



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Ipilimumab

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 12. Juni 2012
von 14.18 Uhr bis 15.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Slawik
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Garcia
Herr Neugebauer

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

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Bahr

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

Herr Dr. Ruof
Herr Dr. Mundel

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

Frau Dabisch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. med. Wörmann

Beginn der Anhörung zu TOP 17.1.3: 14.18 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer dritten Anhörung am heutigen Tag und heiße Sie herzlich willkommen. Nunmehr geht es um den Wirkstoff Ipilimumab.

Ich bitte Sie zunächst einmal um Entschuldigung, dass wir Sie haben warten lassen. Anhörungen sind zeitlich nicht exakt zu planen. Wir legen Wert darauf, alle Aspekte vorgetragen zu bekommen und auf alle Aspekte reagieren zu können. Deswegen ziehen sie sich manchmal etwas in die Länge. Das ist auch der Grund dafür, weshalb sich der Beginn dieser dritten Anhörung heute ein wenig nach hinten verschoben hat. Nachdem wir uns nun gestärkt haben, gehe ich davon aus, dass wir nun auch diese dritte Anhörung genauso gut und sorgfältig durchführen werden wie die erste.

Ich möchte vorab feststellen, wer an dieser Anhörung hier teilnimmt. Von Bristol-Myers Squibb begrüße ich Herrn Neugebauer, Herrn Dr. Garcia, Herrn Dr. Schwenke und Frau Slawik, von Medac Pharma begrüße ich Herrn Dr. Erdmann und Herrn Dr. Bahr, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller begrüße ich Frau Dabisch und Herrn Dr. Dintsios, von Roche Pharma begrüße ich Herrn Dr. Ruof und Herrn Dr. Mundel, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie begrüße ich Herrn Dr. Wilken, und von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie begrüße ich Herrn Prof. Wörmann, der bereits zum vierten Mal hier ist.

Es geht um das Präparat Ipilimumab. Dieses Präparat wird bei erfolglosen Vorbehandlungen bei einem Melanom eingesetzt.

Laut Ablaufplan werden in der Regel zunächst die allgemeinen Aspekte in den Vordergrund gestellt, um danach die Schwerpunkte jeder Bewertung gesondert anzusprechen, nämlich die Vergleichstherapie, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, die Patientengruppen und die Kosten, wobei wir es Ihnen natürlich überlassen, Ihren Vortrag selbst zu prägen und zu gestalten.

Ich gebe zunächst einmal der Firma BMS die Möglichkeit, hier vorzutragen. - Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Sehr geehrter Herr Dr. Hess! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir sind heute, da wir unser Präparat vorstellen, zum dritten Mal in dieser Runde. Sie haben es gerade gesagt: Es geht um Ipilimumab. Ich freue mich natürlich, dass wir heute hier sein und mit Ihnen in den Dialog treten können, wie das auch die letzten beiden Male der Fall war.

Bevor wir einsteigen, darf ich die Anwesenden noch einmal ganz kurz vorstellen: Ganz außen sitzt Herr Schwenke. Herr Schwenke ist Biostatistiker und hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Das gilt gerade für das Kapitel 4, das ja doch sehr umfangreich ist. Daneben sitzt Herr Dr. Patrick Garcia. Herr Garcia ist in dem europäischen Medizinteam verantwortlich für Ipilimumab. Neben mir sitzt Frau Slawik. Frau Slawik ist Volkswirtin und bei mir im Team für die Erstellung des Dossiers verantwortlich. Mein Name ist Dierk Neugebauer. Ich bin bei Bristol-Myers Squibb in der Geschäftsleitung für den Bereich Market Access verantwortlich.

Heute geht es um einen, wie wir meinen, sehr wichtigen Wirkstoff, auf den wir sehr stolz sind, nämlich um den Wirkstoff Ipilimumab. Der Handelsname lautet Yervoy®.

Wir haben die IQWiG-Bewertung sehr positiv entgegengenommen und uns natürlich sehr darüber gefreut, dass man den Argumenten weitgehend folgen konnte. Wir waren auch glücklich darüber, dass es eine Übergangsfrist gab, um eine Lernkurve zu erhalten. Das war für uns bei der Beratung, die wir mit dem IQWiG und dem G-BA durchgeführt haben, sehr hilfreich, weil man an dieser Stelle doch noch einiges „herausziehen“ konnte.

Lassen Sie mich noch einmal zurückschauen: Ipilimumab ist seit Juli letzten Jahres in Deutschland zugelassen. Es ist ein Präparat, für das es lange - Sie hatten es vorhin kurz angesprochen - keine wirklichen Behandlungsalternativen gegeben hat. Es ist zur Verwendung beim fortgeschrittenen Melanom, also dem schwarzen Hautkrebs, zugelassen. Richtig gute Alternative hat es bis dato für eine Therapie in diesem Bereich nicht gegeben.

Gerade hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens haben wir deutlich gute Daten zeigen können. Die Überlebensraten betragen bei Verwendung des Wirkstoffs Ipilimumab bzw. von Yervoy® letztendlich ein bis zwei Jahre. Darauf sind wir sehr stolz.

Noch einmal für alle Beteiligten kurz zur Erläuterung des Wirkprinzips - Näheres aus medizinischer Sicht wird Herr Garcia nachher kurz darstellen -: Ipilimumab ist ein Präparat, das nicht, wie andere, direkt auf den Tumor einwirkt, sondern es ist eine Immuntherapie, durch die das Immunsystem aktiviert wird. Das ist der Unterschied zu den herkömmlichen Therapieformen, die Sie vielleicht kennen oder die Sie hier auch schon beraten haben. Aus unserer Sicht stellt das also eine Innovation dar, über die wir heute gerne noch einmal mit Ihnen sprechen wollen.

Die Überlebensraten sind sehr signifikant. Wir haben teilweise Patienten - das darf ich vielleicht am Rande erwähnen -, die wir schon seit mehr als sechs Jahren nach bzw. in der Therapie beobach-

ten, was schon eine Signifikanz darstellt und worauf wir sehr stolz sind.

Was sind unsere Erwartungen hinsichtlich dieser Anhörung heute hier? Wir würden gerne mit Ihnen in den Dialog treten, Ihre Fragen natürlich beantworten, aber auch Fragen an Sie stellen.

Wir haben uns die IQWiG-Bewertung angeschaut und sind ihr weitgehend gefolgt. Wir konnten sie nachvollziehen, hatten aber bei einem Thema Schwierigkeiten. Damit komme ich auf das zurück, was Sie, Herr Dr. Hess, eingangs gesagt haben. Ich glaube, unsere Stellungnahme ist bekannt. Wir haben alle unsere Ausführungen dazu gemacht und möchten uns heute auf ein für uns sehr wichtiges Thema fokussieren und mit Ihnen noch einmal darüber sprechen. Es geht um die Bewertung der immunvermittelten Nebenwirkungen.

Das ist uns wichtig, und wir wollen uns aus unserer Sicht darauf konzentrieren. Ihre Fragen darüber hinaus beantworten wir gerne, aber wir als Unternehmen würden unseren Fokus heute gerne darauf legen, um mit Ihnen näher darüber zu sprechen, weil wir in diesem Bereich einfach unterschiedliche Auffassungen haben, die wir gerne noch einmal erläutern würden.

Das war es ganz kurz von meiner Seite. Ich glaube, mehr brauchen wir an dieser Stelle auch nicht zu sagen.

Ich würde jetzt ganz gerne an Herrn Garcia übergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Neugebauer. - Es geht in der Tat darum, ob wir in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Nebenwirkungen in dieser Form mit einbeziehen.

Ich bitte Herrn Garcia, auszuführen, wie die Nebenwirkungen aus Ihrer Sicht beurteilt werden, und darum, uns darauf zu fokussieren; denn alles andere ist relativ unstrittig.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Ja, das sehe ich auch so.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Garcia.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Herzlichen Dank, Herr Dr. Hess! Guten Tag, sehr verehrte Damen und Herren! Gerne möchte ich hier zu Stellung nehmen.

Wie Herr Neugebauer schon ausgeführt hat, sind wir sehr stolz auf ein sehr innovatives Produkt. Das ist eine Immuntherapie, deren Entwicklungszeit über zehn Jahre betrug. Die Immuntherapie ist an und für sich nichts wirklich Neues, aber dadurch, dass wir

mit Ipilimumab die Immuntherapie in der Onkologie dorthin entwickelt haben, wo wir heute stehen, haben wir die Tür zur Immunonkologie aufstoßen können. Das ist ein wirklich wichtiger wissenschaftlicher Schritt, der auch in den Ausführungen des IQWiG - danke, das Sie es auch sagen - unbestritten ist.

Zu den Nebenwirkungen müssen wir sagen, dass man aufgrund einer solch völlig neuartigen Therapie und einer solch neuen Weise, das Immunsystem zu stimulieren, um eine Immunsystemtherapie anwenden zu können, einiges hat lernen müssen - auch über immunvermittelte Nebenwirkungen. Hierbei wurden im Laufe dieses Programms in über zehn Jahren natürlich wesentliche Fortschritte gemacht. Dazu kann ich Ihnen einige wichtige Schritte darstellen.

Einer der wichtigsten Schritte überhaupt war das Erkennen dieser immunvermittelten Nebenwirkungen und der entsprechenden Behandlungsmöglichkeiten. Wichtig ist: Man muss diese immunvermittelten Nebenwirkungen behandeln, damit sie nicht schwerwiegend werden. Das Gute ist: Man kann sie behandeln. Dazu hat man mit externen Experten und mit den internen und externen Behandlern Behandlungsalgorithmen für diese immunvermittelten Nebenwirkungen erstellen können. Diese haben sich als sehr effektiv erwiesen.

Wir wollen nicht davon sprechen, dass es diese immunvermittelten Nebenwirkungen nicht gibt, und ganz klar stellen sie auch in dieser Studie natürlich einen wichtigen Hinweis dar. Wir möchten diese immunvermittelten Nebenwirkungen auch nicht unterschätzen. Das ist sehr zentral.

Nebenwirkungen sind in der Onkologie meist leider nicht vermeidbar. Hinzu kommt: Diese immunvermittelten Nebenwirkungen kommen natürlich häufiger vor, weil hier eine hochwirksame Substanz vorliegt, die wir mit einer nichtwirksamen Substanz verglichen haben. Wir denken, dass es nicht nur auf das Auftreten dieser Nebenwirkungen, sondern auch auf die Behandelbarkeit dieser Nebenwirkungen ankommt.

Sie haben im Dossier gesehen, dass wir Daten über die Lebensqualität gesammelt haben, aus denen hervorgeht, dass es keine bzw. nur eine leichte Verschlechterung der Lebensqualität innerhalb der zwölf Wochen gegeben hat. Was wir aus weiteren Analysen, die wir durchgeführt haben, sehen konnten, ist, dass das Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Lebensqualität bei diesen immunvermittelten schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen sehr gering ist und dass die Angabe, dass sich die Lebensqualität nur minimal verschlechtert, durchaus korrekt ist.

Nach Rücksprache und dem Dialog mit der EMA und dem CHMP hat es natürlich einige Auflagen ge-

geben, in deren Folge wir die Behandler dieser immunvermittelten Nebenwirkungen bei ihrer Behandlung unterstützen. Wir sind noch etwas weiter gegangen und begleiten die Ärzte, die mit Ipilimumab behandeln, bei der Behandlung ihrer ersten Patienten, um dies etablieren zu können.

Wenn wir uns anschauen, wie das in der gesamten Behandlungspraxis und von den Ärzten aufgenommen wird, dann kann man den Grundton erkennen: Wenn ich ein paar Fälle gehabt habe, dann ist es relativ einfach zu handeln. - Der Grundton ist, dass dies mit einer gewissen Erfahrung relativ einfach zu handhaben ist. Wir wollen das wiederum ganz klar nicht verniedlichen, aber der Grundton ist wirklich: Mit mehr Erfahrung können wir relativ gut damit umgehen.

Wir wissen, dass diese ethische Abwägung nicht leicht ist. Ein metastatisches Melanom ist eine wirklich sehr schlimme Erkrankung. Die mediane Überlebensdauer beträgt sechs bis neun Monate. Die Morbidität spielt dort eine untergeordnete Rolle. Besonders das Langzeitüberleben spielt dagegen eine sehr wichtige Rolle.

Wie gesagt: Die ethische Abwägung zur Beurteilung ist nie leicht. Wir würden uns freuen, wenn Sie diese Besonderheiten der Erkrankung, den Mangel an therapeutischen Alternativen und vor allem die Behandelbarkeit der immunvermittelten Nebenwirkungen in Ihrer Entscheidung berücksichtigen würden.

Das war eine kurze Zusammenfassung unserer Meinung zu den immunvermittelten Nebenwirkungen. - Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Garcia. - Gibt es dazu Fragen? - Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Es ist unbestritten: Das ist ein sehr interessantes Präparat. Unabhängig davon: Die Behandelbarkeit der Immunphänomene ist ein wichtiges und zentrales Thema. Dazu habe ich eine Reihe von Fragen.

Sie haben mit der Behandelbarkeit begonnen. Wenn ich bei der FDA lese, dass bei 20 Prozent der Patienten unter Behandlung keine Hautverbesserung eintrat und dass 24 Prozent bei einer Kolitis keine Verbesserung nach Therapie erlebt haben, dann verstehe ich Ihren Optimismus hinsichtlich der Therapie der Nebenwirkungen nicht.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Diese Daten haben Sie von der FDA?

Frau Dr. Grell:

Aus dem „Medical Review“, ja.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Aus dem „Medical Review“. - Diese Daten müssten wir uns noch einmal anschauen.

Wir haben kürzlich beim ASCO eine Präsentation über die Behandelbarkeit gesehen. Danach ist ein Großteil der Kolitis-Behandlungen sehr erfolgreich. Wir können das nachher gerne noch austauschen. Vielleicht müssten wir uns die genaue Referenz noch einmal anschauen. Unsere Daten haben gezeigt, dass wir sie relativ gut behandeln können.

Frau Dr. Grell:

Das ist eine Frage der Perspektive. Wenn man bei 25 Prozent keine Besserung sieht, dann kann man auch sagen: Bei 75 Prozent hat es sich wieder gelegt. Ich denke aber, das ist nicht trivial, wenn es um schwere Verläufe geht.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Ich kenne die Zahlen nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ich möchte Ihnen in einem Punkt widersprechen. Es geht um die Daten zur Lebensqualität.

Sie haben darauf verwiesen, dass Sie keine Unterschiede in der Lebensqualität sehen. Ich nehme an, dass Sie das als ein Argument dafür vorbringen möchten, dass die Belastung der Patienten durch diese Nebenwirkungen nicht zu stark ist. So habe ich Sie verstanden.

Wenn Sie in einer Studie keinen Unterschied sehen, dann kann das auch an einer mangelnden Sensitivität der Fragebögen, an einer falschen Fallzahl oder an anderen Gründen liegen. Sie haben hier ja keine Nichtunterlegenheits-Fragestellung für Ihre Daten über die Lebensqualität vorgelegt.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb):

Das ist richtig. Die Studie war natürlich nicht für die Lebensqualität gepowert. Wir haben im Dossier ja auch dargelegt, dass es ein hohes Verzerrungspotenzial gab.

Im Anschluss daran haben wir noch einmal geprüft, ob die Anzahl der immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 3 oder mehr bei Patienten, für die wir Daten zur Baseline und zu 12 Monaten haben, unterschiedlich zu der Anzahl dieser Nebenwirkungen bei Patienten ist, für die wir solche Daten nicht haben. Hier haben wir festgestellt, dass die Zahl der Nebenwirkungen der Patienten, die von Lebensqualität berichtet haben, nicht unterschiedlich zu der ist, die dies nicht berichtet haben.

Die Quintessenz wäre, zu sagen: Natürlich gibt es diverse Limitationen. Diese haben Sie ja auch

schon aufgezählt. Das ist absolut richtig. Es gibt aber zumindest einen gewissen Hinweis darauf, dass die Lebensqualität durch die schweren immunvermittelten Nebenwirkungen nicht eingeschränkt sein kann.

Frau Dr. Wieseler:

Wie gesagt: Dass Sie das hier nachgewiesen haben oder dass es auch nur einen Hinweis darauf gibt, würde ich auf Basis der Ausführung eben infrage stellen. Beim Gruppenvergleich gibt es eben eine Unsicherheit bezüglich der Lebensqualität. Sie haben einfach nur keinen Effekt festgestellt. Mit „keinen Effekt“ haben Sie erst einmal gar nichts nachgewiesen.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb):

Ja, wobei es bei den meisten Dimensionen in diesem Fragebogen eben einen leichten Vorteil für die IPI-Gruppen gab. Insgesamt war es aber bis auf einen Punkt eben nicht überlegen.

Es ist aber absolut richtig: Die Abwesenheit von Evidenz ist nicht der Beweis, dass Gleichheit vorliegt. Rein statistisch-mathematisch ist das also absolut korrekt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Können Sie vielleicht noch einmal erläutern, was unter diesen immunvermittelten schweren bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verstehen ist und worin sie sich von dem unterscheiden, was wir zum Beispiel aus der Interferon-Therapie kennen?

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Gerne. - Aus der Interferon-Therapie kennen wir vor allem die sogenannten Flu-like Symptoms oder auch die psychologischen Nebenwirkungen. Der Ansatzpunkt der Immuntherapie Ipilimumab unterscheidet sich davon wesentlich, und zwar dadurch, dass der Wirkmechanismus, die T-Zell-Antwort, eingreift. Das heißt, es findet eine ungerichtete Stimulierung des Immunsystems statt, indem sich das Immunsystem selber das Ziel sucht. Das heißt, es kann vorkommen - das ist mit dem Ipilimumab auch assoziiert -, dass sich das Immunsystem manchmal auch gegen eigene Systeme richtet.

Das sind Nebenwirkungen, die sich potenziell gegen alle Organe richten können. Das haben wir vor allem im gastrointestinalen Trakt, in der Haut und manchmal auch im endokrinen System bzw. in der Hypophysitis oder ähnlichen Organsystemen gesehen. Das Gute daran ist, dass wir diese immunvermittelten Nebenwirkungen mit immunsystemschwächenden Medikamenten zum Großteil be-

handeln können, und zwar mit Cortikosteroiden oder anderen immunsupprimierenden Substanzen.

Reicht Ihnen das als Erklärung dafür?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ich glaube, dass man deutlich machen muss, dass das eine andere Klasse von Medikamenten ist. Interferon ist für uns ein schwieriges Medikament gewesen. Es ist zwar gut gewesen, weil es beim malignen Melanom das einzige Medikament war, das die Überlebenszeit ein bisschen zu verlängern schien, aber sowohl beim normalen als auch beim pegylierten gab es bei den Patienten Abbrechraten von bis zu 30 Prozent, weil sie das Medikament nicht ausgehalten haben. Unter anderem sind schwere, ganz dunkle Depressionen aufgetreten.

Mit Ipilimumab zeigt sich ein völlig anderes Bild. Das ist im Grunde eine übergeordnete Diskussion und betrifft ja auch die vorherigen onkologischen Medikamente. Ich fände es wichtig, wenn wir zwischen Nebenwirkungen, die sozusagen unvermeidbar, schicksalhaft, langfristig sind - hier müsste ich zum Beispiel eine schwere Polyneuropathie einordnen -, und Nebenwirkungen, die fassbar, erkennbar und behandelbar sind, unterscheiden würden. Die Autoimmunphänomene hier scheinen mir in die zweite Kategorie hineinzugehören.

Die Kollegen, die behandeln, sagen, dass wenn sie wissen, dass Diarrhö und Gastroenteritis auftreten, eine frühe Behandlung eine Möglichkeit ist, diese schweren Nebenwirkungen zu vermeiden. Das heißt, es ist nicht gottgegeben, schicksalhaft oder etwas, woran jemand sterben muss oder weswegen jemand den Rest seines Lebens im Rollstuhl verbringen muss, wie zum Beispiel bei Taxan-Nebenwirkungen oder Ähnlichem. Das scheint hier etwas anderes zu sein.

Das ist für Sie schwierig, zu fassen, weil hier eine Lernkurve einfließt, die in der ersten Studie nicht enthalten sein kann. Ich fände es aber wichtig, wenn wir auch in Zukunft bei der Abwägung zwischen dem Nutzen und den Nebenwirkungen die Kategorien „Erkennbar behandelbar“ und „Irreversibel und erheblich lebensqualitätsbeeinträchtigend“ voneinander trennen würden. Das scheint mir wichtig zu sein.

Ich weiß inzwischen von zwei Patienten, die Hypophyseninsuffizienzen gehabt haben. Diese sind aber, wenn man die Patienten rechtzeitig darauf untersucht, vorher erkennbar. Auch eine schwere Kolitis ist erkennbar und frühzeitig behandelbar, wenn Diarrhö als Kennzeichen gilt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. - Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich habe ein grundsätzliches Problem bei der Bewertung der Nebenwirkungen und bitte Sie, mir hier zu helfen.

Ich kann gut nachvollziehen, dass Sie sagen: Dieses Vakzin gp100 hat offensichtlich keinen Effekt hinsichtlich der Wirksamkeit gezeigt. - Wenn ich mir aber die Baseline-Daten zum Beispiel aus der Publikation von Hodi anschau, dann sehe ich immerhin, dass unter der Vakzine 97 Prozent aller Patienten Nebenwirkungen hatten. Das ist also in etwa die gleiche Rate wie unter Ipilimumab. Man muss dabei sagen: 78 bis 80 Prozent wurden als arzneimittelbedingte Nebenwirkungen eingestuft.

Wenn man das richtig liest, dann erkennt man, dass es wohl keine placebokontrollierte Studie zu dieser Vakzine gibt, die mir wirklich hilft, zu sagen, welche Nebenwirkungen Vakzine-assoziiert sind. Die Frage ist also: Bewerte ich Ipilimumab in Bezug auf die Nebenwirkungen eventuell zu gut, weil das Nebenwirkungspotenzial der Vakzine so hoch ist?

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Danke. - Es ist richtig: Auch gp100 ist ein Vakzin gewesen. Das war ein experimentelles Vakzin, das vor allem an der Hauteinstichstelle Nebenwirkungen gezeigt hat, und es gab Reaktionen auf das Vakzin. Es ist absolut richtig, dass es nicht keine Nebenwirkungen gezeigt hat, aber es hat natürlich nicht dieselbe Art von Nebenwirkungen wie das Ipilimumab gezeigt. Wir sehen aus den Sensitivitätsanalysen, dass dieser Unterschied durchaus so einberechnet wurde.

Ich hoffe, Sie können dem folgen.

Frau Dr. Grell:

Aber Sie stimmen mir zu, dass eine direkte Evidenz nicht vorhanden ist? Um das einzuschätzen, bräuchte man ja eine placebokontrollierte Studie.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb):

Was zumindest schon da ist, ist auf der einen Seite der Arm „Ipilimumab mit gp100“ und auf der anderen Seite der Arm „gp100 alleine“, sodass der relative Effekt dadurch ja schon abschätzbar ist, zumindest in Bezug auf die schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Das gilt nicht hinsichtlich der leichten Nebenwirkungen, weil in der Onkologie sicherlich bei 98 bis 99 Prozent der Patienten irgendeine Nebenwirkung auftritt.

Man kann aber schon davon ausgehen, dass gp100, wenn es schon keine große Wirksamkeit hat, üblicherweise auch keine schweren Nebenwirkungen aufweist, sodass man hier, wenn man diese zwei Gruppen vergleicht, in Bezug auf den relativen Effekt schon davon ausgehen kann, dass man eine placebokontrollierte Studie hätte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann:

Auf das Thema bin ich eben auch gestoßen, vor allem bei der Bewertung der Fachinformationen.

Für mich stellt sich jetzt einfach einmal die Frage: Warum haben Sie das überhaupt mit dem gp100 gemacht? Sie hätten das ja nur einmal mit „Plus Placebo“ und einmal mit „Placebo alleine“ durchführen können. Dann hätten Sie den ganzen Ärger nicht gehabt. Dass Sie die Studie in dieser Form dreiarzig durchgeführt haben, hat Ihnen ja offensichtlich mehr Probleme gemacht als Vorteile gebracht. Es gibt ja zum Teil schwere Nebenwirkungen, die Sie aber nur in dem Arm „Ipilimumab mit gp100“ gefunden haben. Zumindest erwähnen Sie diese ja auch in der Fachinformation.

Die nächste Frage für mich ist: Ist es wirklich zwingend, dass sie in der Fachinformation mit aufgeführt werden müssen, wenn sie nur in der Kombination mit gp100 aufgetreten sind? Es verwirrt ja ein wenig, dass man bei den neurologischen Nebenwirkungen schwere Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen findet, zu denen es nur mit gp100 gekommen ist.

Auf der anderen Seite stellt sich die Frage, ob es einfach aufgrund der kleinen Zahl in der einen Gruppe Nebenwirkungen gab und in der anderen nicht. Dann müsste es ja auch den gegenläufigen Effekt gegeben haben, dass Sie nämlich in der Gruppe „Mit gp100“ die Nebenwirkungen nicht gefunden haben, die es in der Gruppe „Ohne gp100“ gab.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Es war ja eine 3:1:1-Randomisierung. Zur Geschichte des Studiendesigns gibt es natürlich eine Vorgeschichte. Dabei geht es um ein präklinisches Modell.

Allerdings reden wir hier über eine Studie, die sich als positiv erwiesen hat. Es ist richtig, dass auch Nebenwirkungen aufgetreten sind, aber durch die 3:1:1-Randomisierung kann das durchaus auch eine statistische Gegebenheit sein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Günther.

Frau Günther:

Ich habe im IQWiG-Nutzenbericht gesehen, dass auch in dem Arm „gp100“ zu 3 Prozent schwere immunvermittelte Nebenwirkungen aufgetreten sind. Wie ist das zu werten, wenn es im Prinzip nur an der Einstichstelle Irritationen gegeben hat?

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb):

Es treten natürlich auch schwere Nebenwirkungen auf. Das passiert in 3 Prozent der Fälle. Wenn man das damit vergleicht, was im Arm „IPI+gp100“ auftritt, wenn man also diese zwei Gruppen miteinander vergleicht, dann kann man das Sicherheitsprofil ganz gut überschauen, wie ich es eben ja auch schon erklärt hatte.

Man kann eben nicht ausschließen, dass Nebenwirkungen auftreten. Als Vakzin kann gp100 natürlich auch schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Die Frage ist, wie hoch der Prozentsatz ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Günther noch einmal

Frau Günther:

Dann wäre es also sinnvoller, die beiden Therapiearme mit Ipilimumab bei den Nebenwirkungen getrennt voneinander zu betrachten.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Sie sprechen an, dass man die Arme aufgrund dessen nicht poolen sollte. In der Sensitivitätsanalyse haben sie sich natürlich nicht als groß unterschiedlich herausgestellt. Von daher ist das Pooling auch akzeptabel.

Frau Dr. Grell:

Ich kann Ihnen nicht ganz folgen, dass die schweren Nebenwirkungen damit nicht assoziiert sind. Ich komme wieder auf die Publikation zurück. Danach waren es 40 Prozent bei Grad 3 und 6 Prozent bei Grad 4. Das liegt in der gleichen Größenordnung wie bei den Ipilimumab-Gruppen.

Man fragt sich nach der Plausibilität und könnte jetzt natürlich in zwei Richtungen spekulieren. Offensichtlich gibt es keine Verstärkung der Nebenwirkungen durch das Ipilimumab plus Vakzin; das ist richtig. Wie viele Nebenwirkungen mehr es unter der Vakzine bei einer Best Supportive Care gibt, bleibt aus meiner Sicht aber noch offen.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):

Das ist ganz richtig, Frau Grell. Wir hätten die Daten sehr gerne dargebracht. Eine ideale Studie, um hier sicher zu sein, wäre ja eine gp100-Studie gegen Placebo. Sie liegt zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Das haben wir festgestellt, und das hat auch Herr Crosby mit seinem Cochrane Review festgestellt.

Man kann sagen: Es gab eine historische Begründung dafür, dass man geglaubt hat, dass man diesen Patienten in einem Therapiegebiet, in dem es nichts anderes gab, durch das Vakzin eine zusätzliche Chance geben könnte. Deswegen hat man die Studie damals so aufgelegt.

Wir haben heute keine besseren Evidenzen. Wir sehen: Mit den Sensitivitätsanalysen, die wir zusätzlich zu dem, was wir den Zulassungsbehörden vorgelegt haben, hier für das Dossier erstellt haben, konnten wir ausmitteln bzw. zeigen, dass es keine Signifikanzen im Unterschied gibt, und können wir zumindest Daten darbringen, die für eine Zusatznutzenbewertung herangezogen werden können. Dass das nicht ideal ist, steht außer Frage. Wir hätten es gerne anders.

Wir können aufgrund anderer Studien natürlich auch noch historische Vergleiche heranziehen. Sie haben gesehen: Wir haben die Arbeiten von Herrn Eisen und seiner Gruppe und von anderen sowie die wenigen placebokontrollierten Studien, die man im Anwendungsgebiet findet, herangezogen. Obwohl es hier tatsächlich eindeutig Placebo- bzw. Best-Supportive-Care-Arme gab, traten hier schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen auf.

Das ist die Situation, die sich darstellt. BMS und Medarex haben natürlich niemals gp100 zu einer Zulassung bringen wollen, weil wir gesehen haben: Das, was vielversprechend vorlag, hat sich nicht bestätigt. Somit ist das heute auch nichts, was die Patienten belasten oder fördern kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann:

Warum haben Sie ein Randomisierungsschema von 3:1:1 gewählt? Haben Sie das getan, weil Sie vorab gedacht haben, dass Sie am meisten davon haben? Das hat sich aber eben gar nicht bestätigt.

Eigentlich hat sich sogar eher bestätigt, dass Sie weniger davon haben. Auch das ist sicher nicht signifikant, aber eigentlich haben Sie sogar eher mehr Nebenwirkungen. Statistisch signifikant ist es nicht, aber aus Ihrem Beipackzettel geht es hervor. Dort haben Sie Nebenwirkungen aufgeführt, bei den anderen hatten Sie keine.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Garcia.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Die Vorgeschichte, die ich vorhin angedeutet habe, war, dass sich im präklinischen Modell, und zwar im Maus-Modell, gezeigt hat, dass sich bei einer Kombination von einem Vakzin - das war ein anti-GM-CFS-Vakzin - mit dem anti-CTLA-4 - das ist ein Homolog des Ipilimumabs - eine sehr gute Tumorreduktion gebildet hat, während die anti-CTLA-4 alleine oder das Vakzin alleine keinen Effekt gehabt haben.

Daraufhin hat Medarex diese Studie konzipiert. Man hat gesagt: Das muss mit einer Vakzinierung

zusammen besser funktionieren, und zwar zusammen mit dem gp100 als damals beststudiertem Tumorpeptidvakzin. Darum hat man diese Randomisierung von 3 im Kombinationsarm versus 1 und 1 in den Einzelarmen durchgeführt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das hat sich so nicht bestätigt.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Das Tiermodell hat sich hier in der Tat nicht bestätigt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. - Gibt es weitere Wortmeldungen? - Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Nur ganz kurz: Von unserer Seite aus, rein wissenschaftlich gesehen, ist das Studiendesign nicht perfekt, weil wir den Eindruck haben, dass dem Ipilimumabarm durch die Zugabe von gp100 geschadet wurde. Wenn man sich die Daten genau anschaut, dann sieht man, dass die Remissionsraten in dem Doppelarm signifikant niedriger sind als im Ipilimumabarm alleine. Das heißt, dass es hier möglicherweise einen Immunescape gibt, dass es also unter Ipilimumab durch die Zugabe von gp100 zu einem Wirksamkeitsverlust kommen kann.

Das heißt potenziell, dass der positive Effekt durch diese Kombination unterschätzt wird. Das ist nachträglich nicht änderbar. - Es ist nicht ein perfektes Design.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das lassen Sie jetzt so stehen?

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):

Das lassen wir an dieser Stelle genau so stehen. Wie eben gesagt: Wir hätten es gerne anders, aber es liegt nicht besser vor.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. - Bitte schön, Frau Urban.

Frau Dr. Urban:

Haben Sie aufgrund der Ergebnisse, die sich bezogen auf gp100 ergeben haben, vor, im Hinblick auf das maligne Melanom weitere Studien mit Ipilimumab ohne dieses Vakzin durchzuführen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Garcia.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Das Vakzin wird nicht weiterentwickelt; das ist richtig. Es liegt uns aber am Herzen, weiter zu studieren, wie wir das Medikament - Ipilimumab - noch verbessern können. Dazu gibt es einige Studien. Es

geht dabei um andere Dosen, um Kombinationen und um Sequenzen mit anderen Therapien. Wir entwickeln Ipilimumab also weiter, um festzustellen, wie wir den Patienten am Schluss eine optimale Behandlung geben können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Gehört dazu auch die First-Line beim Melanom?

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Wir studieren jetzt - auch gemäß der Registrierungsauflage - die Gabe von 10 Milligramm versus der Gabe von 3 Milligramm. Innerhalb dieser Studie befinden sich auch First-Line-Patienten. Das heißt: Ja, First-Line wird dort auch studiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Heckermann.

Herr Heckermann:

Ich muss doch noch einmal zu dem nachfragen, was Sie zum Thema Immunescape gesagt haben.

Das würde ja bedeuten, dass zwei Wirkstoffe, die eigentlich in die richtige Richtung wirken, in der Addition eher weniger bringen als der einzelne Wirkstoff. So habe ich das jetzt verstanden.

Wenn das so ist, dann habe ich mit dem Studiendesign natürlich noch einmal ein Problem, weil es dann ja sein könnte, dass der zweite und der dritte Arm doch nicht gut vergleichbar sind, weil man bezogen auf den dritten Arm, bei dem es alleine gegeben wird - ohne Ihr Präparat -, vielleicht davon ausgehen könnte, dass das gp100 doch etwas bringt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Garcia.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Das, was Herr Professor Wörmann angesprochen hat, ist richtig: Die Ansprechraten waren leicht unterschiedlich, aber signifikant. Bezüglich des Überlebens war es nicht statistisch signifikant verschieden.

Klassische Ansprechraten entsprechend den modifizierten WHO-Kriterien werden einer Immuntherapie wie dem Ipilimumab nicht gerecht. Deshalb scheint es uns nicht angemessen, das in diesem Falle genau so zu vergleichen. Wir sehen aber mit herkömmlichen Kriterien einen Unterschied; das ist richtig. Dieser ergibt sich aber nicht bezogen auf das Überleben.

Herr Heckermann:

Ich wollte damit nur sagen, dass es dann doch nicht ausgeschlossen ist, dass ein direkter Vergleich Ihres

Präparats mit „Ausschließlich Placebo“ dazu führen kann, dass der Vorteil geringer ist als hier dargestellt. Das wäre doch rein theoretisch möglich.

Sie sprechen von der Überlastung des Systems, bei der die eigentlich positive Wirkung praktisch zu einem Ausfall führt. Das könnte man sich dann doch auch so erklären. Oder ist das falsch?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann.

Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Nur ganz kurz: In der Studie waren die Remissionsraten im Ipilimumab-Monoarm verglichen mit denen im Peptid-Arm höher. Das erklärt das Escape-Phänomen.

Es gibt eine Studie aus 2011 über Interleukin-2 plus gp100 randomisiert, die auch im „New England Journal“ publiziert wurde. Dabei kam heraus, dass Interleukin-2 plus gp100 wirksamer ist als Interleukin-2 alleine. In der Kombination ist gp100 also besser.

Im selben Jahr - fast zeitgleich publiziert - gab es noch eine andere Studie, und zwar über Dacarbazin plus Ipilimumab und Chemotherapie plus Ipilimumab. Das ist besser als die Chemotherapie alleine.

Das ist also schon eine Weiterentwicklung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Aber das ist jetzt irrelevant, weil wir Ipilimumab als Monotherapie zugelassen haben.

Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ja, aber die Frage ist, wie die Weiterentwicklung aussieht.

Frau Dr. Grell:

Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Fragen? - Herr Neugebauer, wir haben jetzt die Diskussion zu diesem Punkt geführt. Wollen Sie eine weitere Diskussion führen?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Wenn Sie keine weiteren Fragen haben, dann nicht. Aus meiner Sicht haben wir von unserer Seite aus die relevanten Punkte vorgebracht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller und Frau Grell haben doch noch Fragen.

Herr Müller:

Sie haben ja angesprochen, dass wir hier eine Lernkurve haben. Wie ist denn jetzt Ihre Erfahrung nach den ersten Monaten? Welche Ärzte sollten das machen? Welche Lernkurve wird gebraucht? Vielleicht können Sie das aus Ihrer Sicht einmal darstellen. Von den Klinikern hätte ich auch gerne eine Einschätzung dazu.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):

Ich fange an und gebe dann gerne weiter.

Die Fachinformation ist hier ganz eindeutig: Die Therapie mit Ipilimumab sollten erfahrene Ärzte durchführen. Dadurch, dass in Deutschland ein sehr großes Compassionate-Use-Programm angeboten werden konnte, gibt es viele Ärzte und viele große Zentren, die Erfahrungen haben. Wir sehen heute, dass etwa 60 Prozent der Patienten von Dermatologen und etwa 40 Prozent von Hämatologen behandelt werden.

Die Erfahrungen, die wir machen und erwarten, sind keine großen Geheimnisse. Hier gibt es auch Vorschriften gemäß den Zulassungsaufgaben. Dort sind unter anderem die zusätzlichen Kommunikationsmaterialien aufgeführt. Wir haben sicherzustellen, dass sie dem Behandler bzw. der Behandlerin bei der Therapie vorliegen. Daneben ist die Auflage eines Surveys zu nennen. Wir müssen prüfen können, ob das geschehen ist. Das ist der formale Rahmen.

Den anderen Rahmen hat Patrick Garcia - ASCO - kurz geschildert. Dazu, was Ärzte uns schildern, übergebe ich, wie Sie vorgeschlagen haben, an Herrn Wörmann.

An den Studiendaten im Zeitverlauf sehen wir, dass die Nebenwirkungen weiterhin mehr oder weniger unverändert auftreten. Es gab auf dem ASCO gerade eine Publikation des Programms und über die großen deutschen Zentren. Danach traten immunvermittelte Nebenwirkungen bei gut 10 Prozent auf.

Man sieht im Zeitablauf aber, dass ein immer sicherer Umgang mit der Behandlung geschildert wird. Das wird sich entsprechend fortsetzen - auch bezogen auf Abklingraten usw.

Natürlich muss man immer unterscheiden. Wir können die Verläufe nur in Studien dokumentieren, und zur Nachbeobachtung laufen diese in Deutschland zurzeit nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann.

Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Es ist eigentlich keine Ergänzung. Sie hatten mich beim letzten Mal schon einmal gefragt, wer behandeln darf. Ich habe gesagt: Der, der das kann.

Ob er es kann, ist leider immer auch eine Frage der Selbsteinschätzung. Wenn ein Medikament frei verfügbar ist, dann gibt es natürlich immer Leute, die meinen, sie müssten für ihre eigene Lernkurve sorgen, und das ist schrecklich. Ich kann das nicht ändern. Ich weiß natürlich, dass hochversierte Dermatologen und auch internistische Onkologen das machen.

So gesehen kann man das Medikament nur schlechtreden, damit es als schwierig gilt. Das ist es aber nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich habe noch eine ganz andere Frage, nämlich zu den Patientengruppen.

Wenn ich die Zulassung richtig verstehe, dann erfolgte sie ja für nicht resezierbare, metastasierte Erkrankungsstadien - und dann kommt - oder metastasiertes Melanom. Sie haben ja Patienten, die nicht resezierbare Metastasen hatten, in die Studien nur eingeschlossen, sodass Vergleichsdaten zur Resektion eigentlich fehlen. Ist das korrekt?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Slawik.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):

Sie sprechen den Zulassungsumfang an. Wir haben uns bemüht, im Dossier darzustellen, wer aus unserer Sicht die Zielpopulation ist. Aus unserer Sicht kann die Zielpopulation natürlich nur die sein, für die wir Daten vorliegen haben. 97 Prozent der Patienten in der Studie sind metastasiert und schwerwiegend metastasiert. Für diese haben wir auch die Zielpopulationsgröße dargestellt.

Der Wortlaut, den die CHMP sicherlich sehr sorgfältig gewählt hat, geht darüber hinaus. Wir können - das haben wir uns im Dossier auch bewusst nicht angemaßt - für diese Patienten natürlich keine Evidenzen herausstellen, weil wir sie nicht haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Es gibt ja viele Fragen, die hier offen sind. Mich bewegt auch die Re-Therapie sehr. Das ist ja laut Fachinformation nicht ausgeschlossen. In den Studien wurden ja auch einige re-behandelt. Diese würden Sie aber auch nicht als Patienten mit Zusatznutzen ansehen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Garcia.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Innerhalb der Studie war die Zahl der re-induzierten Patienten, wie wir sie nennen, relativ gering. Aufgrund dessen hat uns das CHMP, die EMA, dies so auch nicht zugesprochen.

Selbstverständlich gehört das zu den Sachen, an denen wir weiterhin forschen und Studien durchführen werden, um zu schauen, was die beste Therapie danach ist. Die Patientenzahlen, die uns jetzt vorliegen, sind zu gering, um eine genaue Konklusion treffen. Was wir in den bisherigen Fällen gesehen haben, ist, dass es sehr vorteilhaft sein könnte. Aber das müssen wir natürlich erst noch durch Studien belegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wörmann.

Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ich finde die Resektion ein extrem wichtiges Thema, weil es eine kleine Gruppe von Melanom-Patienten ist, die wahrscheinlich kurativ behandelt wird, aber nicht in der Zweitlinie. Das sind die, die in der Erstlinie entdeckt werden. Ich glaube, in diesem Fall ist es keine Vergleichsgruppe, aber sonst ist das Thema relevant.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich habe noch eine Frage an Frau Slawik zu ihrer Antwort auf die Frage von Herrn Müller zur Qualitätsgesicherten Anwendung. Sie sprachen - ich habe es mitgeschrieben - von Kommunikationsstrukturen und von Surveys mit Auflagen. Dazu finde ich aber nichts in der Fachinformation. Ist das richtig?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Slawik.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):

Sie finden das im EPA. Das sind die von uns vorgelegten zusätzlichen Anforderungen an das Risikominimierungsprogramm. Es ist in der Onkologie inzwischen üblich, dass man sich als Hersteller weit verpflichtet, Unterlagen beizubringen bzw. gesonderte Programme anzubieten.

In Abstimmung mit dem CHMP, der EMA, gibt es Kommunikationsmaterialien für den Arzt und für das medizinische Fachpersonal und darüber hinaus auch Weiterzugebendes an den Patienten. Das sind Aufklärungsbroschüren darüber, welche Verantwortung den Patienten bei der Monitorierung seiner Nebenwirkungen selbst trifft.

Das ist in Deutschland über das Paul-Ehrlich-Institut und in Abstimmung umgesetzt worden. Seit dem ersten Tag, ab dem Ipilimumab als kommerzielle Ware in Deutschland vorhanden war, ist das auch mit jeder Packung aus dem Lager gegangen. Zusätzlich wird das von uns auf Anfrage abgegeben. Das heißt, das setzen wir genau so um, wie die Auflage war.

Ich hatte eben noch etwas angesprochen, das Sie nicht im EPA finden. Das haben wir unseren Unterlagen an den G-BA und das IQWiG aber beigelegt. Wir haben uns nämlich zusätzlich verpflichtet, den Erfolg dieser Kommunikationsmaterialien in Jahresfrist darzustellen. Es geht um die Fragen: Sind sie verständlich? Kommen sie an? Die Jahresfrist ist noch nicht um. Wir arbeiten gerade an diesem Survey. Weil das eine Zulassungsaufgabe ist, können Sie sich sicher sein, dass wir das der EMA auch entsprechend vorlegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. - Frau Urban.

Frau Dr. Urban:

Noch einmal zur Formulierung der Zulassung in der Fachinformation. Sie sagen selber, dass Sie die metastasierten Resezierbaren im Dossier selbst nicht adressieren. Geben Sie die Information, dass Sie hier keine Daten haben, auch an die Ärzte weiter? Das geht aus der Fachinformation nämlich nicht hervor.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Slawik.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):

Wir geben den Zulassungsumfang weiter. In den hinteren Kapiteln der Fachinformation ist ja die Studie beschrieben. Wenn der Arzt oder der Patient sie einsehen, dann erkennen sie, dass eindeutig dargelegt wird, welche Patienten behandelt wurden. Die Übertragbarkeit der Daten auf diese Population kann ich nicht abwägen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Sie sagten eben zu den Auflagen und zur Kommunikationsstrategie, dass Sie Ihr Kommunikationsmaterial auf Anfrage zusenden. So habe ich die Auflage nicht verstanden.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):

Nein, dann habe ich mich nicht richtig ausgedrückt.

Der Mindestweg ist, dass dieses Material mit jeder Packung versendet wird. Wir stellen darüber hinaus sicher, dass das Material den Ärzten zusätz-

lich noch einmal zur Verfügung gestellt wird, sobald bei uns Ware bestellt wird. Zur Anfrage, die ich meinte: Wenn bei uns angefragt wird - sowohl telefonisch als auch über unsere Außendienststrukturen -, dann wird das natürlich darüber hinaus auch abgegeben. Außerdem können Sie davon ausgehen, dass das Thema „Behandlung der Nebenwirkungen“ auch Gegenstand von Symposia und Fortbildungsveranstaltungen ist.

Die Zulassungsaufgabe setzen wir so um, wie es verlangt wurde, nämlich durch die Abgabe mit der Substanz.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. - Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Es gibt bei den Behörden ja auch eine Diskussion über die Frage, ob das okuläre Melanom und das ZNS-Melanom biologisch vergleichbar sind oder nicht, ob man also die Ergebnisse aus der jetzigen Studie auf diese Patienten übertragen kann. Dazu würde ich gerne noch einmal Ihre Einschätzung hören, ganz unabhängig vom Zusatznutzen.

Zur zweiten Frage: Gibt es gegenwärtig negative Sicherheitssignale in Bezug auf die Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Garcia.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Sie sprechen aus Sicht der Medizin sehr interessante Patientenpopulationen, aber leider auch sehr schwerwiegende Erkrankungen an.

Im Rahmen dieser EHPs oder Compationate-Use-Programme wurden auch okuläre Patienten behandelt. Es gibt einige Arbeiten dazu, die gezeigt haben, dass es auch bei Patienten mit einem okulären Melanom einen Effekt gibt. Es wird natürlich weiter daran gearbeitet, auch diese Patientenpopulation weiter zu untersuchen.

Die Gesamtdaten über die Patienten mit einem okulären Melanom sind sehr gering. Es ist uns wichtig, dass wir hier potenziell helfen können. Wir haben es gesehen: Die Indikation ist auch für Patienten mit einem okulären Melanom vorhanden. Wir haben auch einige Daten ermittelt, aus denen Benefits hervorgehen.

Zu den hirnmetastasierten Melanompatienten: Wir haben hierzu bereits einige Studien durchgeführt. Sie stellen natürlich die sehr zentrale Frage, ob diese Patienten besondere Nebenwirkungen hatten. Innerhalb des gesamten Programms zu Hirnmetastasen konnten wir feststellen, dass keine ZNS-bedingten bzw. keine neuartigen Nebenwirkungen aufgetreten sind. Das ist natürlich besonders bei ei-

ner Immuntherapie wie der mit Ipilimumab sehr wichtig. Dies konnten wir in diesen Studien glücklicherweise nicht sehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. - Gibt es weitere Fragen? - Frau Nahnhauer.

Frau Dr. Nahnhauer:

Werden Sie weitere Untersuchungen für Frauen über 50 Jahre durchführen? Es wird beschrieben, dass es dafür nur wenig Evidenz gibt und dass darüber nur wenige Aussagen gemacht werden, weshalb der Effekt unklar ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Garcia.

Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):

Sie sprechen einen Text in der Fachinformation und im EPA an. Das war keine Patientenpopulation, die prestratifiziert wurde und auf die die Power der Studie ausgerichtet wurde; das ist sehr richtig. Oft wird von der FDA oder der EMA verlangt, das darzustellen.

Innerhalb unserer Studie sind diese Patientenzahlen sehr gering. Das heißt, von daher ist es schwierig, das zu beurteilen. Allerdings konnten wir aus der Studie erkennen, dass sich das auf beide Gruppen, also unabhängig von Alter und Geschlecht, positiv ausgewirkt hat.

Vielleicht möchte Frau Slawik das noch ergänzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Slawik.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):

Frau Nahnhauer, Sie fragten nach Studien, die wir gerade bezogen auf diese Population durchführen.

Die Zulassungsaufgabe einer Nachbeobachtungsstudie bezieht sich auch auf diese Patientengruppe. Es gibt hier auch deutsche Patienten und deutsche Zentren. Wir sind verpflichtet, das Patientenkollektiv innerhalb von 18 Monaten einzuschließen. Dann werden auch Daten vorliegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. - Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Können Sie mir bei meinem Nichtwissen eventuell helfen? Epidemiologisch, okuläre Melanome, primäre ZNS-Melanome: Wie hoch sind die entsprechenden Zahlen ungefähr? Letzteres ist ja wohl eine absolute Rarität.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Zum okulären Melanom: Während es in den USA 5,1 Neuerkrankungen auf 1 Million Einwohner pro Jahr sind, sind es in Europa 6 bis 8 Neuerkrankungen auf 1 Million Einwohner pro Jahr.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. - Gibt es weitere Fragen? - Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Ich möchte noch einmal auf die Nebenwirkungen zurückzukommen und habe eine Frage dazu an Frau Wieseler.

Mich würde interessieren, wie die Nebenwirkungen in der Gesamtschau bei Ihnen eingestuft werden. Es geht um die Methode. Wie bewerten Sie vom IQWiG das? Gibt es eine Methode, die wir nachvollziehen können? Es geht mir um das Verständnis und darum, das ein bisschen griffig zu machen.

Vielleicht können Sie das netterweise einmal erläutern, weil ich mich hier ein bisschen schwertue. Es geht um die Abwägung. Wir haben versucht, herauszufinden, wie stark die Nebenwirkungen in dem Bereich gewichtet werden, und sind der Meinung: Aus der Therapie heraus sind sie managebar. Das ist ja schon eindeutig und mehrmals erläutert worden.

Ich sehe die Nebenwirkungen immer aus der Sicht des Patienten. Es geht zum einen um die Quality of Life, die wir dargestellt haben. Dazu haben Sie zurecht die Evidenz angeführt. Letztendlich spürt der Patient aber keine stärkeren Nebenwirkungen. Das ist für mich das Wichtigste. Der Patient steht im Mittelpunkt.

Auf der anderen Seite sind die aufgetretenen Nebenwirkungen managebar. Zumindest ist das die Rückmeldung aus der Therapie, die wir von den Ärzten bekommen. Das haben wir vorhin ja auch schon einmal gehört.

Deswegen würde mich interessieren, wie und nach welcher Methode Sie dies in Ihrer Bewertung und in der Gesamtschau letztendlich gewichten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Die Diskussion über die Lebensqualität haben wir ja schon geführt. Darauf möchte ich nicht noch einmal eingehen.

Ob die Nebenwirkungen gut handelbar sind oder nicht, sehen wir in der Studie erst einmal nicht. Wir sehen in der Studie, dass die Nebenwirkungen auftreten. Auf diese Studiendaten stützen wir uns.

Unsere Methodik ist so, dass wir für jeden einzelnen Endpunkt - die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse und insbesondere auch die schweren und schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gehören dazu - feststellen, ob ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt. Wenn das der Fall ist, dann weisen wir diesem Effekt anhand einer Methodik, die wir in dem ersten Projekt der Bewertung von Ticagrelor beschrieben haben, ein Ausmaß zu.

Das heißt, wir nehmen zunächst eine Einschätzung des Ausmaßes, des Schadens in diesem Fall, auf Endpunktebene vor und stellen dann die Endpunkte mit ihren entsprechenden Ausmaßen gegenüber. Für die immunvermittelten und auch für die schweren und schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse sehen wir ja sehr große Effekte. Nach unserer Methodik führen sie zu Schäden erheblichen Ausmaßes.

Das haben wir dem Nutzen erheblichen Ausmaßes gegenübergestellt. In der Abwägungsentscheidung für die Gesamtaussage sind wir dann dazu gekommen, dass wir diesen erheblichen Nutzen herabstufen möchten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. - Ich glaube, damit haben wir alle Fragen ausdiskutiert. Wollen Sie noch ein Schlusswort sprechen, Herr Neugebauer?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Nein. Es bleibt mir nur so viel zu sagen: Ich bedanke mich für die Diskussion heute und denke und hoffe, dass wir alle Fragen beantworten konnten, die Sie bewegt haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Aus unserer Sicht haben wir versucht, die Fragen nach bestem Wissen und Gewissen zu beantworten. Über die Daten, die angesprochen worden sind, können wir gerne noch einmal diskutieren. Weiteres habe ich dem nicht hinzuzufügen.

Ich bedanke mich für die freundliche Atmosphäre.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. - Ich bedanke mich auch bei Ihnen für Ihr Kommen und bitte nochmals um Verständnis für die Verzögerung.

Ich wünsche allen hier noch einen guten Nachmittag in Berlin oder wo auch immer Sie ihn verbringen.

Damit schließe ich diese Anhörung. Auf Wiedersehen!

(Schluss der Anhörung: 15.22 Uhr)