ergänzend, anschließend Herr Schadendorf.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenig neue Erkenntnis darüber, was Herr Schadendorf zu Anfang sagte: Der wichtige Punkt ist, dass wir bei dem anknüpfen können, was wir heute Vormittag bei der AML über kurative Therapien diskutiert haben. Es geht hier um ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben. Ereignisse hier: Mortalität ist gering; insofern passt hier rezidivfreies Überleben. Das hätte den großen Vorteil, dass man analog zum Mammakarzinom, zu der Diskussion über Pertuzumab, arbeiten könnte und nicht für jedes Präparat eine eigene Methodik entwickeln müsste.

Deswegen antworte ich auf Ihre Frage, ob die Zeit bis zum Rezidiv relevant ist: Ja; ich hielte es aber für schwierig, wenn wir das für jedes Präparat einzeln diskutieren würden. Deswegen erachte ich eine Konsistenz als hilfreich, und dann ist das ereignisfreie Überleben wohl das Relevanteste. Hier kann rezidivfreies Überleben passen, glaube ich, weil es so wenige Todesfälle gibt. Ganz wichtiger Punkt für uns: Die Rate von langfristig rezidivfrei überlebenden Patienten ist wichtig, weniger das mediane Überleben, weil wir hierbei wahrscheinlich in Regionen kommen, in denen das mediane Überleben fast nie mehr erreicht werden wird. Wir werden potenziell über 50 Prozent bleiben. Das heißt, der Median ist nicht hilfreich, sondern die Rate nach einer bestimmten Zeit, zum Beispiel nach drei oder vier Jahren, ist relevant.

Jetzt nehme ich einmal eine AkdÄ-Konstante auf. Ich glaube, dies hier ist ein typisches Präparat, bei dem man nach drei, vier Jahren nachschauen muss, wie da die Langzeitüberlebensrate nach einem fixen Zeitpunkt ist, um zu sagen, wie wirklich quantifizierbar der Zusatznutzen ist. Dass es ihn gibt, finden wir uneingeschränkt richtig. Aber die Beobachtungszeit ist sehr kurz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, Sie hatten noch eine Anmerkung, und dann Herr Schadendorf.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte kurz auf das eingehen, was Herr Spehn eben gesagt hat, und zwar auf die Unsicherheit hinsichtlich der Folgetherapien. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass Sie unseren Bericht wiederum so verstanden haben, dass wir sagten, wir brauchten die adjuvante Therapie nicht, sondern man solle warten. Ich weiß nicht, ob ich das richtig verstanden habe. Ich wollte nur noch kurz den Punkt ansprechen, den wir in unserem Bericht gemacht haben: Es ging nämlich nur darum, dass die zur Verfügung stehenden Folgetherapien in den beiden Studien aufgrund der neuen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen seit der Zeit der 29er- bzw. 238er-Studie deutlich unterschiedlich waren, und darum, dass dies gegebenenfalls in der Interpretation des Gesamtüberlebens Schwierigkeiten machen könnte. Es ging gar nicht darum, zu sagen, man bräuchte die adjuvante Therapie nicht.

Ich wollte noch einen Punkt zu der Zeit bis zum Rezidiv oder zur Rate der Rezidive thematisieren. In dem Fall ist es tatsächlich hier im indirekten Vergleich so, dass es im Effekt kaum einen Unterschied macht. Trotzdem ist es halt so – das fand ich ganz spannend; das sprach Herr Neugebauer in seinem Eingangsstatement an –, dass das Hauptziel das Vermeiden des Wiederauftretens der Erkrankung ist. Genau das ist es eigentlich, wenn man zählt, wie viele Patienten denn ein Rezidiv bekommen haben, weil bei denen der kurative Ansatz versagt hat.

Vielleicht kommt hier noch ein Punkt zusätzlich hinzu, nämlich ein methodischer Aspekt. Wie gesagt, wir sind wiederum im indirekten Vergleich. In den Studien war die Frequenz der Untersuchungen bei den Patienten unterschiedlich. Eine Betrachtung der Rate der Rezidive hat darauf überhaupt keinen Einfluss, die Zeit bis zum Rezidiv allerdings sehr wohl. Von daher kann man es sich auch vor dem Hintergrund überlegen, ob es in der Situation nicht mehr Sinn macht, die Rate zu betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Schadendorf, dann Frau Dr. Grell.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Ich möchte ganz kurz noch zwei Punkte betonen, die hier in der Diskussion schon aufgeflammt sind. Ein Punkt ist die ja sehr reife Studie von Ipilimumab im Vergleich zum Placebo. Da sehen wir, dass wir einen Benefit der Ipilimumab-Therapie beim rezidivfreien Überleben haben, beim Distant Metastasis-Free Survival, also dem ersten Auftreten von Fernmetastasierung und Gesamtüberleben, was nach zehn Jahren in allen Bereichen bei 10 Prozent konstant ist, eine Qualität, die wir so bisher nicht gesehen haben.

Jetzt sehen wir mit Nivolumab, dass die Kurve, auch wenn die Nachbeobachtung noch relativ kurz ist, deutlich darüber liegt und die Verträglichkeit deutlich besser ist. Ich denke, das hat die Kliniker sicherlich sehr stark überzeugt. Aber wir sehen auch, dass die Effektivität dieser Therapien jetzt so gut ist, sodass bereits jetzt absehbar ist, dass wir tatsächlich mediane RFS- oder OS-Daten wahrscheinlich niemals bekommen werden, zumindest solange wir hier leben, weil wir so lange darauf warten müssen, sodass wir tatsächlich wahrscheinlich auch aus klinischer Sicht viel besser fahren, wenn wir sagen: Wir wollen ein Fünfjahres-RFS oder ein Fünfjahres-Gesamtüberleben oder ein Fünfjahres-fernmastasenfreies Überleben haben. Das ist ja auch eine Größe, mit der wir dann sicherlich gut abschätzen können, wie stark und vergleichbar entsprechende Behandlungen tatsächlich funktionieren, Größen, die auch in der Kommunikation einerseits mit dem Patienten und andererseits in der Kommunikation der Kollegen untereinander hilfreich sind. Insofern halte ich das für einen wichtigen Punkt, den wir in der Argumentation nutzen sollten und hinsichtlich dessen ich denke, dass wir quasi auch in der Datenreife letztendlich dort hinkommen müssen.

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

**Frau Dr. Grell:** Ja, jetzt sind wir alle so begeistert vom indirekten Vergleich, aber ich brauche noch einmal Ihre Hilfe. In der Studie 029 hat das Independent Review Committee die Endpunkte laut Protokoll erhoben, wie es veröffentlicht ist, bei der Studie 238 der Investigator. Oder liege ich da falsch? – Wenn man sich das anguckt, dann war zum Beispiel aus Ihrer Studie zum metastasierten Melanom, also aus dem EPAR 2015, zu entnehmen, dass das IRC und die Investigators etwa 6 Prozent auseinander lagen. Es gibt eine Publikation von Swann in der Metaanalyse dazu, dass bei etwa 20 Prozent der Studien, die hier analysiert wurden, die Prüfarzte und das Review Board signifikant auseinander lagen. Insofern stellt sich noch einmal die Frage, ob man eigentlich den Effekt quantifizieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Schadendorf.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Ich bin zwar jetzt nicht pharmazeutischer Unternehmer, aber ich glaube, Ihre Einlassung bezieht sich auf Studien, die im metastasierten Stadium durchgeführt worden sind, da es praktisch bestehende Metastasen gegeben hat, und dass dann im Vergleich betrachtet wurde, ob sie verschwunden oder nicht verschwunden sind. Hier ist es ja praktisch so, dass wir in einer tumorfreien Situation sind. Es liegt gemäß Basisuntersuchung keine Tumorerkrankung vor, die sichtbar und nachweisbar ist. Das heißt, hier wird ausschließlich danach geschaut, ob eine neue Tumorerkrankung entsteht, entweder locoregionär, die in der Regel entweder durch klinische Untersuchung zu palpieren oder durch Ultraschalluntersuchung relativ einfach aufzufinden ist oder eben durch die schnittbildenden Verfahren tatsächlich detektiert wird, nach dem Motto: Ist etwas Neues aufgetreten? Ich glaube, das Zitat, das Sie gebracht haben, ist auf die Konstellation in der adjuvanten Situation nicht übertragbar.

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

**Frau Dr. Grell:** Das ist richtig; es geht um das Metastasierende. Aber die Frage ist ja: Warum macht Note for Guidance zum Beispiel die Vorgabe, dass es eigentlich ein Independent Review Board sein sollte, und warum gibt es überhaupt Unterschiede? Ich bin, ehrlich gestanden, immer etwas erschrocken darüber, wie groß die Unterschiede sind, wenn Ärzte es beurteilen und dass sie auch einen gewissen Trend haben. Das sieht man aber in der Metaanalyse nicht, dass sie diesen Trend haben. Trotzdem stellt sich für mich die Frage – diese Frage möchte ich jetzt doch an den pU adressieren –, warum Sie in der einen Studie das eine gemacht haben und in der anderen das andere und aufgrund welcher Daten Sie dann den indirekten Vergleich bei diesen unterschiedlichen Erhebern der Endpunkte rechtfertigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Frau Kupas, dann Herr Wörmann und danach Herr Schadendorf.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich kenne jetzt die Abweichungen zwischen IRC und Investigator in der Studie nicht aus dem Kopf, weiß aber, was wir im indirekten Vergleich gemacht haben: Wir haben Operationalisierungen angepasst, wir haben Primäranalysen miteinander verglichen, wir haben verschiedene Definitionen der Endpunkte gemacht, und wir sind jedes Mal – Gerade, wenn man sich die beiden Ipi-Arme anguckt, sieht man, dass sie äußerst ähnlich sind, dass da keine Unterschiede sind. Auf dieser Basis sehen wir auch, ob jetzt Investigator oder IRC das definiert hat, selbst wenn vielleicht diese 6 Prozent Patienten unterschiedlich eingeschätzt wurden, dass es zumindest bei den Ipi-Armen keinen Unterschied in den Studien gab. Somit sehen wir auch den gesamten indirekten Vergleich o-

der die Studien als dazu geeignet an, dann auch den indirekten Vergleich durchzuführen. Dadurch, dass das unsere Daten waren, haben wir in diesem indirekten Vergleich versucht, das anzupassen, was wir anpassen konnten, und das anzugleichen, was wir angleichen konnten. Egal, wie man es dreht und wendet, welchen Datenschnitt man nimmt, ob jetzt Zeit bis zum Rezidiv oder Rezidive alleine, ob jetzt Primärdefinition oder angepasste Definition, es kommen immer total konsistente Ergebnisse mit einer oberen Grenze von einem Hazard Ratio von 0,65 heraus. Ich glaube, selbst wenn man diese 6 Prozent anders einschätzte, würde das an dieser Gesamtaussage nichts verändern.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin etwas beunruhigt über die Zahlen, die Sie gerade bezüglich der Unterschiede zwischen Independent- und Investigator-Untersuchungen zitiert haben. Wir wissen, dass es Probleme gibt, Volumen von Metastasen zu berechnen, wenn es um Progress of Disease geht; da kann ich mir solche Zahlen vorstellen. Aber es wäre ja, wenn jedes fünfte Rezidiv keines ist, wenn 20 Prozent stimmen würde oder umgekehrt, wenn jedes fünfte Rezidiv nicht gesehen worden wäre, eine riesig hohe Zahl. Ich glaube, das entspricht nicht dem, was wir sonst sehen; ich glaube, das sind unterschiedliche Szenarien, über die wir reden.

**Frau Dr. Grell:** Das ist korrekt; wir sprechen das eine Mal über das Ansprechen und das andere Mal über ein Rezidiv. Die Frage ist aber, wie hoch die Differenzen hier sind und warum es in den Studien anders gemacht wurde; denn der primäre Endpunkt war ja immer RFS.

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Warum es in den Studien unterschiedlich gemacht wurde, kann ich nicht sagen, weil ich die Studie nicht geplant habe. Sie sind ja auch zu unterschiedlichen Zeiten gelaufen. Vielleicht war das ein Grund. Wie gesagt, ich kann nur sagen: Wir haben verschiedene Analysen gemacht; sie sind alle extrem konsistent, es sind extrem große Effekte. Trotz dieser kleinen Abweichungen, die da vielleicht sein mögen, wird das diesen Effekt nicht verändern, weil das nicht viele Patienten sein werden. Ich kann gern die absolute Zahl für die 29er-Studie auch noch herausuchen, wie viel Abweichung da war; diese Zahlen habe ich jetzt gerade nicht hier. Aber es sind wirklich große Effekte, Hazard Ratio von 0,5; das wird durch 6 Prozent von Patienten hin oder her nicht verändert werden.

Ich würde gern noch etwas ergänzen. – Herr Vervölgyi, Sie haben mich eben nach den Zahlen gefragt. regionale Rezidive versus Fernmetastasen. Ich habe das in unseren DMFS- und RFS-Analysen nachgeschaut. In beiden Analysen ging ja im Dossier der Tod mit ein. Das heißt, wenn ich mir da die absoluten Prozente angucke, wie sie sich unterscheiden, habe ich die Anzahl an den Regionalmetastasen. Das sind jeweils in jedem Arm ungefähr zwischen 12 und 15 Prozent, und der Rest waren Fernmetastasen.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wäre es möglich, sie zur Verfügung zu stellen, einfach nur, dass man sie im Original sehen kann?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Das hatte ich ja schon angeboten. Ich habe es nur gerade noch einmal nachgeschaut und wollte es noch sagen. Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber Sie haben jetzt schon die Zahl zu Protokoll gegeben; das ist schon einmal gut. – Herr Jantschak, bitte schön.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an Herrn Schadendorf. In der Stellungnahme der ADO haben Sie ausgeführt, dass die aktuell im klinischen Einsatz befindliche TNM-Version keine klare Zuordnung der Studienpopulation mehr erlaube. Deshalb stelle ich die Frage auch an alle Vertreter der Fachgesellschaften: Können Sie noch einmal ganz klar sagen, ob Sie den Zusatznutzen hier isoliert für die Stadien IIIB und IIIC sehen oder für die gesamte Population IIIA bis IV?

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Grundsätzlich ist es richtig: Diese Studie wie auch die folgenden, die Sie in den nächsten Wochen zum Stadium III des Melanoms hier beraten werden, sind nach der sogenannten 7. Edition AJCC durchgeführt worden, weil zum Zeitpunkt der Rekrutierung dieser Studien sie die aktuell gültige Klassifikation war. Wir haben seit letztem Jahr eine neue Klassifikation, die vor allen Dingen Verschiebungen im Stadium III mit sich gebracht hat, sodass ein Patient, der heute im Stadium III klassifiziert wird, möglicherweise in eine andere Kategorie fällt, als es vor fünf Jahren der Fall gewesen ist. Allerdings gibt es auch zu der Nivolumab-Studie eine entsprechende Auswertung. Wenn man eine Regruppierung der Patienten nach der neuen Klassifikation durchführt, sieht man, dass der Nutzen unverändert und vergleichbar groß ist, wie wenn man das nach der alten Klassifikation macht. Die veränderte Klassifikation führt also nicht zu einer veränderten Nutzeneinschätzung des Präparates in diesem Falle.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Die AdkÄ kennt die neue Klassifikation nicht; deswegen können wir das auch nicht kommentieren. Aber ich glaube, es führte jetzt auch zu weit, wenn man die alte und die neue Klassifikation hinsichtlich der Ergebnisse gesondert anschaute. Ich denke, man muss die so akzeptieren, wie sie mit der alten Klassifikation erhoben wurden.

Aber da Sie mich direkt angesprochen haben, vielleicht ein genereller Kommentar, der sich auch ein Stückchen an den G-BA richtet: Wir sehen hier wieder ein sehr schönes Beispiel dafür, dass Scientific Advice auf der Ebene der EMA bei unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen bei derselben Krankheit, bei denselben Fragestellungen durchaus unterschiedliche Ergebnisse bringt. Es gibt gerade eine Befragung der Europäischen Kommission, zu der sich auch die AkdÄ geäußert hat.

Ich halte es für extrem wichtig, damit wir hier nicht immer wieder dieselben, sehr unterschiedlichen Populationen diskutieren und mit Bauchschmerzen unsere Entscheidung treffen, dass auch vonseiten der HTA-Organisation auf diesen Scientific Advice und auch auf die Befragung noch einmal erheblicher Druck ausgeübt wird, damit hier einheitliche Populationen und einheitliche Endpunkte für vergleichbare Krankheitsstadien bei den neuen Studien vorgeschrieben sind. Wir sehen ja, dass gerade auch beim malignen Melanom eine Vielzahl von interessanten Therapiealternativen existiert. Wenn wir jetzt immer wieder konstatieren, dass einmal IIIA nicht darin ist, einmal IV nicht enthalten ist, dass die Endpunkte nicht ganz eindeutig sind, dann empfinde ich das als in methodischer Hinsicht extrem unerfreulich. Da auch viele Vertreter der pharmazeutischen Unternehmer heute da sind, betone ich: Da muss irgendwann einmal eine Vereinheitlichung erfolgen, damit wir diese Studien dann auch wirklich vergleichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie sind jetzt der Dritte, der dann die Frage nicht beantwortet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann beantworte ich sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen Sie es!

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Für Stadium III finde ich die Daten überzeugend, dass man das zusammenfasst. Da sind auch die leichten Schwankungen der Klassifikation mit drin. – So würde ich das diplomatisch beantworten.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Da muss ich doch noch klar rückfragen: Stadium IV also nicht?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das finde ich schwierig.

**Herr Dr. Jantschak:** Okay.

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

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Zum Stadium IV hat sich ja keine Veränderung in der Klassifikation in irgendeiner Form dargestellt. Darauf hat die Klassifikation also keinen Einfluss. Stadium IV, no Evidence of Disease, ist eine besondere Erkrankungssituation, in der es eben Fernmetastasen gegeben hat, in der Regel oligometastatisch mit ein oder zwei Organen, die betroffen sind, wo dann eine entsprechende Operation durchführbar war, der Patient nachfolgend im Staging tumorfrei war. Unzweifelhaft ist diese Patientengruppe in der höchsten Risikokonstellation. Wenn Sie sich vorstellen, ein Patient hatte eine oder zwei Lungenmetastasen, die durch eine entsprechende Lungenteilresektion entfernt wurden, sodass dieser Patient tumorfrei ist, dann wünschen wir uns und brauchen wir für diese Patienten eine Therapie. Es sind immerhin wohl 20 Prozent der Patienten in der CheckMate-Studie in dieser Gruppe gewesen. Wir brauchen also etwas für diese Patienten, ohne Zweifel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, Sie wiederholen das, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme gesagt haben: Sie sehen einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Absolut, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur, damit wir das langsam herausgekitzelt haben. Okay. – Herr Spehn.

**Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ):** Ich hatte es so im Kopf, das es für die Stadium-IV-Patienten bei der Aufschlüsselung ebenfalls ein Vorteil war, zumindest für die Stadien IV M1a und M1b. Für die weiter fortgeschrittenen war dann keiner zu erkennen. Aber bis zu M1b ist es auch im Stadium IV ein vom Ausmaß her gleicher Vorteil gegenüber Ipilimumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig, Sie noch? – Nein. Okay. – Herr Marx bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Herr Ludwig und Herr Wörmann haben sich jetzt noch einmal klar zur Beobachtungsdauer beim RFS geäußert. Sie haben ja gesagt, Herr Ludwig bzw. Herr Spehn, dass im Stadium III nach drei Jahren zu 50 Prozent eine Rezidivierung in der Regel zu beobachten ist. Herr Wörmann hat ungefähr eine Größenordnung genannt, dass es sinnvoll wäre, nach drei bis vier Jahren das RFS zu erheben. In diesem Sinne frage ich: Wie bewerten Sie denn die auch relativ kürzere Beobachtungsdauer in der Studie 238 von nur 24 Monaten, vor diesem Hintergrund der jetzt hier geäußerten Daten?



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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, da sind wir uns relativ einig, auch mit Herrn Schadendorf: Es geht hier darum, ob wir den Zusatznutzen sehen; ihn würde ich deutlich so sehen. Die Frage ist, in welchem Maße Sie aufgrund dieser Daten jetzt quantifizieren können. Da geht es um das, was Herr Schadendorf eben sehr ausführlich dargestellt hat. Wir wollen dem Patienten sagen: Nach der und der Zeit hast du eine Chance, um 12 Prozent, 20 Prozent länger zu leben, als wenn du keine Therapie bekommst. Das ist mit den jetzt vorliegenden Daten mühsam.

Deswegen war der Vorschlag, so zu verfahren, wie wir es bei anderen Krankheiten auch machen. Bei AML haben wir gesagt, nach fünf Jahren; Herr Schadendorf hat es jetzt für Melanome direkt übernommen, sodass wir nach einer bestimmten Zeit eine Rate angeben können, und das ist ein Fixum. – Das ist die Antwort von vorhin noch mal ausführlicher.

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Das kann ich voll unterstützen.

(Zustimmung der Herren Prof. Dr. Ludwig und PD Dr. Spehn [AkdÄ])

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn? – Herr Ludwig? – Sie nicken. Dann nehmen wir das Nicken zu Protokoll, oder möchten Sie das Nicken noch einmal verbalisieren? – Nein. – Also, AkdÄ sieht es genauso. Okay. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe an die Fachgesellschaften noch eine Frage zum Stadium IV: Wie kann man das Stadium IV in diesem adjuvanten Anwendungsgebiet klar zum Stadium IV in der palliativen Situation abgrenzen, wofür das Nivolumab ja schon zugelassen ist? Ist das auch abhängig vom Geschick des Operateurs oder von der Radikalität der Operation?

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Faktisch ist es so, dass der Übergang fließend ist. Da haben Sie schon recht. Insofern spielt die Möglichkeit zum Zugang zu spezialisierten chirurgischen Disziplinen sicherlich eine Rolle. Zudem spielt die Komorbidität des Patienten eine Rolle; es ist also ein Mischbild. Aber dass dieser Patient, wenn wir das jetzt aus Patientensicht heraus sehen, ein hohes Risiko hat, wenn er operiert wurde, tatsächlich erneut ein Rezidiv zu entwickeln, ist meines Erachtens unstrittig. Dass diese Patienten von einer Therapie profitieren, ist wohl auch unstrittig, auch wenn wir die Daten jetzt sehen, soweit sie vorliegen.

Aus der metastasierten Erkrankung wissen wir, dass grundsätzlich der Benefit der Therapie steigt, je weniger Tumorlast vorhanden ist. Meines Erachtens spricht das alles zusammengenommen dafür, den Patienten diese Therapieoption zu geben, unabhängig davon, ob man sie nun klassifiziert, Stadium IV nach Operation, oder sie praktisch mit einzelnen Lungenmetastasen tatsächlich behandelt. Ich denke, es darf nicht ein Incentive nach dem Motto entstehen: Wir lassen jetzt die Metastasen drin, weil wir ansonsten für den Patienten keine Therapieoption haben. – Ja, Sie schütteln den Kopf. Aber das sind natürlich Überlegungen, die dann aus medico-legalen Erwägungen entstehen. Insofern äußere ich ein ganz starkes Plädoyer: Wenn ein Patient im Stadium IV operiert wurde, muss die Möglichkeit gegeben sein, den Patienten auch „adjuvant“ zu behandeln.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht möchte der G-BA-Unterausschuss hören, dass wir für PET/CTs in dieser Indikation sind?

(Lachen)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir nehmen das zur Kenntnis und leiten es an den Unterausschuss Methodenbewertung weiter. – Danke. Medico-legale Erwägungen; neues Wort. Okay. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak und dann Herr Marx.

**Herr Dr. Jantschak:** Auch eine Frage an die Kliniker: Hat Ipilimumab hier in Deutschland in der adjuvanten Situation eine Rolle gespielt, oder spielt es eine Rolle als Monotherapie?

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Nein. Erstens ist es nicht zugelassen, und zweitens war sicherlich vor allem die Toxizität ein sehr großes Hindernis. Wir hatten ja eben 43 Prozent Abbruchrate. Die adjuvante Studie ist ja auch mit einer deutlich höheren Dosierung durchgeführt worden, 10 mg, als die niedrig dosierten 3 mg, die viermal gegeben wurden. Insofern hat das in Europa und insbesondere in Deutschland keine Rolle gespielt.

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

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch eine Frage an den pU. Im EPAR ist Ihnen von der EMA auferlegt worden, noch Subanalysen anhand der unterschiedlichen Rezidive durchzuführen, anhand des PD-L1-Status der jeweiligen Patienten. Gibt es dazu Daten, in welchem Stadium sind diese Daten, und wie könnten Sie sie eventuell vorlegen?

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

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir haben den PD-L1-Status in der Studie 238 erhoben. In der Nivolumab-Studie gibt es auch Subgruppen dazu. Soweit ich es im Kopf habe, sieht man bei diesen Subgruppen zum PD-L1-Status keine Interaktion. In der 029er haben wir es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Ergänzungen? – Herr Spehn.

**Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ):** Ja, doch noch dazu: Man sieht doch in der Weber-Studie, dass eine Abhängigkeit da ist, sowohl in der Prognose als auch in der Hazard Ratio für die Patienten mit einer hohen und einer niedrigen PD-L1-Expression. In der Publikation ist von 5 Prozent ausgegangen worden; ursprünglich war 1 Prozent als Cutoff geplant. Die Hazard Ratio war 0,5 bei der hohen PD-L1-Expression und betrug 0,7 bei der geringeren unter 5 Prozent. Da scheint die Expression zum einen doch ein Risikofaktor zu sein – die Kurven liegen unterschiedlich hoch –, und zum anderen ist der Effekt möglicherweise auch ein Stück kleiner. Frage: Was ist mit den Patienten unter 1 Prozent?

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

**Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO):** Ja. In meinen Augen ist die PD1-Ligand-Expression ein interessantes Forschungsgebiet, insbesondere wenn man darauf schaut, dass ein Großteil dieser Patienten Lymphknotenpatienten sind. Das heißt, auf lymphozytären Zellen im Lymphknoten findet auch eine Expression solcher Liganden statt. Es muss dann eine Differenzierung zwischen Lymphknoten und Tumorzellen geschehen. Ich glaube, dass das eine für die klinische pathologische Routine nicht geeignete Methode ist, Patienten zu selektionieren. Insofern ist das meines Erachtens ein interessanter Hinweis, den man weiter verfolgen sollte. Aber ich persönlich halte das für nicht praktikabel in der klinischen Umsetzung in der Versorgungsrealität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx, zufrieden? – Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Herr Neugebauer, wenn Sie möchten, dürfen Sie die letzte Stunde kurz zusammenfassen.

**Herr Neugebauer (BMS):** Vielen Dank für das Angebot. Ich habe aber nichts zum Zusammenfassen. – Vielen Dank für die Diskussion und für die Zeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bedanken wir uns bei Ihnen, dass Sie uns jetzt hier doch eine gute Stunde lang Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das zu bewerten haben, was hier diskutiert worden ist. Dann ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

(Frau Dr. Kupas (BMS): Darf ich noch eine Frage stellen, Herr Hecken?)

– Ja.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Herr Vervölgyi, möchten Sie zu den einzelnen Rezidivkomponenten auch ein Risk Ratio und ein Odds Ratio oder nur die Anzahlen, was eingegangen ist?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Da ja ohnehin nur das Erste eingegangen ist, macht ein Effektschätzer eigentlich wenig Sinn. Also, eigentlich reicht uns die Anzahl.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Alles klar. Danke.

Schluss der Anhörung: 14:05 Uhr