



Mündliche Anhörung

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

hier: Nivolumab (D-668)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. August 2021
von 14:01 Uhr bis 14:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Neugebauer
Frau Dr. Kupas
Frau Dr. Jansen
Frau Friedrich

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldete Teilnehmende der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):

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

Angemeldete Teilnehmende der Firma Eisai GmbH:

Herr Mehlig
Frau Dr. Schneider

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf sie begrüßen zu einer weiteren Anhörung nach § 35a SGB V, und zwar zum Wirkstoff Nivolumab, das ist die Neubewertung nach Fristablauf. Die Nutzenbewertung des IQWiG stammt vom 29. Juni 2021. Für alle, die mich nicht kennen: Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA. Herr Professor Hecken kann heute leider nicht die Sitzung leiten. Ich bin im Unterausschuss Arzneimittel sein Stellvertreter.

Schriftliche Stellungnahmen zum Wirkstoff Nivolumab, als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert, wurden eingereicht von Bristol-Myers Squibb als pU, Eisai, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der DGHO sowie des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer müssen wir, weil wir Wortprotokoll führen, auch in dieser Anhörung die Teilnehmerliste feststellen. Vom pU sind anwesend Herr Neugebauer, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Jansen und Frau Friedrich, von der DGHO Herr Professor Wörmann, von der ADO Herr Professor Weichenthal und Herr Professor Gutzmer, von Eisai Herr Mehlig und Frau Dr. Schneider sowie vom vfa Herr Rasch. Seien Sie alle herzlich willkommen.

Wir beginnen wie immer mit der Stellungnahme des pU. Wer macht das von Ihnen? – Herr Neugebauer. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Neugebauer (BMS): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine sehr geehrten Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, hier kurz noch einmal Stellung zu nehmen. Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Bevor ich kurz aus unserer Sicht auf die wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich gern noch meine Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten und Ihre Fragen mit beantworten. Sie hatten es kurz erwähnt, Herr Zahn. Zum einen ist Frau Dr. Kupas da. Sie wird für Methodik und Statistik zuständig sein und wird Ihre Fragen hier beantworten. Frau Dr. Jansen beantwortet gerne Ihre medizinischen Fragen an dieser Stelle. Frau Friedrich wird auf die Fragen zum Dossier eingehen. Mein Name ist Dirk Neugebauer. Ich bin Mitglied der Geschäftsleitung bei Bristol-Myers Squibb und leite den Geschäftsbereich Market Access für Deutschland.

Erlauben Sie mir, nun einige Anmerkungen zu Nivolumab im adjuvanten Melanom und zur Historie zu machen. Wir sind heute nach Ablauf der Befristung zum zweiten Mal in der Nutzenbewertung zu Nivolumab und dieser Therapielinie. Der G-BA hat schon im Jahr 2019 über den Zusatznutzen von Nivolumab im adjuvanten Melanom beschlossen. Damals haben Sie uns im G-BA auf Basis des Vorteils bei den Rezidiven und dem rezidivfreien Überleben einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegeben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beobachtendes Abwarten, für das gesamte Anwendungsgebiet, das heißt für Patienten im Stadium III und IV. Die Nutzenbewertung beruhte damals auf dem indirekten Vergleich zweier Studien, einmal der Studie CA209-238, die Nivolumab gegen Ipilimumab vergleicht, und zum anderen auf der Studie CA184-029, die Ipilimumab gegenüber Placebo bzw. beobachtendes Abwarten vergleicht. Dieser indirekte Vergleich hat aus unserer Sicht eine besonders hohe Aussagesicherheit. Durch die patientenindividuellen Daten beider Studien konnten Operationalisierungen und Analysen der patientenrelevanten Endpunkte in beiden Studien identisch umgesetzt werden, sodass Verzerrungen minimiert werden konnten und ein Zusatznutzen aus unserer Sicht dann auch bei Ihnen abgeleitet wurde. Dieser erste Beschluss wurde zeitlich befristet, da zum damaligen Zeitpunkt, meine Damen und Herren, aus der laufenden Studie CA209-238 unter anderem die Daten zum Gesamtüberleben noch ausstanden. Dieser Befristungsaufgabe sind wir nun nachgekommen und haben im Frühjahr dieses Jahres erneut ein Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht, zu der wir heute hier sind und Ihre Fragen beantworten werden.

Wir haben den gerade beschriebenen indirekten Vergleich mit den aktualisierten Daten der Studie zu Nivolumab vs. Ipilimumab neu durchgeführt und um die nun vorliegenden Daten zum Gesamtüberleben ergänzt. Zudem lag nun mit der IMMUNED-Studie als weitere supportive Evidenz eine direkt vergleichende randomisierte Studie von Nivolumab gegenüber Placebo im Krankheitsstadium IV vor. Aus unserer Sicht ist auf dieser Evidenzlage der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten im Anwendungsgebiet nun auch quantifizierbar.

Erstens sehen wir in der längeren Beobachtungszeit einen erheblichen Vorteil im rezidivfreien Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,54 im indirekten Vergleich. Das bedeutet, dass das Risiko zu einem Rezidiv unter der Nivolumab-Therapie um fast die Hälfte gegenüber beobachtendem Abwarten verringert wird.

Zweitens – wenn Sie mir das erlauben – sehen wir nun auch im Gesamtüberleben einen beträchtlichen Vorteil von Nivolumab mit einem Hazard Ratio von 0,62. Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos von fast 40 Prozent. Um dem Einfluss der unterschiedlichen Folgetherapien in beiden Studien Rechnung zu tragen, haben wir diverse Sensitivitätsanalysen mit der Stellungnahme bei Ihnen eingereicht oder nachgereicht. Selbst wenn man für die Patienten mit beobachtendem Abwarten die Überlebenszeit nach dem Rezidiv um 91 Prozent verlängert, zeigt sich noch ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Aus unserer Sicht ist damit der Vorteil im Gesamtüberleben robust und, wie wir meinen, auch bewertbar.

Drittens sind aufgrund der Hochwertigkeit des indirekten Vergleiches und der damit erreichten hohen Ergebnissicherheit sowie vergleichbaren Beobachtungsdauer für Nivolumab und Placebo sowie für den Brückenkomparator die Verträglichkeitsendpunkte aus unserer Sicht im indirekten Vergleich bewertbar. Es zeigen sich für die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Analysen aus der supportiven Evidenz der IMMUNED-Studie bestätigen dies noch einmal deutlich in diesem Zusammenhang.

Sehr geehrte Damen und Herren, in der Gesamtschau sehen wir daher einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten im gesamten Anwendungsgebiet auf der Basis der deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben als gerechtfertigt an. Das haben wir im Dossier, wie es Ihnen sicherlich vorliegt, noch einmal herausgehoben. Wir freuen uns jetzt, Herr Vorsitzender, Herr Zahn, und meine sehr verehrten Damen und Herren, auf die Diskussion mit Ihnen. Es sind sicherlich einige Fragen auch aufgrund der ersten Bewertung durch das IQWiG, die anstehen. Wir hoffen, wir können sie alle zu Ihrer Zufriedenheit beantworten, und freuen uns jetzt auf den Austausch mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Neugebauer, für Ihre Ausführungen. – Ich habe gleich zu Beginn zwei Fragen an die Kliniker. Sie führen in Ihren Stellungnahmen aus, dass aufgrund neuer effektiver Therapien im Rezidiv deutlich längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich wären. Wie schätzen Sie die Verzerrung durch diese Folgetherapien im Rezidiv ein, und wie sind die Ergebnisse zu Nivolumab vor diesem Hintergrund einzuordnen?

Das Zweite betrifft die Nebenwirkungen. In Ihrer Stellungnahme gehen sie auf die Relevanz von Nebenwirkungen in der adjuvanten Situation ein. Wie werden aus klinischer Sicht Nebenwirkungen von Nivolumab in der adjuvanten Therapie eingeschätzt?

Das sind die ersten beiden Fragen an die Kliniker. Wer kann dazu von Ihnen Stellung nehmen? – Wer macht den Aufschlag? – Herr Professor Weichenthal, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht teilen wir uns das auf. Dann würde ich zu der Verzerrung und der Situation der Therapien im fortgeschrittenen Setting etwas sagen wollen. Das ist etwas, was in der Bewertung durch das IQWiG und auch in der Ansicht der Gesamtüberlebensdaten eine nicht zu übersehende Rolle spielt. Das heißt, wir haben tatsächlich heute die Situation, dass Gesamtüberlebensvorteile mit ganz anderen Zeiträumen

daherkommen, als das vor zehn Jahren der Fall war. Da haben wir darüber geredet, wie viele Patienten überleben das erste Jahr nach der Stadium-IV-Diagnose oder vielleicht auch das zweite Jahr, und heute reden wir eben über vier, fünf Jahre. Wir sehen das tatsächlich nicht nur in diesem Vergleich, der hier angestellt wird, sondern auch in vielen anderen Studien und auch in der Auswertung von Registerdaten oder dem, was tatsächlich in der Praxis passiert, dass das Überleben insgesamt der Stadium-IV-Patienten deutlich verlängert ist.

Da kommt ein Aspekt zumindest in unserer Stellungnahme mit ins Spiel: dass wir nichtsdestoweniger wissen, dass etwa die Hälfte der Patienten, die Fernmetastasen entwickeln, mit den heute verfügbaren Optionen am Ende doch ihrer Krankheit erliegen. Deshalb ist für uns – wir haben darauf hingewiesen – die Situation eintretender Fernmetastasierung und deren Verhütung durch die adjuvante Therapie letztendlich ein ganz wichtiger Surrogatparameter für den Nutzen, den die Patienten haben. Das heißt, wenn ich sehe, dass das Auftreten der Fernmetastasen heute Jahre vor dem eigentlichen, natürlich robusten Endpunkt Gesamtüberleben auftritt, dann verdient das schon einmal betrachtet zu werden. Wenn wir uns zum einen die Daten ansehen, wie gut das Auftreten von Fernmetastasen als Marker für das Gesamtüberleben geeignet ist, sehen wir, dass das nach wie vor einigermaßen robust ist. Zum anderen sind da die Daten, die zwar jetzt keinen formalen Vergleich bieten, aber immerhin verfügbar sind, sowohl für Ipilimumab im Vergleich zu Placebo als auch im Hinblick auf Nivolumab und Ipilimumab. Es besteht ein mit dem anderen verfügbaren PD-1-Antikörper Pembrolizumab absolut vergleichbarer Effekt auf das Auftreten von Fernmetastasen. Insofern ist das eine Situation, wo wir sagen müssen, die langfristige Auswirkung auf die Letalität der Erkrankung braucht heute sechs, sieben Jahre, bevor wir dort die Effekte sehen. Das macht das als Endpunkt aber nicht weniger wertvoll. Insofern gemahnen wir da ein bisschen zur Vorsicht, wenn wir das mit Bewertungen vergleichen, die wir vielleicht vor fünf oder sechs Jahren vorgenommen haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Ergänzend dazu Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ich wollte zum zweiten Teil der Frage, den Nebenwirkungen, kommen. Da ist es in der Tat so, dass man das natürlich kritisch mit den Patienten diskutieren muss, was im schlimmsten Fall auftreten kann. Aber dadurch, dass alle Patienten ein relevantes Rezidiv- und Versterberisiko haben, ist die PD-1-Monotherapie für die allermeisten Patienten, wenn man mit denen die Nebenwirkungen und auch Worst-Case-Szenarien bespricht, schon akzeptabel, weil die dauerhaften Nebenwirkungen, die dauerhaften Einschränkungen durch die Therapie nur bei einer kleinen Minderheit von Patienten eintritt, vielleicht 5 bis 10 Prozent, und die meisten Nebenwirkungen nach entsprechendem frühzeitigem Monitoring und dann Therapie reversibel sind. Dass wirklich irreversible Nebenwirkungen eintreten, ist selten. Dieses Risiko akzeptieren die Patienten auch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Gutzmer. – Weitere Fragen? – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Die Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben sind schon angesprochen worden, und es wurde eindrücklich erläutert, dass sich der Versorgungskontext und die Verfügbarkeit von Folgetherapien deutlich verändert haben. Ich würde kurz gerne auf die Analysen und Details eingehen, die mit der Stellungnahme nachgereicht wurden. Ich möchte deutlich machen, dass diese Analysen auch aus inhaltlicher Sicht nicht verwertbar sind. Zum einen ist der Einfluss der Folgetherapie in diesen Analysen nicht unabhängig von der Studienzugehörigkeit modelliert worden, also, die Studie ist nicht als Faktor in die Analyse eingegangen. Eingegangen ist dann ausschließlich der Punkt „Folgetherapie, ja oder nein“, aber nicht die Art der Folgetherapie. Dann ist in dieser Analyse inhaltlich im Prinzip der Effekt von Ipilimumab in die Placebogruppe übertragen worden, was inhaltlich natürlich auch nicht adäquat ist, weil das ganz andere Patienten sind. Wenn man sich dann auch noch anschaut, dass die Ergebnisse in der relevanten Teilpopulation in den verschiedenen Sensitivitätsanalysen gar nicht so robust sind,

sind diese Analysen aus unserer Sicht nicht verwertbar. Das deckt sich mit den inhaltlichen Anmerkungen, die dazu schon gemacht wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Kupas vom pU.

Frau Dr. Kupas (BMS): Danke für die Ausführungen. Dazu will ich gern etwas sagen. Wir haben in beiden Studien den Ipilimumab-Arm verglichen und haben mit den neuen Folgetherapien den Faktor 1,63 im Überleben nach dem Rezidiv gesehen. Wir haben für die 029er-Studie das Überleben verlängert und haben den indirekten Vergleich nach Bucher gerechnet. Das heißt, in diesem Modell haben wir für beide Studien ein eigenes Hazard Ratio ausgewertet und eine Bucher-Analyse gemacht und sind auf das Hazard Ratio von 0,65 gekommen. Da können wir den Studienfaktor gar nicht mit aufnehmen.

Es ist richtig, dass wir die Art der Folgetherapie nicht aufgenommen haben. Es sind relativ viele verschiedene Folgetherapien. Wir haben aber sonst für sehr viele Einfluss nehmende Faktoren auf das Überleben justiert und haben uns einfach angeschaut, wie es von der alten zur neuen Studie im Ipilimumab-Arm aussieht, und haben auch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen gemacht, wo wir gesehen haben, wir können, wenn wir alle Patienten einschließen, im Placeboarm das Überleben nach dem Rezidiv um 91 Prozent verlängern und sind immer noch signifikant. Deswegen sehen wir die OS-Effekte schon definitiv als gegeben an. Natürlich ist eine Verzerrung drin, weil es eine Modellierung ist. Aber es ist ein sehr robuster Effekt, den wir hier sehen. Bei den Stadium-IIIIB/C-Patienten haben wir etwas weniger Patienten. Dadurch sind natürlich auch Konfidenzintervalle breiter, und dadurch ist der Anhebungsfaktor, wo wir die Signifikanz verlieren, etwas kleiner. Aber an sich sind aus unserer Sicht die Effekte sehr robust. Wir denken, das Überleben ist bewertbar. Wir sehen einen Vorteil von Nivolumab. Wir sehen einen erheblichen Vorteil auch beim rezidivfreien Überleben und sehen somit den Zusatznutzen als quantifizierbar an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Kupas. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie IMMUNED für die Patienten im Stadium IV.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Die IMMUNED-Studie war eine Investigator Initiated Trial. Das heißt, die haben wir in Deutschland durchgeführt und haben nur Patienten im Stadium IV aufgenommen, die also ein sehr hohes Rezidivrisiko, fast 100 Prozent, haben. Das heißt, da waren Fernmetastasen operiert worden. Die Patienten waren in der Bildgebung tumorfrei. Aber wir wissen alle, dass im Stadium IV, wenn einmal eine Fernmetastasierung aufgetreten ist, wir eine disseminierte Erkrankung haben. Dementsprechend war auch das Rezidivrisiko in dieser Studie: Im Placeboarm haben 90 Prozent der Patienten ein Rezidiv bekommen, im Nivolumab-Arm war es etwa die Hälfte der Patienten, und im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm – es war eine dreiarmlige Studie – waren es etwa 20 Prozent der Patienten. Aus unserer Sicht ist das, auch wenn es eine kleine Fallzahl – es ist auch eine seltene Situation – von gut 50 Patienten pro Arm war, doch eine sehr gute Studie, die eine Aussage liefert. Hier sehen wir, dass die Immuntherapie – bislang haben wir nur das rezidivfreie Überleben – einen sehr starken Effekt hat. Dementsprechend würden wir die für die Diskussion hier als aussagefähig ansehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Gutzmer. – Herr Jantschak, eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Es wurde kritisiert, dass ein Teil der Patienten in dieser Studie möglicherweise untertherapiert war. Die Frage ist: Ist der pharmazeutische Unternehmer – Sie waren an der Studie beteiligt – auf Sie zugekommen bezüglich der Daten? Dann wäre es theoretisch möglich gewesen, eine Gruppe von Patienten zu selektieren, die dann ganz klar im Anwendungsgebiet liegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Jantschak. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich will darauf kurz eingehen, denn das ist auch in der Kommentierung durch das IQWiG ein bisschen neben der eigentlichen Relevanz dargestellt. Spielen Sie darauf an, dass ein Teil der Patienten „nur“ bestrahlt war?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ja, genau. Ein Teil der Patienten mit Fernmetastasen wäre mit Placebo theoretisch untertherapiert worden. Das war der Punkt, den das IQWiG – so haben wir es verstanden – kritisiert hat, dass also die Gesamtpopulation, die der pU aus der Veröffentlichung versucht hat zu verargumentieren, dann nicht konkret das Anwendungsgebiet trifft.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das ist dann ein anderer Aspekt. Man muss sagen, das mag aus der heutigen Sicht so erscheinen, aber wir müssen ganz klar festhalten, dass es eines der Ziele von IMMUNED war, dass wir für diese Stadien in der komplett resektierten Situation praktisch keine Zulassung haben und dass im Grunde, streng genommen, nicht adjuvant zu therapieren der Standard ist. Insofern müsste man die Frage umdrehen: inwieweit nicht die Realversorgungssituation quasi danach ruft, dass diese Patienten eine adäquate Versorgung bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Herr Gutzmer noch einmal dazu.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Man muss das, glaube ich, auch im zeitlichen Rahmen sehen. Als wir die Studie aufgesetzt haben, gab es keine Zulassung für Stadium-IV-Adjuvante beim Melanom. Mit dem Nivolumab hat sich das dann geändert. Das war vor der Studie. Die IMMUNED-Studie hat rekrutiert, und als sich die Rekrutierung dem Ende zuneigte, kam die Zulassung für Nivolumab. Vorher gab es keine zugelassene Therapie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Gutzmer. – Weitere Fragen? – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Meine Nachfrage bezieht sich auf die IMMUNED-Einschlusskriterien. Unser Problem war, dass wir dazu sehr wenig Informationen hatten. Die Zulassung, um die es uns jetzt geht, ist nach vollständiger Resektion. In der Zulassungsstudie ist das beispielsweise dadurch, dass negative Schnittränder vorhanden sind, abgebildet. Für uns war es unklar, wie das in dieser Studie operationalisiert worden ist, bzw. wir haben in der Stellungnahme keine weiteren Informationen dazu bekommen. Ich möchte damit klarmachen, was unser Problem an dieser Stelle war. Auch die Nachfrage von Herrn Jantschak bezog sich darauf. Vielleicht kann der pU dazu noch etwas sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer vom pU möchte? – Bitte schön, Frau Dr. Jansen.

Frau Dr. Jansen (BMS): Ich möchte gerne etwas dazu sagen, wie definiert worden ist, welche Patienten in die IMMUNED-Studie eingeschlossen werden. Es waren in der IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten, die R0-reseziert worden sind. Sie hatten von den 80 Prozent gesprochen, die eine Operation erhalten haben. Jedoch auch die, die zusätzlich eine Strahlentherapie erhalten haben, fallen in das Anwendungsgebiet von Nivolumab, da sie diese Strahlentherapie nicht erhalten haben, weil der Patient nicht tumorfrei war, sondern auf prophylaktischer Basis. Auch in den Leitlinien wird gesagt, dass eine zusätzliche adjuvante Strahlentherapie den Patienten zur Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle angeboten werden kann. Somit liegen wir dann über den 80 Prozent.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Jansen. – Herr Jantschak noch einmal.

Herr Dr. Jantschak: Vieles wurde dazu jetzt schon diskutiert. Die Frage, die ich an Herrn Gutzmer hatte, war, ob sich die Firma bemüht hat, hier noch weitergehende Daten aus dieser Studie zu bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ja, wir hatten das im Vorfeld diskutiert. Der Studienleiter war Dirk Schadendorf aus Essen. Soweit ich weiß, gab es einen Kontakt zwischen ihm und BMS, um Daten von IMMUNED, um weitere Auswertungen zu bekommen. Allerdings habe ich das nicht so im Detail verfolgt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Kupas dazu.

Frau Dr. Kupas (BMS): Dazu kann ich etwas sagen, ich habe nämlich mit Herrn Schadendorf dazu gesprochen. Wir haben erst einmal die Frage geklärt: Sind die Patienten in der Studie überhaupt R0-reseziert, auch die, die bestrahlt wurden? Er hat das bestätigt. Somit haben wir 89 Prozent und 90 Prozent, die komplett reseziert waren und in unser Anwendungsgebiet fallen. Wir haben keine Nachauswertung der Studie machen lassen, weil wir mehr als 80 Prozent der Patienten im Anwendungsgebiet haben, sogar 90 und 89 Prozent.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Kupas. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Noch eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zum Stadium IIIA. Wie sehen Sie hier die Übertragbarkeit der Daten aus dem indirekten Vergleich, wie schätzen Sie das ein?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Dazu haben wir eine kurze Stellungnahme abgegeben. Die Übertragbarkeit ergibt sich für uns tatsächlich eher aus der Plausibilität einerseits, der Kontinuität dieser Substadien. Um das noch einmal kurz zu skizzieren: In der Situation, als die Studie durchgeführt wurde, war das Stadium IIIA nicht Teil der Studie. Die Patienten mit Stadium IIIB und IIIC unterschieden sich im Wesentlichen durch das Ausmaß, die Zahl der betroffenen Lymphknotenmetastasen. Jetzt fußt unsere Stellungnahme auf einer anderen Situation, die wir haben. Dieses Problem haben wir bei den anderen adjuvanten Verfahren auch gehabt. Mittlerweile hat es eine Revision der AJCC-Stadien-Einteilung gegeben. Wir reden heute darüber, für welche Patienten ein Zusatznutzen besteht und für welche nicht. Das Problem ist, dass der G-BA oder auch das IQWiG in dieser Sprachregelung verständlicherweise nicht auf solche Feinheiten eingehen wollen, wie und nach welcher Revision die Stadieneinteilung erfolgt. Es ist dann aber leider so, dass im Endeffekt ganz unterschiedliche Patienten gemeint sind. Das heißt, wir haben eine ganze Reihe Patienten, die jetzt im Stadium IIIB oder sogar IIIC sind, die unter den Studienbedingungen IIIA gewesen wären. Aber auch den umgekehrten Weg gibt es, also Patienten, die für die Studie und auch unter den Studienbedingungen IIIB gewesen wären, sind heute IIIA. Wenn wir heute eine Aussage zum Nutzen treffen, dann haben wir nur zwei Möglichkeiten. Wir können sagen, wie das in anderen Verfahren auch gewesen ist, wo zum Beispiel im Stadium IIIA nur Patienten mit einem bestimmten Ausmaß der Mikrometastasierung eingeschlossen waren: „Wir können uns diese Feinheiten in der Praxis letztendlich nicht zu eigen machen“ und sagen, das ist eine Zulassung für das Stadium III. So ähnlich ist es hier. Dadurch, dass es zu einer Durchmischung in beide Richtungen gekommen ist, glaube ich nicht, dass man das Stadium IIIA abgrenzen kann. Denn es sind auch Patienten enthalten, die vorher Stadium IIIB waren. Insofern war unser Petitum, einfach zu sagen: Plausiblerweise ergibt sich für das Stadium IIIA ein Zusatznutzen. Auf den Boden der Daten können wir ihn natürlich nicht quantifizieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Haben Sie eine ergänzende Frage, Herr Jantschak? Ich glaube, das ist umfassend beantwortet. – Frau Müller von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Es geht in eine ähnliche Richtung wie die Frage eben. Ich komme zurück auf die IMMUNED-Studie, in der nur Stadium-IV-Patienten eingeschlossen waren. Wie sehen Sie das da mit der Übertragbarkeit auf mögliche andere Stadien? Sie haben ausgeführt, wie

schlecht die Prognose ist usw., im Placeboarm, glaube ich, über 90 Prozent. Wie sehen Sie das da beim Stadium IV?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es bezieht sich immer noch auf die vorherige Frage. Wenn Herr Gutzmer etwas zu IMMUNED sagen könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann machen wir es so. – Herr Gutzmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Wir sehen letztendlich einen Effekt dieser Therapie in allen Stadien. Je größer das Rezidivrisiko ist und je früher die Rezidive auftreten – in der IMMUNED-Studie im Stadium IV – desto früher sieht man den Effekt. Wir haben auch die Studien mit dem Stadium IIB und IIC, also wo keine Metastasierung, aber dicke Primärtumore vorlagen. Da erwarten wir die ersten Daten auf dem ESMO-Kongress im September. Auch da ist zu erwarten, dass wir einen Effekt sehen. Der immunologische Effekt ist da. Es wäre nicht plausibel, wenn er auf bestimmte Stadien begrenzt wäre. Natürlich geht er von IIIA bis IV und wahrscheinlich auch im Stadium II. Das wird jetzt nachgewiesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Gutzmer. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch eine Ergänzung zu dem, was gerade dazu gesagt worden ist. Insgesamt ist von einem Kontinuum auszugehen und nicht davon, dass irgendwo ein Stopp ist. Vielmehr gibt es andere Risikofaktoren über das hinaus, was in den Stadien gerade erfasst wird. Sie erinnern sich vielleicht an die Daten zu den BRAF-Inhibitoren. Da war in den Studien IIIA drin. Dadurch überlappt sich das jetzt.

Vielleicht einen Punkt noch, der für uns wichtig ist. Ja, es geht um Gesamtüberlebenszeit. Aber: Kein Rezidiv zu erleben, ist für den Patienten ein Gewinn. Das ist nicht nur ein Surrogatparameter für Gesamtüberleben. Kein Rezidiv zu haben und nicht mehr mit Metastasen leben zu müssen, selbst wenn man heute sagen kann, damit kann man länger leben, ist ein Wert für sich alleine. Das heißt, wir legen schon großen Wert darauf, dass nicht nur Overall Survival als Endpunkt gewertet wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Weichenthal hat sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich fühle mich zu einer Wortmeldung genötigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, sehr gut.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Als ich von einem „Surrogatparameter“ gesprochen habe, habe ich das tatsächlich als einen Aspekt gemeint. Wir reden beim Melanom hier über Rezidivfreiheit. Deshalb nenne ich den etwas besonderen Endpunkt beim Melanom: Fernmetastasenfreiheit. Wenn ich Fernmetastasen bei einem Patienten diagnostiziere, ist das ein tief einschneidendes Lebensereignis. Das heißt, wir müssen mit dem Patienten darüber reden, dass er eventuell in absehbarer Zeit nicht mehr lebt. Insofern möchte ich das nur unterstreichen: Das nicht zu erleben, ist ein Nutzen, ganz klar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich nach 35 Minuten diese Befragung beenden wollen und dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, diese halbstündige Diskussion aus seiner Sicht zusammenzufassen. Herr Neugebauer, ich nehme an, dass Sie das machen werden.

Herr Neugebauer (BMS): Herr Vorsitzender, Herr Zahn, gerne. Ich hoffe, wir konnten Ihnen die Fragen, die aufgetreten sind, so weit beantworten. Wir konnten das unterstreichen, was ich in meinem Eingangsstatement kurz erläutert habe. Ansonsten habe ich keine weiteren Fragen und bedanke mich für die Zeit und für die gute Diskussion bei Ihnen. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Neugebauer. – Sie können selbstverständlich sicher sein, dass diese Diskussion in die weitere Beratung des Unterausschusses einfließt. Wir kommen damit zum Schluss dieser Anhörung. Ich möchte aber nicht enden, ohne mich bei den Teilnehmern herzlich zu bedanken. Das gilt insbesondere für die Kliniker, die uns hier mit Wort und Rat immer zur Seite stehen.

Diese Anhörung ist jetzt beendet.

Schluss der Anhörung: 14:37 Uhr