

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ipilimumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 29. April 2014
von 11.53 Uhr bis 13.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hermann

Herr Neugebauer

Herr Dr. Schwenke

Frau Slawik

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Hennig (nicht anwesend)

Frau Barth

Frau Dr. Lilla

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Kaskel

Frau Teewag

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

Herr Dr. Knoerzer

Frau Dr. Schöbel

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

Herr Dr. Wille

Frau Dr. Köberle

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

Herr Prof. Dr. Weichenthal (nicht anwesend)

Herr Prof. Dr. Schadendorf

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.53 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a, Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet.

Ausgangspunkt des Stellungnahmeverfahrens und des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 13.03.2014, die Sie alle kennen und zu der Sie auch Stellung genommen haben. Das IQWiG sieht in dem vorgelegten Dossier – anders als der pharmazeutische Unternehmer – keine geeigneten Daten, aus denen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der pharmazeutische Unternehmer sieht das anders. Er sagt, dass der Zusatznutzen aus dem von ihm vorgelegten indirekten Vergleich der patientenindividuellen Daten aus verschiedenen Studien durchaus abgeleitet werden könne. Der Kernpunkt, über den wir uns heute unterhalten müssen, ist die Frage: Was ist mit der Verwertbarkeit und der Aussagekraft dieser Daten, die hier im Raume stehen?

Wir haben heute ein volles Haus. Ich muss der guten Ordnung halber die Teilnehmer einzeln begrüßen, auch für das Protokoll. Ich begrüße Herrn Dr. Hermann, Herrn Neugebauer, Herrn Dr. Schwenke und Frau Slawik von Bristol-Myers, Herrn Dr. Wille und Frau Dr. Köberle von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Herr Professor Weichenthal von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie fehlt. Ich begrüße Herrn Professor Schadendorf, ebenfalls von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Herrn Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Herr Dr. Hennig von GlaxoSmithKline ist nicht da, aber ich begrüße hier Frau Dr. Lilla und Frau Barth von Glaxo. Ich begrüße Herrn Dr. Erdmann von medac, Herrn Dr. Kaskel und Frau Teewag von MSD, Herrn Dr. Knoerzer und Frau Dr. Schöbel von Roche. Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch waren auch in der vorherigen Anhörung schon da. Damit haben wir Sie alle.

Im Verfahren haben Stellung genommen: Bristol-Myers, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Glaxo, medac, MSD, Roche und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Mein Vorschlag wäre, dass wir mit Bristol beginnen und dass Sie kurz vortragen, was Ihre wesentlichen Gesichtspunkte sind. Sie kennen das Verfahren ja schon, Herr Neugebauer, dass wir nicht mehr alles vorlesen, sondern nur die entscheidenden Punkte, und dass wir auf dieser Basis dann in eine Diskussion eintreten. Wer beginnt? – Herr Neugebauer, bitte schön.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank, Herr Hecken, dass wir heute noch einmal die Gelegenheit haben, auch wenn das Verfahren das so vorsieht. Wir begrüßen es außerordentlich, dass wir zu unserem Produkt heute hier noch einmal Stellung nehmen können. Ich glaube, es ist auch in Ihrem Sinne, wenn wir nicht durch die komplette Stellungnahme gehen – Sie, Herr Hecken, haben das gerade schon angesprochen –, sondern uns heute auf den Punkt konzentrieren, der unserer Meinung nach der wichtigste Punkt auf der Agenda ist. Wir würden heute ganz gerne den zentralen Punkt Ergebnissicherheit unserer Daten zum Zusatznutzen von Ipilimumab besprechen und uns anschließend in die Diskussion begeben, um Ihre Fragen zu beantworten. So ist der Vorschlag von unserer Seite. Ich habe Sie so verstanden, Herr Vorsitzender, dass Sie das auch so sehen.

Bevor ich einsteige, darf ich Ihnen noch das heutige Team kurz vorstellen. Das ist hilfreich, damit man nachher die Fragen zuordnen kann, also wer welche Fragen bei Bristol-Myers beantwortet. Zu meiner

linken Seite ist Frau Slawik. Sie ist für das Dossier verantwortlich. Sie ist in meinem Team für Ipilimumab und für die Immunonkologie zuständig, für Access. Zur rechten Seite ist Herr Dr. Hermann. Er ist Mediziner und in Deutschland für die Immunonkologie bei Bristol-Myers Squibb zuständig. Rechts außen ist Herr Schwenke. Er ist Biostatistiker und hat uns bei der Erstellung des Dossiers begleitet. Die Fragen der Methodik im Speziellen wird also Herr Schwenke beantworten.

In den vergangenen Monaten haben Sie sich viel mit dem Indikationsgebiet des fortgeschrittenen malignen Melanoms auseinandergesetzt, meine Damen und Herren, es ist Ihnen somit auch sehr vertraut, aber lassen Sie mich dennoch noch einmal kurz auf Ipilimumab eingehen, bevor wir zu dem Punkt der Ergebnissicherheit kommen.

Was ist Ipilimumab? – Ipilimumab war 2011 die erste Substanz für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, für die nach vielen Jahren erfolgloser Forschung die Chance auf Lebensverlängerung gezeigt werden konnte. Ipilimumab wurde zunächst für Patienten zugelassen, die bereits eine Vortherapie bekommen haben. Es ist ein Immunonkologikum, das den Tumor über die Stärkung des körpereigenen Immunsystems bekämpft. Das Besondere bei Ipilimumab ist, dass es gegenüber der bisherigen Therapieoption von Dacarbazin oder Best Supportive Care das Ein- und Zweijahresüberleben verdoppelt – das ist doch entscheidend – und Patienten erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben gab. Vor fast zwei Jahren haben wir mit Ihnen zusammen hier im G-BA gesessen, und Sie haben einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ipilimumab bei den vortherapierten Patienten anerkannt. In der klinischen Routine hat Ipilimumab unabhängig – ich betone: wirklich unabhängig – von der Therapielinie inzwischen einen festen Platz.

Heute sprechen wir über den Einsatz von Ipilimumab bei Patienten, die noch keine systemische Vortherapie erhalten haben. Das Dilemma, auf das ich gleich zu sprechen komme, ist folgendes: Bislang war es für die Ärzte das Dilemma, dass zuerst Dacarbazin eingesetzt werden musste, für das es keinen Nachweis – ich betone das ausdrücklich – auf die Verbesserung des Überlebens gibt, und erst danach mit Ipilimumab eine Therapieoption gewählt werden konnte, für die – ich sage das ausdrücklich – schon heute ein Nachweis für eine Lebensverlängerung in der Ersttherapie nachgewiesen worden ist. Dieses Dilemma war für uns nur mit dem rechtlichen Verweis auf die Zulassung an die Ärzte und auch an die Patienten vermittelbar.

Dieses Problem ist jetzt insoweit behoben, da wir mit der Indikationserweiterung erfreulicherweise die Zulassung für die vortherapierten und für die nicht vortherapierten, also für die therapienaiven, Patienten bekommen haben und somit Ipilimumab auch in der Erstlinientherapie eingesetzt werden kann. Obwohl wir befürchten mussten – das ist für mich das Entscheidende; ich glaube, es ist auch wichtig, dass ich das heute noch einmal deutlich mache –, dass die verfügbare Evidenz, auf die wir in Kürze noch separat eingehen, zu großer Unsicherheit im nationalen HTA-Verfahren und hier im Speziellen im AMNOG-Verfahren führen kann, hat sich BMS an der Stelle sehr bewusst für diese Zulassungserweiterung entschieden, um dieses Dilemma für die Ärzte oder im Speziellen für die Patienten aufzulösen.

Das bringt mich in dem Zusammenhang auf die zVT. Zwischenzeitlich existieren verbesserte Therapieoptionen für die BRAF-positiven Patienten, die etwa 40 bis 50 Prozent der Gesamtpopulation ausmachen. Sie haben Vemurafenib für die BRAF-positiven Melanompatienten jüngst – also, wir empfinden es so, aber vielleicht es ist noch ein laufendes Verfahren – als neue Vergleichstherapie bestimmt. Das begrüßen wir. Warum? Weil man damit der schnellen Veränderung der Therapieoptionen beim malignen Melanom adäquat Rechnung trägt. Wir haben diese Entwicklung in unserem Dossier im November bereits berücksichtigt und ergänzend einen indirekten Vergleich dargestellt, bei dem – das muss man deutlich sagen – kein Nutzen herauskam, aber auch kein Schaden.

Dennoch gestatten Sie mir zwei Anmerkungen zu dem Thema, also zum direkten Vergleich gegen Vemurafenib. Wir beantworten damit heute nicht nur die versorgungsrelevante Frage. Es geht um eine Therapieoption, die eine andere nicht ablöst, sondern es ist vielmehr eine neue Therapieoption, die hinzukommt. Das ist, glaube ich, entscheidend. So darf man es heute sicherlich sehen. Da die Wirksamkeit von Ipilimumab unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus besteht, was wir mit den retrospektiven Analysen gezeigt haben, ist die Zulassung für uns unabhängig vom BRAF-Status erteilt worden. Das ist, glaube ich, ganz wichtig. Wir haben dies in unserem Dossier dargestellt. Insofern möchte ich jetzt nicht noch weiter darauf eingehen. Wir können nachher gerne Fragen dazu beantworten. Das ist der Hintergrund, warum der BRAF-Status in unseren Studien nicht prospektiv erhoben wurde und wir die Aussagen gegenüber Dacarbazin und Vemurafenib jeweils für die gesamte Patientenpopulation tätigen können.

Wir sind heute hier, um über die Ergebnissicherheit mit Ihnen zu diskutieren. Das ist die heutige Zielsetzung, die ich eingangs erwähnt hatte. Wir möchten Ihre Fragen zur Ergebnissicherheit des Zusatznutzens bestmöglich beantworten und auf Ihre Fragen eingehen. Uns allen ist bewusst – das ist hier ganz entscheidend –, dass die Zulassungserweiterung aufgrund des therapeutischen Bedarfs und der Gesamtschau der Übertragbarkeit der Daten erfolgt ist und nicht – ich betone ausdrücklich: nicht – auf Basis einer direkten Vergleichsstudie, die Sie und ich heute in dieser Diskussion sicherlich gewünscht hätten. Diese können wir leider nicht vorlegen. Dennoch – ich sage das bewusst und überzeugt – sind wir der Meinung, dass die verfügbare Evidenz unter Anwendung adäquater Methodik geeignet ist, den Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin auch nach den Kriterien der Verfahrensordnung eindeutig zu belegen.

Gestatten Sie mir an dieser Stelle kurz eine Anmerkung aus der Sichtweise der EMA, der europäischen Zulassungsbehörde, zu Ipilimumab. Wenngleich ich weiß, dass wir hier heute über die Nutzenbewertung sprechen und nicht über die Zulassung, ist es für das Verfahren doch ganz wichtig, auch diesen Standpunkt noch einmal näher zu betrachten. Die EMA schlussfolgerte, dass es keinerlei pharmakologische oder klinische Rationale für die Annahme gibt, dass Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen vorbehandelten und unvorbehandelten Patienten existieren. Sie begründete weiter, dass die Vorteile von Ipilimumab im Gesamtüberleben konsistent und unabhängig von der Vorbehandlung existieren, während ein solcher Effekt für Dacarbazin – ich kann mich da nur wiederholen – bis dato faktisch nie nachgewiesen worden ist. Vor diesem Hintergrund ist die Zulassungserweiterung auf Basis von Patientendaten aus den Studien der Phase II und III erfolgt, die Ipilimumab im neuen Indikationsgebiet mit dem zugelassenen Therapieregime untersuchten, ergänzt um die Daten aus der Beobachtungsstudie in den USA, wo Ipilimumab schon seit längerem in der Erstlinientherapie zugelassen ist.

Was heißt das nun für uns heute hier, für das AMNOG-Verfahren? – Genau über diese Datenbasis sprechen wir. Wir haben keine andere Datenbasis, die wir Ihnen vorlegen können. Die Datenbasis, die wir heute haben, ist die Grundlage der Diskussion. Zum Beleg des Zusatznutzens sind wir wie folgt vorgegangen – lassen Sie mich kurz darauf eingehen –: Die verfügbare Evidenz konnte metaanalytisch zusammengefasst werden und, da wir über sämtliche patientenindividuellen Daten verfügen, mittels eines Matchings mit dem Dacarbazin-Arm einer großen Phase-III-Studie verglichen werden. Wir zeigen unserer Meinung nach den Zusatznutzen also mittels eines adjustierten historischen Vergleiches. Darüber können wir nachher gerne noch sprechen; das ist, glaube ich, wichtig, weil ich denke, dass wir da noch Gesprächsbedarf haben. Wir zeigen den Zusatznutzen – ich betone das noch einmal und möchte es unterstreichen – anhand eines adjustierten historischen Vergleiches.

In der im November eingereichten Datenanalyse ist uns ein Fehler unterlaufen; das haben Sie in der Stellungnahme vielleicht mitbekommen. Wir danken dem IQWiG für den Hinweis darauf. Wir sind da-

rauf gekommen, weil Sie uns auf diesen Datenfehler aufmerksam gemacht haben. Wir haben diesen sofort behoben und die Daten an dieser Stelle eingearbeitet. Für diesen Fehler kann ich mich nur entschuldigen. Heute liegt die nachgebesserte Datenanalyse zu dieser Stellungnahme vor. Also sind wir auf dem aktuellen Stand.

Was heißt das nun für unser Ergebnis? – Die Effektmaße zeigen in sämtlichen Sensitivitätsanalysen eindeutig eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin. Die Verträglichkeit und die zutreffenden Vorsichtsmaßnahmen unter Ipilimumab bei therapienaiven Patienten unterscheiden sich nicht von dem alten Indikationsgebiet. Im direkten Vergleich gegenüber Best Supportive Care wurde von Ihnen damals ein größerer Schaden bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen festgestellt. Wir haben dies in der Anhörung vor zwei Jahren ausgiebig diskutiert; ich kann mich gut daran erinnern. Der G-BA hatte es dann aufgrund der getroffenen Vorsichtsmaßnahmen sowie der Behandelbarkeit, der Verträglichkeit ausdrücklich nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, um den Zusatznutzen herunterzustufen. In der Übertragbarkeit auf das neue Indikationsgebiet halten wir diese Schlussfolgerung für gleichermaßen zutreffend, da davon ausgegangen werden darf, dass Dacarbazin als Chemotherapie nicht besser verträglich ist als Best Supportive Care; das zeigen auch die Daten aus dem historischen Vergleich, die wir Ihnen mit eingereicht haben.

Ich möchte betonen, dass wir es als sehr positiv wahrgenommen haben, dass sich das IQWiG an dieser Stelle dem Vorgehen mit unserer Methode sehr differenziert genähert hat, auch wenn wir im Letzten dann doch auseinanderliegen. Konkrete Bedenken, dass das Ergebnis verzerrt sein könnte, haben wir mit dem vorgelegten aktualisierten und korrigierten Vergleich der neuen Sensitivitätsanalyse adressiert und hoffentlich, wie ich meine, auch ausräumen können. Aber darüber wird Herr Schwenke nachher in der Diskussion von der biostatistischen Warte her gerne mit Ihnen diskutieren und auch Ihre Fragen beantworten.

Ich komme nun zum Schluss und auch zur Schlussfolgerung. Mit den neuen und aktualisierten Ergebnissen und nach Klärung der Fragen zu den einzelnen Störgrößen in der Datenanalyse zeigt sich, wie wir meinen, erneut ein beeindruckender Effekt von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben der Patienten, aus dem wir einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin ableiten. Meine Damen und Herren, wir bitten Sie und ich bitte Sie schon jetzt, in Ihrer Entscheidung die umfassende Datenbasis und die gewählte Methodik vor dem Hintergrund der Versorgungssicherheit – das ist für uns ganz wichtig – zu würdigen. Es geht dabei keineswegs um die Schaffung eines Präzedenzfalles im AMNOG-Prozess, sondern vielmehr um die medizinisch und methodisch adäquate Beschreibung – das ist ganz wichtig – des Zusatznutzens in diesem konkreten Fall und seiner Ergebnissicherheit.

Ich weiß, das war jetzt ein bisschen länger, aber es war uns sehr wichtig, dass wir das noch einmal ausführen und sozusagen vorab als Statement für die Diskussion mit Ihnen heute in den Raum stellen. Ich hoffe, es hat ein bisschen Klarheit bei Ihnen gebracht. Wir stehen jetzt gerne zur Diskussion und sind offen Ihren Fragen gegenüber. Diese gibt es sicherlich. Der IQWiG-Bericht hat ja die eine oder andere Frage aufgeworfen. Wir sind heute hier, um über diese Fragen mit Ihnen zu diskutieren. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Ich habe – das hatte ich eingangs vergessen – an alle, die sich melden, noch die herzliche Bitte, wegen des Wortprotokolls jeweils den Namen und die Entsendeorganisation bzw. Firma zu nennen und die Mikrofone zu benutzen.

Gibt es Fragen zu dem, was Herr Neugebauer jetzt einleitend gesagt hat? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine ganz kurze Frage. Sie haben ja kurz erläutert, warum Sie diese Subgruppen – wir haben ja mutiert und nicht mutiert – nicht dargestellt haben, nämlich weil die Zulassung für die Gesamtpopulation erteilt wurde. Habe ich das richtig verstanden? BRAF ist ja nicht nur ein Prädiktor auf das Therapieansprechen, auf die TKIs, sondern auch ein negativer prognostischer Marker, wenn ich da richtig informiert bin. Insofern wundert mich das ein bisschen, dass Sie das nicht ohnehin in Ihrem Dossier entsprechend berücksichtigt haben. Könnten Sie vielleicht dazu etwas sagen?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Aus medizinischer Sicht kann Herr Hermann sicherlich gleich etwas dazu sagen.

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): Sehr gerne. – In der Phase-II-Studie konnte – das war auch schon Gegenstand des letzten Verfahrens – gezeigt werden, dass die Wirkung von Ipilimumab unabhängig vom BRAF-Status ist. Zusätzlich gab es Hinweise, dass die BRAF-Mutation ein prognostischer Marker ist. Stand heute ist: Das kann nicht mehr so gehalten werden.

Frau Dr. Chr. Müller: Okay.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen von den Bänken? – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich brauche Ihre Hilfe zu den Patientenzahlen. Sie sehen mich da völlig verloren. Sie haben ja jetzt die Patientenzahlen auch aktualisiert und schreiben, Sie haben den dritten Datenschnitt ausgewertet. In den beiden Studien – 338 und Folgestudie – sind beide Male Patienten im ursprünglichen Dossier ausgewertet, die vom 1. April 2011 bis 13. September 2012 behandelt wurden und dann ein Jahr hatten. Sie haben dann gesagt: jährliche Analyse. Dann wäre es ja irgendwie frühestens April 2013 und dann frühestens April 2014. Sie haben aber die Zahlen schon im April 2014 eingereicht, und das wäre ja dann auch erst der zweite Datenschnitt. Ich verstehe es einfach nicht. Da brauche ich Ihre Hilfe.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb): Die Bezeichnung Datenschnitt ist an der Stelle eine deutsche Bezeichnung. Das entspricht nicht dem Vorgehen der amerikanischen Auswertungen. Wir haben den Datenschnitt genutzt für die aktualisierte Darstellung, die jetzt mit der Stellungnahme eingegangen ist, die 430 Patienten, und die der EMA für die erste Interimsanalyse vorgelegt werden wird. Das korrekte Wording wäre also: erste Interimsanalyse gemäß den Anforderungen der EMA.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, Sie haben es in Ihren Studien im ursprünglichen Dossier auf Deutsch extrahiert, so, wie es dargestellt ist. Welche Datenschnitte waren denn wie präspezifiziert? Das, was Sie da mit der EMA gedealt haben – – Und Sie haben es auf Deutsch in Ihrem eigenen Dossier extrahiert, so, wie ich es Ihnen vorgelesen haben. Jetzt sprechen Sie in der Stellungnahme vom dritten Datenschnitt. Wobei wir uns einig sind: Da sind Sie ein sehr schnelles Unternehmen.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb): Es gibt den verwendeten Datenschnitt in dem Dossier. Das entspricht dem Datenumfang, der der EMA vorgelegt wurde. Es gab eine Kongresspublikation zum ESMO, Ende Oktober/November 2013. Dort wurde ein aktualisierter Datenschnitt vorgelegt. Patienten konnten und werden kontinuierlich eingeschlossen, das heißt, die Studienpatientenanzahl vergrößert sich. Wir sprechen deswegen vom dritten Datenschnitt, weil dieser, nachdem man ihn kennt – EMA-Zulassung, ESMO-Veröffentlichung und das, was wir jetzt mit der Stellungnahme erstmalig vorlegen

können –, damit der dritte Datenschnitt ist. Bitte entschuldigen Sie die Verwirrung, die das stiften kann, wenn wir vom dritten Datenschnitt sprechen, es aber die erste Interimsanalyse für die EMA ist. Der hier verwendete ist jetzt der vorgelegte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Dann verstehe ich Sie richtig, dass es überhaupt gar keine Präspezifizierung gab, sondern Sie machen Auswertungen, wann Sie möchten, zu jedem beliebigen Zeitpunkt und nummerieren sie dann einfach durch?

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb): Diese Beobachtungsstudien sind eben so angelegt, dass immer, wenn Daten angefordert werden – sei es von der FDA, sei es von der EMA –, ein Datenschnitt gemacht wird, der die aktuellsten Daten miteinbezieht, das heißt, alle Daten, die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben wurden. Es wird dann auch mit der EMA diskutiert, welcher Datenschnitt genommen wird bzw. wo der Datenschnitt passieren soll, damit man dann noch eine gewisse Zeit hat, die Daten aufzubereiten, um sie dann der EMA einzureichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich finde Sie ausgesprochen höflich in der Diskussion und in den Fragen. Wir haben seitens der Fachgesellschaft viel größere Probleme mit dem Präparat. Für uns bestehen drei Probleme.

Unser erstes Problem ist: Ipilimumab mono ist zugelassen, obwohl es dafür keine Zulassungsstudie gibt, sondern nur eine für die Kombinationstherapie mit DTIC.

Das zweite Problem, das wir haben, ist die zugelassene Dosierung von 3 mg; die Studie ist mit 10 mg gemacht worden.

Das dritte in der praktischen Situation heute ist, dass die Hauptgruppe, gegen die zu vergleichen ist, die mit den BRAF-Mutationen ist. Das ist Vemurafenib oder Dabrafenib, wie es auch hier diskutiert wurde. Und auch dafür gibt es keine Studie.

Als Fachgesellschaft müssen wir zurzeit damit umgehen, dass die EMA ein Präparat zugelassen hat, obwohl für die drei fraglichen Punkte keine Zulassungsstudien da waren. Und jetzt müssen wir begründen, warum wir es trotzdem ziemlich breit einsetzen, obwohl die Studienlage so ist, wie ich es gerade beschrieben habe.

Der Punkt für uns ist: Das Problem, das wir bisher hatten, ist, dass wir Immuntherapie grundsätzlich ungern mit oder nach Chemotherapie einsetzen. Das ist ein grundsätzliches Problem, das wir seit Jahrzehnten bei Melanomerkrankungen mit Interferontherapie kennen. Je mehr Chemo man vorher gegeben hat, umso geringer die Chance, dass die Immuntherapie noch greift. Wenn ich das Immunsystem erst unterdrücke, ist die Chance, dass das Immunsystem dann eine gute Immunantwort gibt, nicht so wahnsinnig hoch. Insofern sind wir ganz dankbar, dass die EMA das so zugelassen hat, und wir sparen uns die DTIC-Toxizität. Trotzdem bleibt die Studienlage so, wie ich es gerade eben beschrieben haben. Das ist die Diskussion, die hier zu führen ist.

Von uns aus haben wir die Diskussion anders geführt. Wir haben die Diskussion so geführt: Ist Ipilimumab qualitativ ein wirksames Medikament in der Monotherapie? Dazu kann Herr Schadendorf vielleicht noch etwas sagen. Wir denken, das ist so, das ist wirksam. Wir sind auch dankbar dafür, dass wir es einsetzen dürfen ohne das höchst ungeliebte DTIC als Chemotherapie. Die Frage ist

dann: Wie vergleichen wir es mit den anderen Vergleichstherapien? Ich glaube, das können wir nicht. Wir können den Zusatznutzen aus unserer Sicht nicht quantifizieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Das ist ja das Dilemma, das Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aufgezeigt haben, indem Sie gesagt haben: Man muss einfach sehen, was die klinischen Ergebnisse und die klinischen Erfahrungen sind. – Bitte schön, Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde gerne dieses klinische Dilemma, das Herr Professor Wörmann gerade angesprochen hat, noch einmal vertiefen. Das Problem ist in der Tat, dass wir mit Ipilimumab seit Juni 2011 ein Medikament zur Verfügung haben, das erstmals überhaupt in einer Situation einen klaren Überlebensvorteil hat zeigen können, und zwar damals in der Zulassungsstudie in einer Second- und Third-Line-Situation. Wie Herr Wörmann ausgeführt hat, ist gemäß der Wahrscheinlichkeit und dem, was es an retrospektiven Daten dazu gibt, in einer Erstlinientherapie die Immuntherapie sicherlich eher noch als vorteilhafter anzusehen. Das sieht man unter anderem an den Auswertungen der Überlebensdaten von Patienten aus entsprechend großen Studien, aus Early-Access-Programmen, bei denen man unbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten miteinander vergleicht. Demnach war das Überleben nach drei Jahren bzw. fünf Jahren für Patienten, die mit einer Chemotherapie nicht vorbehandelt waren, sogar günstiger.

Dennoch haben wir eigentlich ein Studiendilemma, da wir nämlich keine formale Studie haben. Und das ist das große Dilemma, mit dem wir sicherlich kämpfen, um jetzt zu einer ganz glasklaren Aussage zu kommen. Insofern hat es sich die FDA leicht gemacht, indem sie von vornherein eine Zulassung für die First- und Second-Line-Situation ausgesprochen hat. Das ist nicht die europäische Zulassung gewesen. Deswegen sitzen wir hier ein zweites Mal und haben dieses Dilemma quasi jetzt zu heilen.

Es gibt ja eine Zulassungsstudie – darauf hatte Herr Wörmann eben schon hingewiesen – vom BMS zu Ipilimumab im Vergleich zum DTIC, allerdings in Kombination mit dem DTIC. In dieser Situation zeigt sich eindeutig, dass Ipilimumab in der Erstlinientherapie ebenfalls einen Vorteil zeigt. Also, ich denke, das ist unbestritten. Das Problem ist, dass es eigentlich keiner gerne zusammen mit dem DTIC geben möchte, weil die Toxizität nachgewiesen höher ist und wir eigentlich glauben, dass es auch nicht notwendig ist, das zusammen mit dem DTIC zu geben, obwohl die Datenlage dazu wieder brüchig ist. Insofern stehen wir vor klaren Indizien eines Zusatznutzens, ohne den wirklich knallhart in den entsprechenden Studien so, wie wir ihn zum Glück bei den BRAF-Inhibitoren vorliegen hatten, zu belegen, da die Datenevidenz hier deutlich indirekter ist.

Nichtsdestotrotz ist es aus klinischer Sicht – um das noch einmal ganz klar zu betonen – nicht wünschenswert, einen Patienten mit einem Zyklus Chemotherapie welcher Art auch immer anzubehandeln, um ihn dann indikationsgerecht mit einer Ipilimumab-Therapie zu behandeln, mit einem Zeitverlust, mit einem Toxizitätsnachteil und einer Therapieverzögerung für den Patienten gegenüber dem Fall, dass dies nicht gemacht wird. Es ist, denke ich, ein medizinisches Dilemma, ein ethisches Dilemma, wenn wir gezwungen sind, eine Chemotherapie einzusetzen, von der wir wissen, dass sie keinen Nutzen für den Patienten bringt, nur weil wir sonst das Medikament an sich nicht einsetzen könnten. Insofern ein starkes Plädoyer aus Sicht der Fachgesellschaft, Ipilimumab trotz der schwierigen Studienlage den Patienten auch in einer Erstlinientherapie zugänglich zu machen als eine zusätzliche Therapieoption zu den Optionen, die wir im Moment bereits zur Verfügung haben. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schadendorf. – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich glaube, das Dilemma ist hier ausreichend und gut dargestellt worden. Nach Ansicht der AkdÄ ist es aber nun einfach Fakt, dass die Art und Weise, wie ein Zusatznutzen nachgewiesen werden soll, nicht den methodischen Ansprüchen genügt. Es ist auch ein nichtadjustierter indirekter Vergleich. Das wurde, glaube ich, eben gerade etwas missverständlich dargestellt. Nach all dem, was auch die Methodiker aus unseren Reihen sagen, ist es einfach nicht ausreichend, einen Nutzenbeleg mit so einem nichtadjustierten indirekten Vergleich zu führen.

Es gibt sicherlich noch viele Detailfragen, wo auch dieser nichtadjustierte indirekte Vergleich noch zu diskutieren wäre, aber ich denke, das ist erst einmal die Ausgangssituation. Man hätte auch durchaus einen Vergleich mit DTIC durchführen können. Es laufen auch noch Vergleiche mit der gleichen Indikation in Studien. Im Übrigen läuft auch mit einem Präparat von BMS ein Vergleich mit DTIC.

Ich weiß nicht, ob es geht, das alles nicht ethisch zu betrachten; damit habe ich so ein bisschen meine Probleme. Immerhin ist es vom G-BA auch als zweckmäßige Vergleichstherapie so aufgeführt worden. Ich glaube, das sollte man eher entsprechenden Ethikkommissionen überlassen, ob das ethisch so geht. Ich kann gut verstehen, dass man dieses Mittel relativ frühzeitig einsetzen möchte. Andererseits muss man auch aus unserer Sicht die Forderung stellen, dass dann wirklich der Nutzen ausreichend sicher sein muss und ausreichende Ergebnisse hier nachgewiesen sein müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wille. – Herr Neugebauer noch einmal.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte das Wort gerne an Herrn Schwenke geben, weil wir zu dem nichtadjustierten Vergleich, den Herr Wille gerade noch einmal angesprochen hat, noch einmal kurz Stellung nehmen möchten. Wir sind nämlich schon der Meinung, dass wir da den adjustierten Vergleich gezeigt haben. Auch ich sage gleich noch etwas dazu. – Bitte.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – Wir wissen ja alle, dass die Datenlage relativ schwach ist. Wir haben keine direkte RCT, wir haben auch keinen adjustierten indirekten Vergleich mit einem gemeinsamen Brückenkomparator. Deswegen haben wir den Ansatz so gewählt, wie wir ihn gewählt haben. Es ist letztendlich die bestmögliche Aufbereitung der Evidenz, die vorliegt.

Wir sind der Meinung, dass durch das Propensity Score Matching eine Adjustierung erfolgt ist. Letztendlich heißt Adjustierung ja einfach, dass die Populationen aus den zwei Studienarmen so zusammengeführt werden, dass ein Vergleich zwischen diesen Studienarmen möglich ist. Genau das haben wir durch das Propensity Score Modelling versucht. Natürlich ist es so, dass auch diese Methodik Schwachstellen hat. Es ist also sicherlich von der Evidenzlage nicht ganz so hoch aufzuhängen wie ein üblicher adjustierter indirekter Vergleich, aber wir sind der Meinung, dass wir mehr Evidenz geliefert haben, als es ein reiner nichtadjustierter indirekter Vergleich machen würde, der ja vernünftigerweise auch in der Verfahrensordnung als nicht adäquat angesehen wird.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte auch noch einmal darauf hinweisen, dass es sehr wichtig ist, richtig einzuordnen, was das eigentlich für Daten sind, die wir hier vor uns liegen haben. Hier geistern immer wieder Wörter im Raum, im Dossier ist implizit von direktem Vergleich gesprochen worden, jetzt hieß es eben, es ist ein adjustierter historischer Vergleich. Ich glaube, dass es tatsächlich eher in Richtung eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs anzusiedeln ist. Klar ist es so, dass durch das Propensity Score Matching ausschließlich für bekannte und gemessene Störgrößen adjustiert wird und die Patienten angeglichen werden. Dennoch kann es natürlich sein – auch gerade

in dieser Methodik –, dass, wenn man nicht alle berücksichtigt, die Verzerrung noch größer wird. Von daher ist das auch mit Gefahren verbunden, das anzuwenden. Das dazu.

Ich denke, durch die nachgereichten Daten werden einige Probleme angegangen; das ist richtig. Aber das Hauptproblem, dass wir von einer sehr unsicheren Datenlage ausgehen, ist aus unserer Sicht dadurch nicht gelöst. Und dann ist halt die Frage: Es mag zwar die bestmögliche Evidenz sein, aber ist sie ausreichend? Das ist das, was wir uns am Ende tatsächlich fragen müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Fragen oder Ergänzungen? Wer möchte von Ihnen? – Herr Hermann. Dann Frau Müller und Frau Zentner.

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): Herr Professor Wörmann hatte gerade die Studienlage angesprochen. Ich würde gerne, wenn das für Sie in Ordnung ist, ein paar Worte dazu verlieren, auf welchen Daten die Entwicklung der Substanz zu jener Zeit, das heißt 2006, erfolgt ist.

Die Phase-III-Studie zu den vorbehandelten Patienten hat 2004 begonnen. Da hatte man die Erkenntnis, dass die Kombination mit einer Vakzine einen Therapieerfolg bei vorbehandelten Patienten bringen kann. 2006 war dann die Phase-III-Studie in der Kombination Dacarbazin plus 10 mg Ipilimumab. Was hat sich in diesen zwei Jahren geändert? Man hat in der Phase-II-Studie gesehen, dass die 10 mg-Dosierung in der Monotherapie eine vermutlich größere Wirksamkeit hat; auf der anderen Seite hatte man dann Daten, dass die Kombination mit Dacarbazin der Monotherapie in 3 mg überlegen ist. Dazu ist auch noch wichtig zu wissen, dass die toxikologischen Untersuchungen nie dazu geführt haben, dass eine maximal tolerierbare Dosis von Ipilimumab evaluiert wurde. Das heißt, das war der Stand, den man damals hatte. In einem Behandlungsgebiet, wo es keine Therapie gibt, wo es 30 Jahre keine Therapie gab, keine erfolgreichen Studien, war natürlich das Ziel, eine möglichst große Wirksamkeit zu erzielen, weil die Hürde, die man überspringen musste, sehr, sehr groß war. Deswegen wurde die Entscheidung, die Kombination zu machen, damals auf Basis des Wissens, dass, wie gesagt, die 10 mg gut toleriert wurden, aber auch eine Tendenz zur besseren Wirksamkeit hatten, getroffen.

Die Zulassungsaufgabe generell der FDA war damals ja auch eine Vergleichsstudie 3 vs. 10 mg, wie Sie vielleicht wissen, die 169er-Studie, die dann endgültig diese Frage hinsichtlich der Dosierung beantworten wird. Dazu können wir noch keine Daten liefern; das wird erst 2016 möglich sein. Nach heutigem Stand ist die 3 mg-Monotherapie-Dosis, wie sich im Behandlungsalltag gezeigt hat, die Dosis mit der größten Evidenz, was Wirksamkeit und Sicherheit betrifft. Ich denke, sowohl in den USA schon seit 2011 als auch hier jetzt seit einem halben Jahr hat sich diese Dosierung in der Erstlinie anhand klinischer Charaktere als Standardtherapie durchaus etabliert bzw. als Therapieoption bei den BRAF-Positiven. Ich denke, es ist wichtig, immer auch den Zeitpunkt im Blick zu haben, zu dem Studienentscheidungen getroffen wurden. Dass es heute nicht mehr optimal ist, ist, glaube ich, keine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Müller und Frau Zentner, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hätte noch eine Frage zu den Daten, die Sie nachgereicht haben. Ob dieser Propensity Score jetzt – wie hatten Sie gesagt? – in Richtung eines nichtadjustierten Vergleiches geht, ob er ein adjustierter oder ein nichtadjustierter Vergleich ist, das ist, denke ich, eine Frage für die Statistiker. Aber ein wichtiger Kritikpunkt, den es ursprünglich gab, war ja, dass es sehr viele Missing Datas auf der Ipilimumab-Seite gab und deshalb eine mögliche Verzerrung vermutet wurde. Das sind ja genau die Daten, die Sie zumindest zu ungefähr zwei Dritteln jetzt wohl nachgereicht haben, nachdem da ein Fehler entdeckt wurde. Dazu habe ich eine Frage. Ich finde es etwas erstaunlich,

dass erst aufgefallen ist, dass es da einen Fehler gab – es ging ja um Ipilimumab –, nachdem dies vom IQWiG entsprechend thematisiert wurde. Einfach nur allgemein die Frage: Wie schätzen Sie denn vor diesem Hintergrund die Datenqualität ein?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Die Datenqualität ist hoch. Wir haben die Daten nachgereicht und den Fehler korrigiert; das hatte ich eingangs in meinem Statement gesagt. Dass das passiert ist, tut uns leid. Das hängt auch mit den Daten in den USA und mit einem Biostatistiker dort zusammen; ich will da gar nicht ins Detail gehen. Die Daten waren auf einmal eben so nicht da, und wir haben das noch einmal zu dem Zeitpunkt nachgefragt und haben es nachgereicht. Aber das Ergebnis ist doch das Entscheidende. Wir haben das nachgereicht. Die Fragen zu einer möglichen Verzerrung und die Anmerkung, die daraus resultiert, konnten insoweit beantwortet werden. Das hat aber nichts am Ergebnis geändert, das nachher herauskam. Fehler sind passiert. Die Qualität ist allgemein hoch, und dafür unterschreiben wir auch, wenn wir das Dossier einreichen. Fehler sind nun einmal passiert. Das ist menschlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner und dann Herr Wille.

Frau Dr. Zentner: Ich würde gern noch einmal zu der Thematik BRAF-positive Mutation zurückkommen. Sie haben ja angedeutet, dass die Zulassung letztendlich unabhängig vom Mutationsstatus erteilt wurde. Meine Frage ist jetzt: Haben Sie Informationen dazu vorliegen, oder haben Sie Subgruppenanalysen bezüglich der Mutation gemacht? Ist das in der Studie erwogen worden, oder haben Sie dazu gar keine Informationen?

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): Welche Studien meinen Sie jetzt? Generelles Studienprogramm?

Frau Dr. Zentner: Erst einmal bezüglich der Zulassungsstudie und dann natürlich auch in Ihrem indirekten Vergleich. Also inwieweit haben Sie bezüglich der Mutation eigene Analysen vorgelegt, die wir sozusagen nicht gefunden haben?

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): Die Phase-II-Studie – das ist die 004er-Studie – war eine separate bzw. eine Biomarkerstudie, wo prädiktive Marker für den Einsatz von Ipilimumab zu eruieren waren, unter anderem eben auch die BRAF-Mutation, um zu sehen, ob es unterschiedliches Ansprechen, Unterschiedlichkeit in der Wirksamkeit hinsichtlich des Mutationsstatus gibt. Da konnte eindeutig gezeigt werden, dass der BRAF-Status keine Rolle spielt. Daraufhin – das war ja auch im letzten Verfahren Gegenstand – haben wir keine Daten mehr erhoben, um quasi die Wirksamkeit unabhängig vom BRAF-Status zu erheben.

Ich denke, hier ist es wichtig, auch noch einmal auf den wirklich komplett unterschiedlichen Wirkmechanismus einzugehen. Es ist eine indirekte Aktivierung des Immunsystems, und es ist auch von der Biologie her nicht zu erwarten – das hat die EMA unter anderem auch gesagt –, dass eine Mutation in der Tumorzelle da einen Unterschied macht oder eine Rolle spielt. Denn der Ansatzpunkt ist die indirekte Aktivierung des Immunsystems, der bereits bestehenden Immunantwort. Also diese beiden Argumente kann ich da anführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Frau Zentner?

Frau Dr. Zentner: Um das richtig zu verstehen: Sie haben letztendlich nach der Phase II keinerlei weitere Analysen bezüglich des Mutationsstatus gemacht, auch nicht jetzt für das gesamte Verfahren hier?

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): In prospektiven Studien war das in den Phase-III-Studien nicht mehr gemacht worden, wo wir jetzt Daten haben. Beim Early-Access-Programm mit der relativ großen Population wurde das noch einmal erhoben, und auch da konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit festgestellt werden. Das waren Early-Access-Daten, also quasi nahe der Behandlungssituation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wille und dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Noch einmal zu den Details dieses nichtadjustierten indirekten Vergleichs. Diesen empfindet die AkdÄ, wie gesagt, als nicht ausreichend. Trotzdem gehe ich noch einmal in die Diskussionsdiskussion. Man muss einfach festhalten, dass mehr als drei Viertel der Daten aus Studien mit retrospektiver Datenerhebung stammen. Es ist eigentlich klar, dass diese Daten ergebnisunsicher sind; das gilt generell für retrospektiv erhobene Daten.

Zum anderen. Wir haben für die Seite DTIC nur die Daten aus einer einzigen randomisierten Studie ausgewertet. Es gibt eine ganze Reihe weiterer randomisierter Studien zu DTIC gegen andere Mittel. Diese hätten Sie genauso gut auswerten können. Also auch bei diesem nichtadjustierten indirekten Vergleich haben Sie eigentlich methodisch Dinge gemacht, die nicht State of the Art sind. Das schwächt die Aussagekraft dieses ohnehin nichtadjustierten indirekten Vergleichs noch mehr. Man muss jetzt einfach dabei bleiben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi und dann die Antwort.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf zwei Punkte eingehen, auch noch auf Grundsätze der Ergebnisunsicherheit. Sie hatten ja eben im Eingangsstatement gesagt, dass Sie die Daten für adäquat halten, um einen Zusatznutzen abzuleiten. In der Stellungnahme schreiben Sie sogar, dass aus Ihrer Sicht die Anforderungen an einen dramatischen Effekt gegeben sind. Ich möchte gerne nachfragen, inwiefern Sie das so sehen. Es sind ja Kriterien genannt, eines davon ist zum Beispiel, dass das relative Risiko 10 überschreiten sollte. Da möchte ich gerne nachfragen, inwiefern Sie das so einschätzen, dass das ein dramatischer Effekt ist.

Zum Zweiten möchte auch ich auf die Qualität der Daten eingehen. Herr Wille sagte ja eben, dass ein Großteil der Daten aus retrospektiven Kohortenstudien kommt. Wenn man sich die Sensitivitätsanalysen ansieht, die Sie nachgereicht haben, sieht man in dieser einen, in der quasi nur die RCT-Daten verglichen wurden, dass der Effekt schon deutlich kleiner wird, und auch wenn es die obere Grenze ist, was das Konfidenzintervall angeht, sieht man, dass das relativ nah an 1 geht. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers-Squibb): Vielleicht darf ich erst auf die Fragen von Herrn Wille antworten. Es ist auf der einen Seite in der Tat so, dass der größte Teil der Daten aus retrospektiven Studien kommt. Auf der anderen Seite haben wir da ja auch differenziert, nämlich bei der Wirksamkeit, wo es um das Gesamtüberleben geht. So können auch aus retrospektiven Studien sehr wohl qualitativ hochwertige Daten entstehen. Wir haben diese Daten für die Analysezeit bis zum Versterben mit einbezogen, und bei den Nebenwirkungen, wo wir selbstverständlich nicht die Datenqualität erwarten können wie in randomisierten klinischen Studien, haben wir diese Daten aus den retrospektiven Studien nicht einbezogen. Dadurch, dass die Daten retrospektiv erhoben wurden, werden viele

Nebenwirkungen zwangsläufig nicht berichtet, weil der Patient einfach vergessen hat, was er hatte. Das heißt, retrospektiv Safety-Daten oder Sicherheitsdaten zu erheben, macht nur Sinn, um sich einmal anzuschauen, wie das Safety-Profil aussieht, eben retrospektiv, aber nicht im Vergleich zu einer RCT, so wie wir es mit Dacarbazin haben. Deswegen haben wir uns da auf die Phase II, III beschränkt. So viel dazu.

Dann gab es ja noch die Frage, warum wir nur den DTIC-Arm aus der Studie 024 verwendet haben und nicht die Daten aus anderen Studien mit einem DTIC-Arm. Das hat einen ganz einfachen Grund: Wir wollten eine Adjustierung erreichen, und eine Adjustierung erreicht man eben dadurch, dass man Daten, die man vorliegen hat, und dann die Populationen zum Beispiel mit diesem Propensity Score Matching aneinander angleichen kann. Das geht nicht, wenn man nur Daten aus publizierten Studien hat. Soll heißen, wenn man nur die aggregierten Hazard Ratios hat, kann man diese Adjustierung oder dieses Matching nicht betreiben.

Zusätzlich – das ist ja auch in der Stellungnahme so dargestellt – haben wir die Sensitivitätsanalyse auf Basis des sogenannten Korn-Modells dargestellt. In dem Korn-Modell haben der Autor Korn und seine Kollegen insgesamt 42 Studien – ich weiß es nicht mehr ganz genau – von 1975 bis 2005 zusammengetragen. Man hat da die unbehandelten Patienten genommen und geschaut, ob sie eine Zielrichtung für unbehandelte Patienten und deren Gesamtüberleben oder Überlebenszeit darstellen. Anhand dieses Richtwertes hat Korn dann nachgewiesen, dass auf der einen Seite der DTIC-Arm aus der 024-Studie genau in diesem Rahmen lag, wo der sogenannte Benchmark lag, das heißt, wo diese Richtlinie für Patienten lag, die unbehandelt sind. Auf der anderen Seite wurde da auch der Vergleich zu den Phase-II-, -III-Studien und auch zu weiteren Daten, die bei BMS vorliegen, gemacht. Das heißt, auch da haben wir versucht, zu beleuchten, inwieweit die Daten für Ipilimumab-Patienten, wenn man denn alle DTIC-Studien einbeziehen würde und sich so eine Richtlinie für das Gesamtüberleben in dieser Indikation von nicht behandelten Patienten anschaut, dann dagegen aussehen.

Das Ganze wurde eben multivariat durchgeführt, das heißt, auch da wurde die Adjustierung für die Populationen gemacht, natürlich eingeschränkt, weil die meisten Studien publiziert sind und man die individuellen Daten nicht hat. Das heißt, es ist ein weiterer Baustein, um zu zeigen, dass die Evidenz da ist, dass Ipilimumab einen Zusatznutzen hat. Wir haben damit versucht, die Ergebnisse noch ein bisschen zu erhöhen, aber wir haben es hauptsächlich gemacht, um zu zeigen: Auch wenn man das mit einer völlig anderen Methodik angeht, kommt man im Prinzip zum gleichen Ergebnis, nämlich dass der Zusatznutzen vorhanden ist. Nur die Unsicherheit ist natürlich dadurch gegeben, dass die Ergebnissicherheit durch die gesamte Evidenzlage eingeschränkt ist.

Dann gab es noch die Frage zu dem Vergleich zwischen den retrospektiven Studien und dem Gesamtüberleben in diesen zwei Studien und dem Gesamtüberleben in Phase-II-, -III-Studien. Herr Völgyi hat ja auch gesagt, dass das obere Konfidenzlimit, wenn man sich nur die Phase-II-, -III-Studien anschaut, relativ nah an 1 kommt. Das ist zu einem guten Teil – nicht nur, aber zu einem guten Teil – auch des kleinen Stichprobenumfangs wegen, weil wir da nur noch 78 Patienten haben, die in diese Analyse eingehen können. Das ist einer der wichtigen Gründe, warum wir sämtliche Evidenz zusammengenommen haben, unter anderem die aus den retrospektiven Studien. Wir sind der Meinung, dass am Ende des Tages so etwas wie das Gesamtüberleben so vernünftig erhoben werden kann, egal ob prospektiv, retrospektiv, dass man eine Evidenz hat, um Aussagen über die Wirksamkeit machen zu können.

Die letzte Frage, die Ihnen offensichtlich noch auf den Nägeln brennt, war zum dramatischen Effekt. Ja, das IQWiG schlägt Kriterien für den dramatischen Effekt vor. Auch wir schlagen Kriterien vor, und wir gehen nicht davon aus, dass ein dramatischer Effekt erst vorliegt, wenn das relative Risiko bei 10

ist; denn das ist ein so überirdisch gigantischer Effekt, den man quasi nicht erreichen kann. Davon abgesehen ist es so, dass aus unserer Sicht ein dramatischer Effekt schon zumindest bei einer Halbierung des Risikos gegeben ist. Diese Halbierung schaffen wir mit dem Hazard Ratio in diesem Fall. Auch in den ganzen Sensitivitätsanalysen, die wir dargestellt haben, sogar unter Einbeziehung der Patienten mit Hirnmetastasen, die ja per se schon eine schlechtere Prognose haben, sehen wir ein relativ kleines Hazard Ratio und kaum einen Abstand zu dem Hazard Ratio aus der Gesamtanalyse. Daher sind wir sehr zuversichtlich, dass dieser Effekt, den wir da sehen, in unserem Vergleich wirklich vorhanden ist. Wir gehen nicht davon aus, dass sich da eine Verzerrung eingeschlichen hat, die das Ganze eigentlich umdrehen müsste.

Wir haben versucht, sämtliche bekannten prognostischen Faktoren miteinzubeziehen. Das IQWiG hatte ja noch einige Faktoren mit aufgegriffen, die prinzipiell auch eine Relevanz darstellen, wie zum Beispiel der Punkt Zeit seit der initialen Diagnose vom Melanom. Das haben wir auch untersucht. Wir haben da festgestellt, dass das in unserer Analyse keinen Effekt hat, sodass wir diesen aus der Gesamtanalyse wieder herausnehmen konnten. Am Ende des Tages war dann auch noch die Frage nach den Hirnmetastasen. Diese hatte ich ja gerade schon beantwortet. Letztendlich haben wir versucht, alle Punkte, die das IQWiG aufgegriffen hat und bei denen Verzerrungspotenzial besteht, so zu analysieren, dass man am Ende eine vernünftige Aussage treffen kann und natürlich auch, damit Sie eine vernünftige Aussage treffen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich bin einigermaßen verzweifelt und knüpfe an das an, was Herr Wörmann eben gesagt hat, weil das, glaube ich, die Dinge sehr schön auf den Punkt gebracht hat. Die Zulassung ist hier ohne eine ausdrückliche auf diesen Bereich bezogene Zulassungsstudie erteilt worden und folgt dem Prinzip Hoffnung: Wird schon wirken, hoffen wir mal, wird schon gut sein. Wir sind jetzt hier in einer Nutzenbewertung und sagen nicht mehr nur: „Wird schon wirken, wir folgen dem Prinzip Hoffnung“, sondern versuchen auch mit Mullbinden und Krankenträgern und einzelnen Evidenzbrocken, die wir haben, das, was die Zulassungsbehörde getan hat, auf die Spitze zu treiben und einen Zusatznutzen zu konstruieren, zu kreieren, ihn uns zusammenzureifen, indem selektiv oder nicht selektiv, belastbar oder nicht belastbar verschiedene Gesichtspunkte zusammengetragen werden. Da wird es dann spätestens für mich abenteuerlich, weil es zeigt, wie schwer es ist, auf der Basis von Bauchgefühlen zu irgendwelchen Entscheidungen zu kommen.

Faktum ist, dass das, was wir hier auf dem Tisch haben, möglicherweise die bestverfügbare Evidenz ist, möglicherweise. Die Frage ist aber: Bietet diese derzeit bestverfügbare Evidenz – es ist ja alles noch im Fluss – eine ausreichende Basis, um ein Urteil dergestalt abzuleiten, dass man sagt, dass es gegenüber Therapiealternativen oder anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien einen Vorteil hat?

Mir leuchtet das, was von Herrn Professor Wörmann und von Herrn Professor Schadendorf gesagt worden ist, durchaus ein, dass es natürlich im Ergebnis relativ absurd wäre, wenn man sagen würde: Nur um hier eine mit beträchtlichem Zusatznutzen versehene Anwendung dieses Wirkstoffes ins Werk setzen zu können, würgt man zuerst das Immunsystem des Patienten durch für ihn schädliche Chemotherapie runter, dann ist man auf der sicheren Seite, und dann: Herzlichen Glückwunsch! In den anderen Fällen guckt man eben in die Röhre.

Die Frage lautet für mich – und entscheidend ist, ob sie evidenzbasiert beantwortet werden kann –: Nützt es denn auch tatsächlich, in der Erstlinientherapie eine Anwendung zuzulassen bzw. – zugelassen ist sie ja – mit Zusatznutzen zu honorieren? Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt. Wir können uns jetzt hier noch 4 Stunden und 88 Minuten darüber unterhalten, ob das eine Pünktchen, das andere Pünktchen dann helfen kann oder nicht helfen kann. Die Frage ist für mich: Wann kann ich und durch was kann ich belastbare Evidenz generieren? Wie lange dauert das? Was muss noch

getan werden, damit man nachher eben nicht nur nach Bauchgefühl, nach Gutmenschentum irgendwie entscheidet? Vielmehr muss man eine Zeitspanne haben, binnen derer man sagt: Da muss dann irgendetwas an Daten, Fakten auf dem Tisch liegen. Das ist, glaube ich, das Dilemma, das durch wechselseitigen Austausch der Frage, ob das jetzt in der Nähe einer randomisierten Studie liegt oder im indirekten Vergleich oder zwei Millimeter weiter, nicht aufgelöst werden kann. Klar ist: Evidenzgesichtspunkten folgend, der reinen Evidenzlehre folgend liegt, aus meiner Sicht jedenfalls, nichts auf dem Tisch dieses Hauses, was ein belastbares Ergebnis zulassen würde. – Ich habe Herrn Professor Schadendorf und Herrn Professor Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Vielen herzlichen Dank, Herr Hecken. – Ich denke, Sie haben das Dilemma gerade sehr schön zusammengefasst, was ich grundsätzlich auch noch einmal tun wollte. Wir diskutieren aus medizinischer Sicht hier ja sehr häufig über Patientennutzen und darüber, was wir unseren Patienten in irgendeiner Form anbieten wollen. Die retrospektiven Daten, die wir hier zur Verfügung haben, sind – ich hatte das vorhin in meinem Eingangsstatement schon klargemacht – in ihrer Belastbarkeit schwach; ich glaube, da besteht Einigkeit. Auf der anderen Seite haben wir einen erheblichen Zusatznutzen, der vor zwei Jahren konstatiert wurde mit einer Substanz – –

(Zuruf: Beträchtlich!)

– sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Beträchtlich ist darunter. Aber es ist schon gut, Herr Neugebauer war zufrieden.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Aber die Situation ist trotzdem die, dass wir einen Zusatznutzen haben, der ohne Zweifel konstatiert wurde, basierend auf den entsprechenden Studien. Wir haben jetzt das Dilemma, dass wir zwar eine Zulassungsstudie haben mit Kombination mit DTIC, die aber eigentlich nicht für diese Zulassungsprozesse herangezogen wurde. Wir haben jetzt eigentlich nur die Möglichkeit, entweder die brüchige Evidenz, die vorhanden ist, zu nehmen und den Weg zu gehen, ohne einen Zusatznutzen tatsächlich quantifizieren zu können, oder zu überlegen – und damit haben Sie eben in der Argumentation begonnen –, was wir zusätzlich tun können. Im Rahmen der reinen Lehre wäre das einzige, wie ich meine, eine Studie zu fordern mit Vergleich zu DTIC, quasi ohne Kombination mit DTIC, also das heißt Ipilimumab vs. DTIC. Eine solche Studie ist in der heutigen Situation nicht mehr durchführbar und wird auch nicht mehr durchgeführt. Es laufen keine Studien; das ist im Gegensatz zu dem, was Herr Wille gesagt hat. Es gibt neue Medikamente, die bereits in der Entwicklung sind, PD-1-Antikörper, die tatsächlich bei einer Subgruppe von Patienten gegen DTIC geprüft werden. Die Ergebnisse dazu werden sicherlich vorliegen, bevor es Ergebnisse einer Studie geben würde, die man möglicherweise neu als Vergleichsstudie DTIC vs. Ipilimumab konzipieren müsste.

Die Frage, die den klinischen Kollegen, wenn er einem Patienten gegenüber sitzt, eigentlich wesentlich mehr umtreibt, ist: Setze ich bei einem Patienten, der zum Beispiel BRAF-mutiert ist, erst einen BRAF-Inhibitor wie Dabrafenib oder Vemurafenib ein und dann Ipilimumab, oder ist es möglicherweise wesentlich sinnvoller, das umgekehrt zu machen. Es gibt eine ganze Reihe von retrospektiven Untersuchungen, die die First-Line-Therapie von Ipilimumab als erste Therapie sinnvoller erscheinen lassen, unabhängig von einer Chemotherapie. Wir hatten für Mode of Action bereits besprochen, dass es möglicherweise mechanistisch auch nicht sinnvoll ist, wenn man durch eine Chemotherapie das Immunsystem erst einmal schädigt, bevor man dann eine Immuntherapie gibt. Aus der gesamten restlichen Onkologie hat sich eben auch gezeigt, dass eine Immuntherapie vor einer Chemotherapie eher günstiger ist als umgekehrt, sodass wir uns hier vor dem Hintergrund des Patientennutzens und

aufgrund der retrospektiven Daten, die zur Verfügung stehen, sehr wünschen würden, Ipilimumab tatsächlich in der Erstlinientherapie zur Verfügung zu haben – trotz der schwachen Studienlage, die wir haben. Diese Schwächen bei der Studienlage werden wir auch niemals beheben können, weil die Medikamentenentwicklung, die kommt, den Ansatz in den nächsten zwei, drei Jahren bereits quasi als obsolet überlebt haben wird. Wir werden also weitere Verfahren haben mit neuen Medikamenten, mit neuen Kombinationsansätzen, die eine Therapie im Vergleich zu DTIC eigentlich schon jetzt nicht mehr zulassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und dann Herr Vöcking.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich darf noch kurz etwas zu den Nebenwirkungen sagen. Als wir beim letzten Mal 2011 intensiv über die Nebenwirkungen von Ipilimumab geredet haben – da war, glaube ich, auch Herr Ludwig sehr engagiert –, waren wir sehr unter dem Eindruck von schweren Autoimmunphänomenen. Das Spektrum hat sich verbessert. Das liegt, glaube ich, an zwei Gründen.

Der eine Grund ist: Wir setzen nicht mehr 10 mg ein, sondern 3 mg; das macht einen deutlichen Unterschied.

Der Hauptgrund ist – davon sind wir an der Charité überzeugt –, dass wir die Nebenwirkungen kennen. Wir waren damals so beeindruckt und haben mit den Nebenwirkungen argumentiert. Wir hatten einen Patienten mit einer schweren Hirnanhangdrüsenentzündung gehabt. Das ist eine sich über Monate entwickelnde Nebenwirkung. Das gibt es heute nicht mehr, weil die Leute besser überwacht werden.

Also, wenn wir die Chance haben, Langzeitbeobachtungen zu sehen, dann sehen wir, dass sich das Nebenwirkungsspektrum beim Einsatz von Ipilimumab verbessert hat, anders als bei manchen TKIs, bei denen wir Langzeitnebenwirkungen sehen. Das sieht hier nicht so aus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vöcking.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): In diese Richtung geht auch meine Frage an Herrn Dr. Wille und Herrn Professor Wörmann. Herr Neugebauer hat das Thema Toxizität angesprochen mit dem Hinweis, bei dem Erstverfahren habe das nicht dazu geführt, dass dann der Zusatznutzen herabgestuft wurde. Jetzt meine Frage an die Medizin – ich bin als Jurist medizinischer Laie –: Ist das Thema Toxizität hier anders zu betrachten, weil es eine First-Line-Behandlung ist, oder kann man sagen, das ist im Grunde wie bei anderen Verfahren? Ist da aus medizinischer Sicht ein gradueller Unterschied, oder gibt es keinen Unterschied?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich glaube, ich kann dazu eher weniger sagen. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass es zu den schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen – ob sie nun dosisabhängig sind; wahrscheinlich ist es so, dass sie unter der niedrigeren Dosis weniger auftreten – doch eine relativ umfangreiche Erhebung gibt – immerhin ist sie Ende 2013 mit Daten von davor veröffentlicht worden –, wo das nicht ganz selten war, wo die Rate von schwerwiegenden immunologischen Ereignissen so ungefähr bei 10 Prozent lag; dabei gab es auch tödliche Verläufe. Das mag besser sein. Das gebe ich durchaus zu.

Noch einmal grundsätzlich: Man muss sich letztendlich darüber klar sein, dass das Mittel zugelassen ist und eingesetzt werden kann. Es geht ja nicht darum, dass es dann vom Markt ist. Das ist zwar eine banale Ergänzung, aber das muss man einfach einmal festhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte die Frage von Herrn Vöcking beantworten. Die Nebenwirkungen sind nicht mehr geworden. Aber es ist eben schwierig, weil es zeitgleich diesen Wechsel von 10 auf 3 mg gegeben hat. Das heißt, es ist auch niedriger dosiert worden. Obwohl es diese vergleichende Studie nicht gab, gab es schon den deutlichen klinischen Eindruck, den die EMA dann aufgenommen hat, dass die 10 mg deutlich toxischer waren. Aber da wir das nicht haben, können wir das insofern nicht sagen. Das ist – so kommunizieren wir unter Kollegen – ein Management-Problem. Wir wissen, welche Nebenwirkungen auftreten. Das sind Nebenwirkungen bei der Schilddrüse, der Anhangdrüse, der Leber, beim Darm, also Durchfall. Es kam zu schweren Durchfällen, und zwar über Wochen, sodass die Patienten dann schwerstkrank ins Krankenhaus kamen. Das kennen wir nicht mehr. Aber das liegt nicht am Medikament, sondern daran, weil sie es vorher abgesetzt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Gibt es weitere Fragen? Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Habe ich es jetzt richtig verstanden, dass Sie Dacarbazin bei nicht BRAF-positiven Patienten nicht mehr einsetzen würden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir setzen es so gut wie überhaupt nicht mehr ein. Für mich ist das ein ausgesprochen unbeliebtes Medikament. Nun bin ich mit DTIC groß geworden. Das ist wirklich kein freundliches Medikament. Es macht Übelkeit, es macht deutliche Immunsuppression. Das ist ungeliebt. Das möchte man nicht. Wir haben gerade im Vorfeld schon diskutiert: Es gibt andere Präparate – das kann ich den Kassen so nicht sagen, dass das so ist –, die off-label relativ ausführlich eingesetzt werden. Das sind Platinpräparate, die erfreulicherweise von den Kassen immer durchgewinkt werden; ich hoffe, dass das auch nach meinem Statement noch der Fall ist.

(Heiterkeit)

Die sind wirksamer. DTIC ist ausgesprochen unbeliebt, und das setzen wir nicht mehr ein. Ich würde auch keinem den Rat geben, das zu tun.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wille, Herr Wörmann hatte gerade umschrieben, dass wir es da mit einem Präparat zu tun haben, das man in Fachkreisen untechnisch als rattengift-ähnlich beschreiben könnte.

Herr Wille (AkdÄ): Ich will das auch gar nicht so loben. Das ist sicherlich ein Medikament, das man nicht gerne einsetzt. Ein kurzer Kommentar: Überlegenheit gegenüber Paclitaxel, also einem Taxan, ist gerade nicht nachgewiesen worden. Es gibt durchaus auch in Studien unter dem DTIC Verläufe, wo es bis zu einige Jahre Überleben gibt. Nur das noch einmal zu diesem dramatischen Effekt, der ja beansprucht wird. Ein dramatischer Effekt ist, glaube ich, in der internationalen Literatur tatsächlich anders definiert. Das IQWiG ist mit dem Faktor von 10 vielleicht an der oberen Grenze, aber es fängt frühestens ab einem Faktor 5 mit relativen Risiken oder Hazard Ratios an. Da ist es von BMS schon eine sehr freundliche Definition, einen Faktor 2 mit relativem Risiko von Überleben als dramatisch zu bezeichnen. Ich glaube, das mit dieser Datenlage – wir haben das ausführlich diskutiert; man könnte das sicherlich noch weitermachen – ist schon sehr forsch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Da der klinische Aspekt noch einmal angesprochen wurde: Ich denke, DTIC ist ein Medikament, das als Wirkung – wir hatten darüber gesprochen; es liegen auch Metaanalysen vor – niemals eine Überlebenszeitverlängerung gezeigt hat. Das, was wirklich dramatisch ist, ist die Situation für die Patienten. Wir sollten uns einmal in Erinnerung rufen, dass das mittlere Überleben eines Patienten mit einem metastasierten Melanom – diese sind wahrscheinlich etwa im Alter von um die 50, Anfang 50, also so alt wie die meisten, die hier sitzen – acht Monate ist. Das heißt, man kann dann argumentieren, dass ein Überleben von zwei, drei oder fünf Jahren für die 20 oder 25 Prozent der Patienten dramatisch ist. Es ist leider immer noch zu klein – gar keine Frage. Und wir wissen leider auch nicht vorher, welche Patienten das sind. Das ist ein großes Dilemma – wir würden uns sowohl von pharmazeutischer Seite wünschen, dass das noch stärker bearbeitet wird, und wir würden das auch von akademischer Seite gerne stärker bearbeiten und bearbeiten es auch –, dass wir im Moment keine Ergebnisse haben, die uns helfen. Aber wir machen – das haben die Diskussionen der letzten Monate rund um das Melanom gezeigt – Fortschritte, und es kommt zur Überlebenszeitverlängerung. Ich hoffe, dass es in fünf, sechs Jahren so wie auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen sein wird, dass durch fünf Monate mehr hier, durch sechs Monate mehr dort eine Gruppe von Patienten, die wir dann vielleicht auch besser definieren können, tatsächlich ein Langzeitüberleben von fünf Jahren haben wird.

Zum längeren Überleben von Patienten mit DTIC, so wie Sie das eben versucht haben darzustellen, Herr Wille: Ich kann mich an keinen einzigen Patienten in 25 Jahren erinnern, der tatsächlich fünf Jahre mit DTIC überlebt hätte. Daran kann ich mich nicht erinnern; das tut mir leid.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Wille (AkdÄ): Ich verweise da einfach auf entsprechende randomisierte Studien, wo es tatsächlich diese Verläufe gab. Das ist einfach so. Das gab es zum Beispiel im Vergleich zu Temozolomid oder auch zu Paclitaxel Kaplan-Meier-Kurven für einzelne Patienten – für wie viele, das kann ich jetzt nicht sagen –, wo es so war. Aber ich will das gar nicht hochspielen.

Zum anderen zum Punkt „dramatischer Effekt“: Es ist natürlich für jeden einzelnen Patienten ein dramatischer Effekt, wenn er überlebt. Aber wir müssen eher Entscheidungen über Kollektive treffen. Ich glaube, da kann man diesen Effekt nicht als dramatisch bezeichnen. Ich will überhaupt nicht abstreiten, dass es für jeden Patienten, der mit einem neuen Mittel länger überlebt, dramatisch ist. Da möchte ich auch nicht missverstanden werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen zu anderen Komplexen wie Kosten oder Patientenzahlen? Ist alles klar? – Dann möchte ich an der Stelle einen Cut machen und gebe Ihnen die Gelegenheit, hier die Dinge aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herr Hecken, vielen Dank dafür. – Ich denke, dem, was hier diskutiert worden ist, ist wenig hinzuzufügen. Es wird, wie vorhin schon dargestellt, definitiv keine Studie gegen Dacarbazin geben. Das hat auch andere Gründe, zum Beispiel weil man dafür niemanden rekrutieren könnte. Die Situation ist, wie ich in meinem Eingangsstatement dargelegt habe, wie sie ist. Die Datenlage ist so, wie sie ist. Wir haben versucht, möglichst Ergebnissicherheit darzustellen mit der Methode, die wir haben. Wir wissen, dass sie aus Ihrer Sicht vielleicht nicht ausreichend ist; wir haben keine RCT, die wir zeigen können. Dennoch denken wir, dass es eine Möglichkeit ist, auf dieser Basis, so wie wir es hier dargestellt haben, eine bestmögliche Evidenz herbeizuführen oder zu zeigen. Ich bitte Sie, das bei Ihrer Entscheidung zu berücksichtigen und es auch hinsichtlich der Ver-

sorgungssicherheit, aus der Versorgung heraus so zu betrachten, wie es – wir haben es gerade gehört – auch angewendet wird. Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Wir sind heute hergekommen, wohlwissend, dass die Datenlage so ist, wie sie ist, um es offen mit Ihnen zu diskutieren. Ich bedanke mich für die Fragen und auch für die Diskussion, die wir hier offen geführt haben, und hoffe, dass Sie das letztendlich auch hinsichtlich der Versorgung der Patienten würdigen. Andernfalls wäre die Konsequenz, dass es zwar zugelassen ist – Herr Wille, so wie Sie das eben dargestellt haben, ist es richtig –, aber jemand formell zumindest mit Dacarbazin vorbehandelt werden müsste, um anschließend Ipilimumab zu bekommen. Ich glaube, das ist nicht im Sinne der Patienten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Herzlichen Dank an alle, die als Stellungnehmer heute hier an der Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das, was hier vorgebracht worden ist, insbesondere hinsichtlich der Versorgung der Patienten, zu wägen und dann in ein Ergebnis zu gießen haben.

Danke, dass Sie da waren, und – wir sehen uns ja öfter – bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 13.09 Uhr