



Mündliche Anhörung

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

hier: Tebentafusp (D-768)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 5. September 2022
von 14:00 Uhr bis 14:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Immunocore Ireland Ltd:**

Herr Dr. Walzer

Herr Dr. Fuhr

Frau Dr. Wolf

Herr Krenberger

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Frau Prof. Dr. Hassel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) - Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA):**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Herr Prof. Dr. Dr. Bechrakis (nicht zugeschaltet)

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Braun

Frau Dr. Pfitzer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir machen weiter mit den Anhörungen, wie das montags üblicherweise der Fall ist.

Wir sind jetzt in der Anhörung zu KIMMTRAK. Es wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Wir haben es mit einer Orphan-Bewertung zu tun. Es geht um die Markteinführung des Wirkstoffes. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. August dieses Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Immunocore Ireland Ltd., als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer MSD Sharp & Dohme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Immunocore Ireland, sind zugeschaltet Herr Dr. Walzer, Herr Dr. Fuhr, Frau Dr. Wolf und Herr Krenberger, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die ADO Herr Professor Dr. Weichenthal und Frau Professor Dr. Hassel, für die DOG Herr Professor Dr. Ziemssen – Herr Professor Dr. Dr. Bechrakis ist nicht eingeloggt –, für MSD Herr Dr. Braun und Frau Dr. Pfitzer sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einfürend zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung auszuführen. Anschließend würden wir in die Frage- und Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Immunocore? – Bitte schön, Herr Walzer, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Besten Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, den therapeutischen Zusatznutzen unseres Orphan-Arzneimittels KIMMTRAK mit dem Wirkstoff Tebentafusp heute mit Ihnen zu diskutieren. Mein Name ist Stefan Walzer, ich bin Gesundheitsökonom und vertrete als Berater den Antragsteller Immunocore. Mit mir im Team sind Dr. Martin Fuhr, zuständig für klinische Fragen, Frau Dr. Alexandra Wolf, ebenfalls für klinische Fragen zuständig, und Sebastian Krenberger, zuständig für Fragen zum Dossier, insbesondere der Epidemiologie, Kosten und Patientenzahlen.

Immunocore ist ein aufstrebendes, forschendes Unternehmen, welches aus einem Spin-off der Universität Oxford in Großbritannien entstanden ist. Der Fokus der Forschung liegt dabei auf innovativen T-Zell-Rezeptor-Therapien, wie wir sie mit Tebentafusp heute besprechen. Weshalb sind wir heute hier? Sie haben es einleitend schon gesagt. In der bisherigen ... [akustisch nicht zu verstehen] hatten wir es schon ganz kurz ausgeführt. Tebentafusp ist eine Therapie von seltenen Erkrankungen, welche ab 1. April 2022 die Marktzulassung von der europäischen Kommission für die Immunotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, auch bezeichnet als Aderhautmelanom, erhalten hat. Das Medikament wurde unter dem Handelsnamen KIMMTRAK zugelassen und steht deutschen Patienten seit dem 1. Mai 2022 zur Verfügung.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA hat das CHMP dem Antrag von Immunocore auf ein beschleunigtes Verfahren stattgegeben, weil das Produkt als von großem Interesse für die öffentliche Gesundheit angesehen wurde. Dies wurde damit begründet, dass in der angegebenen Indikation ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht und die

für Tebentafusp vorgelegten Daten belegen, dass das Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der öffentlichen Gesundheit von großem Interesse ist. Darauf möchte ich im Folgenden näher eingehen.

Das Aderhautmelanom gehört zur Gruppe der okulären Melanome. Es ist eine seltene Krebserkrankung. Primäre Tumore gehen von den Pigmentzellen der Aderhaut, des Ziliarkörpers oder der Iris des Auges aus. Das Aderhautmelanom ist eine Erkrankung, die bei erwachsenen Patienten zu den häufigsten malignen Tumoren mit Ursprung am Auge zählt, im europäischen Vergleich – das hatten wir schon ausgeführt – mit einer durchschnittlichen Inzidenz von etwa 5 Fällen pro 1 Million postuliert.

In etwa 50 Prozent aller Fälle entstehen trotz einer angemessenen, patientenindividuell durchgeführten Behandlung metastatische Absiedlungen. Beim Aderhautmelanom erfolgt die ausschließlich hämatogene Metastasierung zu 90 Prozent in der Leber und selten in anderen viszerale Organen, beispielsweise der Lunge, der Knochen oder der Haut. Dies ist dadurch zu begründen, dass das Aderhautmelanom im Gegensatz zum kutanen Melanom keinen Zugang zum Lymphgefäßsystem hat. Die Prognose bei diesen Patientinnen und Patienten ist sehr schlecht. Das mediane Gesamtüberleben beträgt je nach Referenz um die 12 Monate. Die Ein- bzw. Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug nach der Entdeckung von Metastasen vor der Einführung von Tebentafusp gerade einmal 43 bzw. 8 Prozent. Zur Behandlung des metastasierenden Aderhautmelanoms existierte vor der Einführung von Tebentafusp keine zugelassene Standardtherapie, und es liegen international keine einheitlichen Behandlungsleitlinien vor. Behandlungsoptionen für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung werden weitgehend off Label vom kutanen Melanom übernommen. Sie sind mit einer sehr schwachen Evidenzbasis und damit zusammenhängend einer fehlenden Zulassung verbunden.

Wie Sie feststellen können, sind die Therapiemöglichkeiten somit stark eingeschränkt, und es besteht aktiver Bedarf an effektiven Therapieoptionen. Mit Tebentafusp steht erstmalig eine wirkungsvolle Therapie zur Verfügung, die einen nachgewiesenen beträchtlichen Effekt auf das Gesamtüberleben dieser Patienten und Patientinnen hat, erstmals mit einem medianen Gesamtüberleben von knapp zwei Jahren, nachgewiesen trotz der geringen Fallzahlen in einer qualitativ hochwertigen randomisierten, kontrollierten Studie. Sicherlich erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass wir trotz Orphan-Drug-Status ein vollständiges Dossier, basierend auf einer RCT und im Vergleich mit der vom G-BA definierten zVT, eingereicht haben. Zu Ihrer Bewertung der Studiendatenlage hatten wir bereits ausführlich schriftlich Stellung genommen.

Nichtsdestotrotz möchte ich kurz auf die Hauptergebnisse der RCT eingehen. Bezüglich der Sicherheit von Tebentafusp ist festzuhalten, dass die meisten unerwünschten Ereignisse, insbesondere Zytokinfreisetzungssyndrom und Hautausschlag, zu Beginn der Behandlung auftreten. Wir sprechen hier von den ersten drei bis vier Verabreichungen. Sie nehmen danach an Häufigkeit und Intensität ab. Insgesamt handelt es sich bei Tebentafusp um ein relativ sicheres Medikament. Die Abbruchquote lag bei der RCT bei 3,3 Prozent, womit wir eine der niedrigsten Abbruchquoten im Bereich der Onkologika vorweisen konnten.

Bei der Lebensqualität lässt sich zumindest eine Tendenz zugunsten von Tebentafusp erkennen. Wie im Modul 4 des Dossiers dargelegt, stellt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei einer Tebentafusp-Behandlung ein medianes Gesamtüberleben von 21,7 Monaten gegenüber der zVT mit einem eindrucksvollen Hazard Ratio von 0,51 dar. In einem neuen Datenschnitt vom April dieses Jahres, den wir zusammen mit unserer schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, konnten diese eindrucksvollen Ergebnisse bestätigt werden. Für diesen Endpunkt haben wir daher einen erheblichen Zusatznutzen, für die Gesamtbetrachtung einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Wir freuen uns auf die weitere Diskussion und erwarten nun Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Walzer, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an den pU; vielleicht können uns auch die Kliniker helfen. Im Anwendungsgebiet des Wirkstoffs sind Patienten enthalten, die ein inoperables Aderhautmelanom haben. In den Studien sind jedoch keine inoperablen Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden. Können Sie hierzu vielleicht die Ratio erläutern? Vielleicht können die Kliniker auch etwas dazu sagen: Sind die noch seltener als die ohnehin seltene Population? Wer vom pU kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Fuhr, bitte schön.

Herr Dr. Fuhr (Immunocore): Unser Kenntnisstand ist, dass tatsächlich der Anteil dieser Patienten sehr gering ist. Es liegt eine seltene Erkrankung vor. Da wir davon eine kleine Subgruppe haben, wäre aus der Studie aus statistischen Gründen keine Aussage für diese Gruppe treffbar gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das war auch meine Vermutung. – Frau Professor Hassel, dazu.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Ich kann ergänzen. Das ist wirklich eine verschwindend kleine Gruppe von Patienten. Ich denke, es ist übertragen, wie wir es üblicherweise beim kutanen Melanom machen: Wenn ein Melanom nicht resezierbar ist, sollte es einer Systemtherapie zugänglich sein. Das ist das Argument gewesen, das mit einzufassen. Aber es sind verschwindend wenige Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich habe noch eine formale Frage an den pU. Sie hatten von der EMA die Auflage, im August 2021 einen Datenschnitt vorzulegen. Den haben Sie jetzt im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Wieso ist er nicht schon mit dem Dossier vorgelegt worden?

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Das Problem war tatsächlich, dass wir noch keinen kompletten Studienreport vorliegen hatten und wir intern die Diskussion hatten, was wir am besten einreichen. Zu diesem Zeitpunkt war es so, dass wir den Studienbericht für den etwas früheren Datenschnitt hatten, den wir eingereicht hatten. Zur schriftlichen Stellungnahme hatten wir das komplette Paket verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Ziemssen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich wollte zu dem Punkt der Operabilität kurz Stellung nehmen. Das ist etwas, worüber wir als Fachgesellschaft nicht so glücklich sind, weil das nicht so klar definiert ist und im klinischen Alltag bei den Patienten Verunsicherung schaffen kann. Wir haben am Auge die besondere Situation, dass die Entscheidung, ob ein Tumor operabel ist, unter verschiedenen Gesichtspunkten gesehen werden kann. Heißt es operabel für den Erhalt der Sehkraft? Da gibt es durchaus Tumore, die so zentral liegen, dass jede Art von Behandlung zu einer Verschlechterung führt, und deshalb, wenn sie zum Beispiel einer Protonentherapie oder einer anderen Brachytherapie nicht zugänglich sind, nur beobachtet werden. Hingegen ist die Situation, dass das eine vitale Indikation ist, dass Schmerzen oder das Überleben davon abhängen, dass man das Auge nicht enukleieren könnte, also den Augapfel entfernen könnte, so extrem selten, dass ich mich frage: Wenn Sie selber sagen, in der Statistik kann man keine Aussage machen, wieso wird das überhaupt in die Indikation oder in das Label aufgenommen? Ich weiß, dass es auch bei der FDA sprachlich das semantische „inoperabel“ oder „metastasiert“ gibt, aber nüchtern muss man festhalten: Die Studien beschreiben allein das metastasierte Aderhautmelanom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte nicht in diese inhaltliche Frage hineingehen. Mir ging es um den Punkt mit den nachgereichten Daten. Wir haben hier eine relativ lebhafte Diskussion, wie Sie merken, weil verschiedene Fachgebiete beteiligt sind, die Ophthalmologen, die Dermatologen, die mit dem Melanom sehr viel Erfahrung haben, und wir. Es ist ziemlich nervig, wenn die Daten, die Sie einreichen, uns nicht verfügbar sind. Die nachge-

reichten Daten sehen wir nicht. Wir haben diskutiert. Wir haben unter uns intensiv diskutiert, was eine gute Vergleichstherapie ist. Wir haben uns die Daten angeschaut. Jetzt hören wir, dass es neue Daten gibt. Ich kann es nicht ändern, aber ärgerlich ist es trotzdem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Fragen, bitte, seitens der Bänke oder der PatV. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie Sie angemerkt haben, liegen jetzt mit der Stellungnahme neue bzw. aktualisierte Daten aus dem Datenschnitt August 2021 vor. Ich frage mich, warum Sie auf die Kritik der FB Med nicht eingegangen sind und keine Time-to-Event-Analysen für die Gesamtraten der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt haben, SUEs, schwere UEs, wie das letzten Endes in den AMNOG-Verfahren üblich ist, sondern sich anscheinend nur auf die AESIs konzentriert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Fuhr, bitte.

Herr Dr. Fuhr (Immunocore): Die von Ihnen angesprochenen Analysen liegen leider nicht vor. Das heißt, dazu können wir auch weiterhin keine Stellung beziehen. Sie liegen uns schlichtweg leider nicht vor. Sie haben recht, dass umfangreiche Analyse immer gewinnbringend ist und dass man so etwas in Zukunft sicherlich anstreben sollte. Aber wir können das zum jetzigen Zeitpunkt nicht liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Nachfrage? – Wir nehmen das zur Kenntnis.

Herr Dr. Jantschak: Ja, wir nehmen das zur Kenntnis. Ich verstehe nur nicht, warum Sie diese Analysen nicht selber durchführen. Es sind ja Ihre Daten. Sie sagen, sie liegen Ihnen nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie ergänzen, Herr Fuhr?

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Ich kann Ihre Frage komplett verstehen, nicht die Wertung davor. Es ist grundsätzlich schon beantwortet. Es ist ein bisschen das Problem von kleinen Unternehmen. Wir haben die Daten nicht auf unserem Rechner. Das heißt, es gibt verschiedene Zuständigkeiten, verschiedene Leute und Abteilungen, die dafür wiederum zuständig sind. Teilweise sind, so blöd es klingt, manche Analysen vorrangig, beispielsweise solche, die sich noch im Zulassungsprozess befinden, USA, Europa etc., und wir konnten diese Analysen teilweise nicht durchführen. Wir hatten in der Stellungnahme schon ausgeführt, warum – das war auch die interne Diskussion – die Analysen so nicht durchgeführt wurden. Die Idee dahinter war, dass die Follow-up-Zeit zwischen den beiden Behandlungsarmen ähnlich lang war. Das hatten wir in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt. Dementsprechend wurde intern zumindest teilweise die Meinung vertreten, dass kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker wegen der Effektmodifikation beim Gesamtüberleben, die wir anhand der Werte der Laktathydrogenase gesehen haben. Wie würden Sie das einschätzen, auch vor dem Hintergrund, dass man das beim metastasierten Melanom ebenfalls kennt und das einen prognostischer Faktor bei der Krankheit darstellen kann? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer von den Klinikern kann etwas dazu sagen? – Der Andrang ist begrenzt. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielen Dank. – Wie Sie richtig sagen, das kennen wir von anderen Situationen beim Melanom, auch bei anderen Tumoren. Beim Melanom ist es sehr ausgeprägt, dass die LDH ein deutlicher sowohl prädiktiver als auch prognostischer Marker ist und dass sich Effekte differenziell zeigen. Der Punkt ist natürlich: Wenn wir nach solchen mit hoher LDH und niedriger LDH stratifizieren, dann zeigt uns das nur, dass eine gewisse

Interaktion besteht. Dennoch ist der Eindruck, den ich von den Studienergebnissen mitgenommen habe, dass das tatsächlich nicht zeigt, dass es nur in einer der Subgruppen wirksam wäre, sondern dass wir tatsächlich sehen, dass es in der einen Gruppe pointierter wirksam ist als in der anderen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichenthal. – Frau Professor Hassel.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Ich kann das nur unterstützen. Letztlich zeigt das, dass Immuntherapien – dazu gehört Tebentafusp – umso besser wirken, je früher wir in der Fernmetastasierung sind und je besser die Prognose ist. Aber es heißt nicht, dass Patienten mit einer höheren Tumorlast nicht profitieren können. Es war nicht signifikant in der Subgruppenanalyse, aber es ist eine Subgruppenanalyse. Letztlich hat sich trotzdem ein Benefit zugunsten von Tebentafusp gezeigt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht zur Ergänzung für die, die nicht so in der Medizin drin sind. LDH ist ein Enzym, das in sehr vielen Zellen vorhanden ist, in roten Blutkörperchen und fast allen Körperzellen. Es gibt eine Reihe von Isoenzymen, die wir in der Klinik differenzieren, wenn es wirklich nötig ist. Das heißt, das ist so ubiquitär vertreten und kann durch so viele Faktoren beeinflusst werden, dass es für uns nie prädiktiv ist, sondern nur prognostisch relevant sein kann. Wir können aufgrund eines solchen Markers schlecht eine Therapie steuern. Das kann auch bei Gesunden innerhalb weniger Tage um 100 rauf oder runter schwanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Marx, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank!)

Frau Hartwig, FB Med.

Frau Dr. Hartwig: Einen schönen guten Tag! Meine Frage hat sich weitestgehend geklärt. Dennoch möchte ich mich kurz anschließen. Sie sprachen davon, dass Sie in der Stellungnahme angegeben haben, dass die Beobachtungsdauer in der Studie 202 zwischen den Studienarmen nicht unterschiedlich ist. Es liegen keine Daten vor. Sie haben jetzt gesagt, dass es unter Umständen unerheblich sei. Ich wollte darauf eingehen, da sich für die Sicherheit die Beobachtungszeit direkt an die Behandlungszeit koppelt, da die Sicherheit nur im Bereich der Behandlungszeit plus 90 Tage erhoben wird. Hier in der Studie liegt ein relevanter Unterschied von 60 Prozent vor, also 163 vs. 65 Tage. Daher wäre es für die Bewertung unabdingbar, dass diese Daten mit Hazard Ratios vorliegen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten Sie als pU darauf replizieren? Das war eine Anmerkung.

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Wir können nichts versprechen. Wir haben von uns aus schon vor der Kritik Ihrerseits intern versucht zu pushen. Wir können schauen, was wir tun können, welche Daten wir gegebenenfalls nachreichen können. Ich bin allerdings eher skeptisch. Das, was jetzt vorliegt, auch in der ISS-Analyse, was wir mit eingereicht haben, ist im Prinzip das, was uns insgesamt als deutsches Team vorliegt.

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

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Ich kann dazu aus klinischer Sicht eine Angabe machen. Letztlich ist es bei Tebentafusp so, dass wir unter der Therapie, also bevor die Therapie beendet ist, die meisten Nebenwirkungen tatsächlich zu Beginn der Therapie haben. Wenn die Patienten länger unter Therapie sind, haben sie praktisch keine Nebenwirkungen mehr unter den wöchentlichen Gaben. Das heißt, die Angaben, die uns fehlen, wenn wir unterschiedliche Behandlungszeiten haben, sind vor allen Dingen die Spätnebenwirkungen, die wir prinzipiell nicht ausschließen könnten. Da kann ich aus klinischer Sicht nur sagen: Von den vielen

Patienten, die ich schon behandelt habe, habe ich nicht eine Spätnebenwirkung auf das Medikament erlebt. Aber das wäre etwas, was man im Anwendungsbereich nacherheben könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hassel. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer, und zwar zur klinischen Relevanz der Hauttoxizität. Ich habe jetzt mitbekommen, dass die faktisch nur in den ersten Wochen eintritt und dann reversibel zu sein scheint. Ist das vom Ausmaß her vergleichbar, was man von TKIs bei der Behandlung des Melanoms kennt, und ist das wirklich nur ein akut auftretendes Problem? Denn es scheint mit dem Wirkmechanismus verbunden zu sein.

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

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Vielleicht kann ich dazu direkt etwas sagen, weil ich das wissenschaftlich untersucht habe und dazu ein Manuskript einreiche. Es ist tatsächlich so, dass man das mit keiner Nebenwirkung an der Haut von irgendeinem anderen Medikament vergleichen kann, weil es den spezifischen Mechanismus hat, dass die Melanozyten in der Haut von T-Zellen attackiert werden. Das führt dazu, dass die Melanozyten in der Haut über die Zeit abnimmt. Deswegen hat man dieses Exanthem oder Rash, wie es im Englischen heißt, mit jeder Gabe weniger. Klinisch imponiert es vor allen Dingen. Es sieht aus wie ein Sonnenbrand. Es kann nach der ersten Gabe für die Patienten heftig sein, brennen wie ein Sonnenbrand, sogar mit Blasen einhergehen. Ich würde es eher damit vergleichen. Es nimmt aber mit jeder Gabe im wöchentlichen Rhythmus ab. Die Patienten haben praktisch mit der vierten bis fünften Gabe gar keinen Hautausschlag mehr. Insofern ist das etwas, was man gut behandeln kann. Den Hautausschlag kühlt man, wenn die Patienten das haben. Man kann lokale Steroide anwenden. Aber es gibt sich von alleine. Es ist wirklich unproblematisch. Zur Information: Ich bin Dermatologin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hassel. – Herr Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Frau Professor Hassel hat umfangreiche Erfahrung. Ich kann dem nichts hinzufügen. Ich ziehe zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Zusatzfrage. Werden die Patienten dadurch lichtempfindlich? Wenn die Melanozyten verschwinden oder, besser gesagt, abgetötet werden, müsste die UV-Strahlung durch das Sonnenlicht Auswirkungen haben.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Wir raten unseren Patienten natürlich, sich nicht der Sonne auszusetzen. Das machen wir sowieso. Ich habe noch nicht einen Patienten nach Tebentafusp gehabt, der einen Sonnenbrand entwickelt hat. Das ist anders als bei Vitiligo. Die Melanozyten verschwinden nicht komplett, sie rarifizieren sind. Das haben wir im Verlauf mit Biopsien untersucht. Aber natürlich: Der Sonnenschutz ist bei diesen Patienten auf jeden Fall eingeschränkt. Sie müssen sich vor der Sonne schützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hassel. – Herr Jantschak, okay?

(Herr Dr. Jantschak: Danke!)

Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Wir kennen Vitiligo auch sonst, das Verschwinden von Melanozyten, dass die Haut ganz hell wird und nicht mehr pigmentiert, von immunvermittelten Nebenwirkungen bei anderen Therapien. Man ist von der fotobiologischen Seite her erstaunt, wie wenig das bei den im Schnitt ohnehin hellhäutigen Patienten an Unterschied macht. Das heißt, über die Maßnahmen, die wir Melanompatienten ohnehin empfehlen, was

den Sonnenschutz angeht, sieht man so gut wie nie, dass es zu überschießender Empfindlichkeit kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichenthal. – Herr Jantschak, okay? – Weitere Fragen, bitte. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, anknüpfend an das, was am Anfang diskutiert wurde, nämlich, dass die ganze Eventauswertung, die wir üblicherweise ansehen, nur für die AESIs vorliegen und Sie sie intern für die Gesamtraten nicht bekommen können, die für uns die entscheidungsrelevanten Safety-Parameter sind. Die Programme, die dafür geschrieben werden müssen, sind die gleichen, ob man die über einzelne AESIs laufen lässt oder ob man sie über die Gesamtraten laufen lässt. Eigentlich müssten zumindest von den SUEs, die ja meldepflichtig sind, die Gesamtraten vorliegen und von den schweren UEs bei onkologischen Erkrankungen üblicherweise ebenfalls, auch im Studienbericht. Gäbe es nicht doch eine Möglichkeit, da nichts neu programmiert werden muss, ein vorhandenes Programm ohne den Filter von AESIs laufen zu lassen, sodass Sie das doch noch nachliefern können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU.

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Ich hatte es vorhin schon gesagt: Wir nehmen das sehr gerne auf und bringen es intern nach Großbritannien. Dort liegen die Daten. Uns wäre auch daran gelegen, wenn wir zumindest die von Ihnen gerade erwähnten Daten nachreichen können. Versprechen kann ich allerdings zum jetzigen Zeitpunkt nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, wir nehmen zur Kenntnis: Auch in kleinen Unternehmen sind der Datenfluss und die Transparenz manchmal aus Gründen, die wir nicht nachvollziehen können, suboptimal. Da tröstet mich, bezogen auf den Gemeinsamen Bundeausschuss, aber macht es nicht besser. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer hinsichtlich des Stellenwertes von Dacarbazin. Es ist beim schwarzen Hautkrebs, wie wir das verstanden haben, mittlerweile eine Art Kunstfehler, das einzusetzen. Aber es scheint hier doch noch eine Bedeutung zu haben. Oder gibt es dort Unterschiede hinsichtlich der Relevanz der Immuntherapien, die ja auch eingesetzt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Professor Hassel.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Auch beim kutanen Melanom ist es kein Kunstfehler, DTIC einzusetzen. Es ist nach wie vor, wenn wir Chemotherapie machen, unsere Standardchemotherapie. Zum Glück haben wir so gute Therapien beim kutanen Melanom, dass wir es praktisch nicht mehr verwenden. Für das Uveamelanom ist das leider nicht so, weil man sagen muss, dass alle anderen Therapien, also auch PD-1-Mono oder auch Ipi-Nivo-Kombination nur eine geringe Wirksamkeit haben, sodass Chemotherapien durchaus zum Therapiestandard gehören. Da ist es tatsächlich so, dass es zumindest keine Studien gibt, die sagen, DTIC wäre schlechter als eine andere Chemotherapie. DTIC ist in Deutschland nicht der Standard, den wir normalerweise beim Uveamelanom machen. Wir bevorzugen eher Treosulfan/Gemcitabin. Das ist eine Studie gewesen, die nicht nur in Deutschland läuft. Insofern hat man mit dem DTIC einen guten Mittelweg gefunden, im Vergleichsarm eine Chemotherapie aufzunehmen. Letztlich muss man aber sagen, dass aufgrund der schlechten Wirksamkeit das DTIC von den Investigatoren letztlich kaum gewählt wurde. Die Chemotherapie bekam eine verschwindend kleine Zahl von Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hassel. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Da kann ich im Prinzip nur ergänzen. Wenn wir beim kutanen Melanom sagen, dass Dacarbazin, also DTIC, eine schlechte Option ist, weil nicht nur

geringe Ansprechraten, sondern auch sehr schnelles Therapieversagen da sind, muss man schon sagen: Nach dem, was man an retrospektiven Analysen hat, ist es beim Uveamelanom noch schlechter. Man sieht definitiv so gut wie nie ein Ansprechen. Das schlägt sich darin nieder, dass das in der Studie kaum gewählt wurde. Wenn, dann macht man das aus kompletter Not.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weichenthal. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet? – Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern gewünscht, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder sie, Herr Walzer?

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Ja, das übernehme ich gerne. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank an das Gremium für die angeregte Diskussion, vielen Dank an die klinischen Experten für die Ausführungen hierzu! Ganz grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass sich diese Patientinnen und Patienten in einer besonders kritischen klinischen Situation befinden. Es gab bisher keine wirkungsvollen Therapien für das metastasierte Aderhautmelanom. Mit dem Orphan-Arzneimittel Tebentafusp liegt diese Not erstmals nicht vor, mit einem nachgewiesenen beträchtlichen Effekt auf das Gesamtüberleben, basierend auf einer RCT gegenüber der deutschen zVT.

Was wir auch mitgenommen haben, war die nochmalige Anregung bezüglich der Time-to-Event-Analyse. Das werden wir in das Immunocore-Haus mitnehmen. Wir würden uns freuen, wenn wir gegebenenfalls die eine oder andere Analyse nachreichen können. Versprechen können wir zum jetzigen Zeitpunkt leider nichts.

Ansonsten möchte ich mich für die konstruktive Diskussion bedanken und wünsche Ihnen einen schönen Restmontag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an die Vertreter des pU, an die klinischen Experten! Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns verlassen.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14:34 Uhr