

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Talimogen laherparepvec

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Oktober 2016
von 11.00 Uhr bis 11.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Dr. Grajer
Frau Lebioda
Herr Dr. Rieth
Herr Dr. Schill

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

Herr Dr. Kusick
Frau Männlein

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

Frau Barth

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Sahakyan

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

Herr Dr. Kaskel
Frau Dr. Kleylein-Sohn

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

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

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller(vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren Imlygic. Wir haben als Basis für das heutige mündliche Anhörungsverfahren die IQWiG-Dossierbewertung vom 9. September 2016, die Ihnen bekannt ist. Zu ihr haben zum einen AMGEN als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, dann MSD SHARP & DOHME GmbH, dann Bristol-Myers Squibb GmbH, dann Medac, dann Novartis, dann Pierre Fabre Pharma GmbH und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Für AMGEN sind anwesend Herr Dr. Grajer – den habe ich gesehen –, Frau Lebioda, dann Herr Dr. Rieth, dann Herr Dr. Schill – den habe ich auch gesehen, ja –, dann die Herren Professores Gutzmer und Weichenthal für die ADO – die waren eben schon da, sitzen noch am gleichen Platz –, dann Herr Dr. Kusick für Bristol-Myers, und Frau Männlein für Bristol-Myers, Herr Erdmann für Medac, Herr Dr. Kaskel für MSD, Frau Dr. Sahakyan – sie war eben auch schon da, ja –, dann Frau Barth für Novartis und Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Sind alle, die hier jetzt im Raum sind, aufgerufen worden? – Ja, das ist erkennbar der Fall.

Nun die üblichen geschäftsleitenden Hinweise: Ich gebe dem pU zunächst die Möglichkeit, einleitend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Bitte immer das Mikrofon benutzen, Name, entsendendes Unternehmen und entsendende Institution benennen, damit es entsprechend protokolliert werden kann.

Für uns ist heute in der Anhörung die Frage wichtig, ob die OPTiM-Studie als bestverfügbare Evidenz möglicherweise für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist, und dann der Stellenwert von T-Vec in der Versorgung. Da gibt es ja Stellungnahmen, die besagen – unbeschadet der Frage, ob das jetzt einen Zusatznutzen hat oder nicht –, es ist sicherlich eine gute und zielführende Versorgungsoption, die auf alle Fälle erhalten werden sollte. Daneben kann natürlich alles, was aus Ihrer Sicht erwähnenswert ist, angesprochen werden. Wer macht das? – Herr Rieth macht das. Dann gebe ich das Wort zur Einleitung Herrn Rieth. – Bitte schön.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Guten Morgen. Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für diese einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, vielen Dank, dass wir heute die Möglichkeit haben, ein neues hochinnovatives Produkt aus unserer Forschung im Bereich der Onkologie vorzustellen. Es handelt sich dabei um Talimogen laherparepvec, kurz T-Vec und mit Handelsnamen Imlygic genannt, zugelassen für die Behandlung des nichtresezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Ich möchte zuerst gerne kurz meine Kollegen bei AMGEN vorstellen, die sich gemeinsam mit mir Ihren Fragen stellen werden. Frau Lebioda zu meiner Rechten hat aus gesundheitsökonomischer Sicht die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert, Herr Schill ebenfalls zu meiner Rechten ist für den medizinischen Teil des Dossiers verantwortlich, und Herr Dr. Grajer zu meiner Linken leitet die Abteilung Marktzugang. Mein Name ist Dr. Achim Rieth, ich bin ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung im Bereich Hämatologie und Onkologie.

Lassen Sie mich im Folgenden mit drei wesentlichen Aspekten begründen, weshalb wir im Dossier zu der Einschätzung eines Zusatznutzens für T-Vec gekommen sind.

Erstens. T-Vec ermöglicht jedem vierten Patienten mit diesen Stadien des malignen Melanoms eine dauerhafte Remission. Gegenüber der Vergleichstherapie GM-CSF erzielt T-Vec eine Verdoppelung

des Überlebens. Zudem weist T-Vec eine sehr gute Verträglichkeit auf. Damit stellt T-Vec eine bedeutende und notwendige Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen dar.

Zweitens. T-Vec ist spezifisch für eine sehr kleine Patientengruppe zugelassen, nämlich für Patienten mit einem nur regional metastasierten Stadium der Erkrankung bzw. bei alleiniger Haut- oder Lymphknotenmetastasierung unabhängig von der Vortherapie und dem BRAF-Mutationsstatus. Für diese limitierte Patientenpopulation besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf. Diese therapeutische Lücke kann T-Vec wirksam schließen.

Drittens. T-Vec besitzt einen vollständig neuen Therapieansatz, den man durchaus als revolutionär in der Krebstherapie bezeichnen kann. Es handelt sich dabei um ein gentechnisch verändertes onkolytisches Virus. Weltweit erstmalig wird mit T-Vec nun auch ein Virus im Kampf gegen Krebs eingesetzt. Dies ist ein Meilenstein der Onkologie und kann durchaus, wie kürzlich von der Bundesvereinigung Deutscher Apotheker Verbände, ABDA, in der *Pharmazeutischen Zeitung* als Sprunginnovation klassifiziert werden.

Gerne möchte ich diese drei Punkte noch weiter ausführen. T-Vec ist ein Meilenstein der Onkologie und stellt eine Sprunginnovation dar. Bei T-Vec handelt es sich um ein gentechnisch verändertes onkolytisches Virus, das auf dem Herpes-Virus, genauer gesagt, dem Herpes-simplex-Virus Typ 1 – basiert. Die Viren wurden dabei so verändert, dass sie sich in den Tumorzellen vermehren und zudem dort auch den Wachstumsfaktor GM-CSF synthetisieren.

Nach zwei Dekaden Forschung zur Nutzung onkolytischer Viren ist Talimogen laherparepvec die erste onkolytische Virusimmuntherapie in Europa und das erste Arzneimittel für neuartige Therapien, ATMP, in dieser Klasse, welches von der Europäischen Kommission zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen wurde.

Das Virus weist im Gegensatz zu anderen Therapien einen dualen Wirkmechanismus auf. Es wird zunächst direkt in den Tumor injiziert; dort vernichten die Viren die Krebszellen. Bei der Auflösung des Tumors werden sowohl Tumorantigene als auch virale Antigene freigesetzt. Zudem sorgen die Viren dafür, dass in den Tumorzellen der Granulozyten-und-Makrophagen-koloniestimulierende Faktor, GM-CSF, produziert wird. Diese zusätzliche immuntherapeutische Komponente des Therapieprinzips bewirkt, dass neben dem zellschädigenden Potenzial der Viren auch das körpereigene Immunsystem genutzt und aktiviert wird. Dadurch werden im Körper ausgebreitete Tumorzellen erkannt und zerstört. Wesentlich ist also, dass ein solches immunonkolytisches Präparat die Immunantwort des Patienten gegen den Krebs verstärkt, sodass sich neben dem lokalen Effekt auch eine systemische Wirkung im gesamten Körper ergibt.

Perspektivisch bietet dieser Wirkansatz von T-Vec auch ein großes Potenzial für die Kombination mit anderen Immuntherapien wie beispielsweise mit CTLA-4- oder PDL-1-Antikörpern, da ein synergistischer Effekt vermutet wird. Erste präliminäre Studienergebnisse von den diesjährigen Kongressen der ASCO bzw. der ESMO lassen hier viel hoffen.

Der Wirkmechanismus von T-Vec ist nicht nur auf das Melanom beschränkt, sondern auch für zahlreiche weitere problematische Krebsarten interessant, in die eine Injektion möglich ist. Aktuell laufen zum Beispiel Studien bei Kopf-Hals-Tumoren oder bei in die Leber metastasierten Tumoren.

Nun zum zweiten Punkt: T-Vec füllt eine therapeutische Lücke bei der kleinen Patientengruppe mit nichtresezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanomen im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung, das heißt, Befall innerer Organe.

Mit der Zulassung von T-Vec steht es als einziger Wirkstoff spezifisch für Patienten mit einem nur regional metastasierten Stadium der Erkrankung bzw. mit alleiniger Haut- und Lymphknotenmetastasierung zur Verfügung. Die Zielpopulation von T-Vec ist damit sehr begrenzt. Es handelt sich pro Jahr nur um wenige Patienten.

Seit Markteinführung Mitte Juni wurden ca. 30 Patienten damit behandelt. Für diese Patienten in einem noch frühen metastasierten Krankheitsstadium besteht jedoch ein hoher therapeutischer Bedarf. Während einzelne Hautmetastasen operativ entfernt werden können, stellen multiple, nicht mehr operable Metastasen, auch Satelliten- oder In-transit-Metastasen genannt, ein großes therapeutisches Problem dar. Vor Einsatz einer systemischen Therapie sollte in diesen Stadien gemäß Leitlinienempfehlungen zunächst eine lokale Therapieoption erwogen werden, da mitunter das Wachstumstempo des Tumors noch nicht bekannt ist und eine konservative, nur lokal verabreichte Therapie, die im Falle von T-Vec auch noch einen systemischen Effekt aufweist, eine sinnvolle Intervention ist. T-Vec kann somit dazu beitragen, diese Versorgungslücke in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a zu schließen.

Schließlich noch zum letzten Punkt: den wesentlichen klinischen Daten und dem patientenrelevanten Nutzen von T-Vec, der in der sogenannten OPTiM-Studie im Vergleich zu GM-CSF gezeigt wurde. Zunächst zur Vergleichstherapie, dem Wachstumsfaktor GM-CSF: Uns allen ist bewusst, dass zum heutigen Zeitpunkt zahlreiche neue und potente Wirkstoffe wie BRAF- und MEK-Indikatoren sowie Anti-PD-1 und Anti-CTLA4 Antikörper zur Therapie des metastasierten Melanoms zur Verfügung stehen. Lassen Sie mich aber kurz in das Jahr 2007 zurückblicken, als die OPTiM-Studie geplant wurde. All diese neuen Therapieoptionen waren damals noch nicht verfügbar. Da aber auch vorbehandelte Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollten, musste davon ausgegangen werden, dass diese bereits die damals noch gebräuchliche Chemotherapie mit dem Alkylans Dacarbazin, DTIC, erhalten und unter dieser Therapie bereits ein Rezidiv erlitten hatten. Daher kam auch Dacarbazin, ein Medikament, für das im Übrigen in keiner Studie jemals der Nachweis einer Überlebensverlängerung erbracht werden konnte, für den Vergleichsarm infrage.

GM-CSF hingegen, das als Vergleichstherapie der OPTiM-Studie ausgewählt wurde, war zu diesem Zeitpunkt eine sehr vielversprechende Substanz mit positiven Daten aus verschiedenen Studien bei malignen Melanomen. Zudem gab es eine biologische Rationale für die Auswahl von GM-CSF als Komparator, da in das T-Vec-Gen, wie bereits erwähnt, die kodierende Sequenz für GM-CSF inseriert wurde. Eine Vergleichsstudie zur geforderten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Sie und wir uns heute in dieser Diskussion sicherlich gewünscht hätten, können wir nicht vorlegen. Auch ein methodisch valider, indirekter Vergleich von T-Vec mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien war nicht möglich.

In der OPTiM-Studie konnte gezeigt werden, dass T-Vec dauerhafte Remissionen und eine starke Verlängerung des Überlebens ermöglicht. So erreichten 40,5 Prozent der Patienten im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne viszerale Metastasierung ein Therapieansprechen. Die geschätzte Fünfjahres-Überlebensrate dieser Patienten mit Ansprechen betrug nahezu 80 Prozent. Jeder vierte Patient erzielte sogar ein dauerhaftes Ansprechen als eine komplette oder partielle Remission von mindestens sechs Monaten. Das dauerhafte Ansprechen war mit einem um über 94 Prozent reduzierten Sterberisiko verbunden. Dies unterstreicht, dass T-Vec das Voranschreiten der Erkrankung in ein viszerales Stadium mit entsprechend zunehmender Krankheitslast und daraus resultierenden Komplikationen und Folge-therapien verzögern oder sogar verhindern kann. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten wurde unter T-Vec mit 41,1 Monaten gegenüber 21,5 Monaten unter Behandlung mit GM-CSF nahezu verdoppelt. Zudem wies T-Vec eine sehr gute Verträglichkeit auf. In der OPTiM-Studie wiesen im T-Vec-Studienarm 98 Prozent der unerwünschten Ereignisse nur einen milden bis mäßigen Schweregrad auf. Die am häufigsten bei allerdings nur 2,1 Prozent der Patienten vorkommende unerwünschte Wirkung von Grad 3 oder höher war eine Cellulitis an der Injektionsstelle, eine Entzündung des Unterhautgewe-

bes im Rahmen der gewollten lokalen Zerstörung des Tumorgewebes. Diese patientenrelevanten Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von T-Vec sollten bei ihrer abschließenden Nutzenbewertung anerkannt werden.

Auf Basis der Studiendaten sind wir davon überzeugt, dass die verfügbare Evidenz geeignet ist, einen Zusatznutzen zu belegen, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. T-Vec ist für die umrissene Zahl an Melanom-Patienten in einem frühen metastasierten Stadium eine hochinnovative, sehr gut verträgliche, lokal angewandte Therapie mit systemischer Wirkung, die die gegenwärtigen Therapieoptionen sinnvoll erweitert, eine dauerhafte Remission und eine deutliche Verlängerung des Überlebens ermöglicht. Dies wird auch durch die kürzlich erfolgte Aufnahme der Empfehlung in den aktuellen S3-Leitlinien der AWMF zur Therapie des malignen Melanoms mit Evidenzlevel 1b klar unterstrichen.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns wichtigen Aspekte vorzutragen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen allen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Rieth. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen? – Frau Dr. Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften, vielleicht auch an den pharmazeutischen Unternehmer, wie die Situation in diesem Patientenkollektiv IIB und IIC und IVM1a war, was ja eine relativ kleine Subgruppe des Kollektivs darstellt, das wir bei den zVTs damals bewertet hatten. Einfach die Frage: Wir haben ja hier gegenüber Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierendem Faktor einen relativ hohen Überlebensvorteil von fast 20 Monaten; haben aber auch in der Therapie mit dem Komparator immerhin 21,5 Monate medianes Gesamtüberleben. Wie war das Gesamtüberleben vor der Verfügbarkeit der neuen zielgerichteten Therapien? Damit meine ich jetzt ausdrücklich nicht Dacarbazin, das die Patienten auch teilweise hatten in diesem Patientenkollektiv. Können Sie dazu etwas sagen? Damit man irgendwie eine Vorstellung hat, in welcher Größenordnung sich das bewegt.

Dann hätte ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zu den latenten Infektionen, die ja vom Herpes-Virus Typ I bekannt sind: Können Sie da zu dem Risiko noch etwas sagen? Es ist ja ein attenuiertes Virus; aber eben auch nur attenuiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Zu der Frage, was dieses Kollektiv im Hinblick auf sein Gesamtüberleben vor der Ära sozusagen der neuen Therapien betrifft, gibt es eigentlich relativ gute Daten, die die Grundlage der Tumorklassifikation bilden. Einer der Gründe, warum es dieses Stadium M1a, also diesen reinen Haut-Lymphknoten-Befall, gibt, ist, dass sie prognostisch schon von vornherein eine günstige Gruppe darstellen, die auch vor der Verfügbarkeit der neuen Therapien ein Langzeitüberleben von über 15 Prozent hatten. Da gab es eben viele, die tatsächlich ein vergleichsweise gutes Outcome hatten. Der Behandlung mit dem GM-CSF mag man eine gewisse Wirksamkeit zusprechen, die ich allerdings in einem niedrig einstelligen Bereich sehe. Das heißt, das, was wir dort an über diesen 15 Prozent deutlich darüber liegendem Überleben sehen, ist sicherlich der Tatsache geschuldet, dass da nach und nach diese neueren Therapieoptionen bei diesen Patienten auch zum Tragen kamen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage? – Ja bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe das jetzt so verstanden, dass diese spezielle Patientengruppe mit Haut- und Lymphknotenmetastasen ein Langzeitüberleben von 15 Prozent hatte, also 15 Prozent Langzeitüberlebende im Unterschied zu den, ich glaube, früher mal sechs Monaten bei den übrigen Fernmetastasierten – größenordnungsmäßig. Was ich ganz gern wissen wollte: Neben dieser Information, die wichtig ist, damit wir das vergleichen können, hätte ich gern noch gewusst, ob Sie auch irgendwie größen-

ordnungsmäßig das mediane Überleben für IIIA, B, C und IVM1a, kennen, weil wir ja da einen Basalwert haben unter dem G-CSF, ob das so in der Größenordnung liegt. Sie haben ja eben gesagt, Sie schätzen die Wirksamkeit als gering ein. Können Sie mir sagen, ob das etwas Vergleichbares ist?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich weiß keine konkrete Zahl. Es ist allerdings so, dass diese Kurve für M1a – und wenn wir über IIIB, IIIC sprechen, dann müssen wir hier natürlich über das tatsächlich nicht resektable Stadium IIIB, IIIB sprechen, die in ihrer Prognose sich sehr dem M1a dann annähern. Da ist die Kurve weiterhin sehr steil, das heißt, sie gewinnt dann relativ rasch ein Plateau. Es wird irgendwo zwischen einem und anderthalb Jahren liegen, also das mediane, 50 Prozent der Patienten.

Frau Dr. Müller: Also zwischen einem und anderthalb Jahren, das heißt so größenordnungsmäßig irgendwas zwischen 12 und 18 Monaten würden Sie schätzen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die zweite Frage an den pU, Frau Müller, ist ja auch noch offen.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Ich möchte zu der zweiten Frage bezüglich der latenten Infektion etwas sagen. Zunächst ist festzuhalten, dass aus dem Herpes-simplex-Virus Typ I ja das sogenannte Neurovirulenzgen, also dieses Gen ICP 34.5, entfernt wurde, was die Neurovirulenz des Virus um etwa den Faktor 10.000 reduziert. In der OPTiM-Studie traten etwa bei 5,5 Prozent der Patienten während des Studienzeitraums Herpesinfektionen auf, also während dieser medianen 23 Wochen, in denen behandelt wurde. Diese Rate von 5,5 Prozent liegt unter der Hintergrundinfektionsrate von Lippenherpes; es handelt sich da in aller Regel um Lippenherpes.

In der Studie wurde allerdings auch nicht unterschieden, ob diese Lippenherpes- oder diese Herpesinfektionen durch T-Vec oder durch das Wildtyp-Virus verursacht wurden. Es könnte also durchaus sein, dass sämtliche dieser insgesamt 16 Infektionen, – diese 5,5 Prozent –, auch durch das normale Wildtyp-Herpes-Virus verursacht wurden. Da ist aktuell eine Studie geplant, um das näher zu untersuchen.

Vielleicht ist noch ergänzend hinzuzufügen: Wenn so ein Lippenherpes beispielsweise, wie ihn viele ja auch kennen, auftreten sollte, dann kann man den auch mit Aciclovir behandeln, also das Virus ist empfindlich gegenüber Aciclovir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das beantwortet die Frage von Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das beantwortet die Frage, soweit Sie die Informationen haben; Sie haben da ja nicht differenziert.

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

Frau Dr. Grell: Es geht noch einmal um die Frage des möglichen Einflusses von G-CSF auf das Overall Survival. Mich hat da doch sehr irritiert die Hodi-Studie, die allerdings mit Ipilimumab stattgefunden hat. Das heißt natürlich nicht, dass man zu einer anderen Kombination etwas sagen könnte. Aber das Overall Survival war ja da sehr beeindruckend mit 17,5 zu 12,7. Da fragt man sich schon: Hat es wirklich keinerlei Einfluss? Hat es in dieser Kombination keinerlei Einfluss? Haben Sie denn Daten dafür?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lebioda, bitte.

Frau Lebioda (AMGEN): Es gibt eine Datenanalyse von Fong et. al., die in 2004 bis 2009 das gesamte Überleben von Patienten in den USA betrachtet haben. Hier sehen wir auch ein Überleben von ungefähr zwei Jahren in den frühen Stadien für die IIIB-, C- und IVM1a-Patienten.

Frau Dr. Grell: Mir ging es mehr um den Einfluss von G-CSF auf das Overall Survival.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Also bei der Hodi-Studie war es in der Tat ein sehr starker Effekt von dem GM-CSF, vor allen Dingen auch eine Reduktion der Nebenwirkung des Ipilimumab, sodass – – Es läuft gerade eine Nachfolgestudie, die das auch in der Kombination Nivolumab/Ipilimumab überprüft.

So eine richtige Erklärung dafür fehlt momentan noch. Ansonsten gibt es einfach keine Daten zu GM-CSF in der Monotherapie bei diesen letztendlich irresektablen Melanomen. Dazu gibt es keine Daten: Was macht es in der Monotherapie? Die Hodi-Studie, die Sie ansprechen, erstaunt uns auch. Sie muss weiter überprüft werden; da ist das letzte Wort, glaube ich, noch nicht gesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage? – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Darf ich noch eine Nachfrage zu den Nebenwirkungen stellen? Also, wir sind ja hier in einem schwierigen Vergleich. Trotzdem – ich habe das ja auch gelesen – finde ich es schwierig, dass Sie sagen, es ist so gut verträglich. Die schweren Nebenwirkungen sind im EPAR häufiger, die fatalen Nebenwirkungen sind im EPAR häufiger und auch der Abbruch ist häufiger, auch wenn die Gesamt-UE-Raten ja vergleichbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schill.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Insgesamt betrachtet ist die Verträglichkeit von T-Vec sehr gut. Wie Herr Rieth in seinem Eingangsstatement ja geäußert hatte: Die häufigsten Nebenwirkungen sind grippale Symptome, also beispielsweise Fieber, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, die in der Regel über zwei bis drei Tage anhalten und dann auch wieder abklingen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die dem Herpes-simplex-Virus zuvor noch nicht ausgesetzt waren, also den HSV-negativen Patienten, die noch keinen Antikörpertiter haben; in Deutschland sind knapp 90 Prozent HSV-1-positiv, hatten also schon einmal in ihrem Leben eine Herpes-simplex-Infektion. Von den höhergradigen Nebenwirkungen war die Cellulitis die häufigste Nebenwirkung, und zwar mit einer Häufigkeit von 2,1 Prozent. 98 Prozent aller berichteten unerwünschten Ereignisse hatten nur einen milden oder mäßigen Schweregrad, und, wie gesagt, bei Cellulitis war also, wenn man so will, ein gewünschter Zelluntergang an der lokalen Injektionsstelle mit 2,1 Prozent die häufigste Nebenwirkung von Grad 3 oder höher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Grell?

Frau Dr. Grell: Aber, Entschuldigung, wenn wir die Gesamtzahl der schwerwiegenden Nebenwirkungen angucken, liegen wir laut EPAR hier im Bereich von 13 zu 25 Prozent. Dass die weit gestreut sind, ist ja richtig. Deswegen muss man sie vielleicht dann doch noch einmal als Gesamtheit anschauen.

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

Herr Dr. Schill (AMGEN): Auch wenn man die Therapie direkt mit anderen verfügbaren Therapien vergleicht, wie beispielsweise Ipilimumab, dann schneidet doch, denke ich, das T-Vec sehr, sehr gut ab. Ich denke, dazu können die Experten auch noch aus ihrer klinischen Erfahrung berichten, auch was Abbruchraten, Therapieabbruchraten anbelangt. Die waren bei T-Vec in dem Kollektiv, über das wir heute sprechen, bei knapp 5 Prozent Therapieabbruchrate, also auch sehr, sehr niedrige Therapieabbruchraten. Todesfälle traten im Rahmen der Studie therapiebedingt keine auf, also medikamentenassoziierte Todesfälle.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe auch noch eine Nachfrage zu dem Thema, das Frau Grell gerade angesprochen hat, weil sich bei mir dazu eine Frage aufgetan hat. Ich hatte das bisher so verstanden, dass in der letztlich zugelassenen Population, also der Subgruppe der OPTiM-Studie, IIIB, IIIC und IVM1a, sich weder bei den schweren noch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen signifikante Unterschiede gezeigt haben. Können Sie vielleicht noch einmal erläutern, dass sich diese Unterschiede lediglich bei den unerwünschten Ereignissen in einem relativ geringem Umfang zeigten? Das ist gerade signifikant. Aber es geht eben, glaube ich, um über 90 Prozent, 93 Komma etwas, Basis: 98 Komma etwas. Wenn Sie das vielleicht noch mal klarstellen könnten für diese zugelassene Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schill.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Unerwünschte Ereignisse müssen ja keine Kausalität haben, sie müssen also nicht medikamentenassoziiert sein. Sie müssen lediglich im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation aufgetreten sein. Insofern kann so eine kleine numerische Differenz natürlich auch durch Zufallseffekte entstanden sein. Wir sprechen ja hier von Patientenpopulationen von 163 Patienten: 1 Prozent, 2 Prozent, sind da relativ wenige Patienten; wenn nur wenige Prozentpunkte Unterschied dazwischen liegen, so können diese unerwünschten Ereignisse, bei denen ja auch keine Kausalität unbedingt bestehen muss, durch reine Zufallseffekte, denke ich, auch entstanden sein.

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

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ja, ich würde diese Diskussion gerne noch aus der praktischen Sicht kommentieren. Also ich glaube nicht, dass das Zufallseffekte sind. Das, was wir an schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beobachten, hat, glaube ich, schon in den Fällen, die charakteristischerweise vorkommen, einen Bezug zur Medikation. Man muss allerdings festhalten: Das sind in der Tat überwiegend entweder lokale Komplikationen bei der Injektion, das heißt, dort wird eben eine Weichteil- oder Hautentzündung zum Teil mit dem Grad 3 bewertet und dann ist es unter Umständen eine schwerwiegende Nebenwirkung, und zum anderen sind es relativ viele konstitutive Symptome, die man jetzt auch nicht geringreden will, wenn sie Grad 3 erreichen, die aber die für den Patienten günstige Eigenschaft haben, dass sie im Grunde, falls es denn dazu kommt, dass beispielsweise die Behandlung beendet wird, auch wieder weg sind, also Übelkeit oder Schmerz oder Fatigue oder dergleichen, sodass man, wenn man jetzt vergleicht zwischen den schwerwiegenden Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibition beispielsweise oder auch der BRAF-Inhibition, dass man schon sagen muss, die sind von einer etwas anderen Kategorie. Ich würde also nicht nur quantitativ in der Höhe der schwerwiegenden Ereignisse, sondern auch qualitativ sagen, dass ich bei einer Behandlung mit T-Vec – die Wirksamkeit lassen wir in diesem Punkt jetzt einmal beiseite – einem Patienten relativ getrost sage, dass das eine gut verträgliche Therapie ist.

Herr Müller: Ich wollte einhaken, weil Sie jetzt die Wirksamkeit beiseitelassen wollten. Ich würde die Firma fragen: Es ist im EPAR ausgeführt, dass in der Studienpopulation OPTiM kein Overall-Survival-Vorteil gezeigt werden konnte. Dazu würde ich gerne noch einen Kommentar von Ihnen hören.

Dann muss man ja auch sagen: Sie haben gesagt, die Studie wurde 2007 geplant. Es ist ja jetzt auch klar – wir haben hier viele Melanomarzneimittel bewertet –, dass sich das Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten heute deutlich verändert hat. Gibt es denn vergleichende Studiendaten, die das berücksichtigen, die wir erwarten können? Sie plädieren ja dafür, dass das einen Stellenwert in der Versorgung hat. Aber man würde dem Patienten ja Arzneimittel nicht vorenthalten können, die eben einen belegten Overall-Survival-Vorteil zeigen für diese Indikation. Gibt es da irgendetwas?

Dann würde ich an die Fachgesellschaft tatsächlich fragen: Wo sehen Sie denn einen Stellenwert in Berücksichtigung der neuen Optionen?

Herr Dr. Schill (AMGEN): Ich möchte zu Ihrem ersten Punkt, dem Gesamtüberleben, sagen: In der Gesamtpopulation der OPTiM-Studie wurde ja das Gesamtüberleben, die Signifikanz, extrem knapp verfehlt um einen Patienten. Es war hier ein Unterschied von 23,3 gegenüber 18,9 Monaten mit einem p-Wert von 0,051; also extrem knapp verfehlt. Dann wurde eben von der EMA, von der Europäischen Zulassungsbehörde, diese explorative Subgruppenanalyse durchgeführt speziell für die Stadien IIIB, IIIC, IVA, wo sich eben dieser enorme Unterschied gezeigt hat von 20 Monaten Verlängerung des Überlebens unter T-Vec, also fast eine Verdoppelung des Überlebens. In der finalen Analyse waren es dann sogar 46,8 Monate gegenüber 21,5 Monaten Überlebensverlängerung. Das hat dann die EMA dazu gebracht, hier doch dieses absolut positive Nutzenrisiko für die Substanz zu sehen und sie für diese Subgruppe dann auch zuzulassen.

Zu Ihrem zweiten Punkt, ob weitere Studien geplant sind: Insbesondere ist derzeit eine Phase-III-Studie geplant. Die Zukunft in der gesamten Melanomtherapie liegt in Kombinationstherapien. Es war ja auch gerade die vorherige Anhörung hier dazu. Und auch hier als Phase-III-Studie wird eine Kombinationsstudie geplant, T-Vec in Kombination mit Pembrolizumab versus Pembrolizumab alleine. Erste Daten wurden auf dem ASCO-Kongress dieses Jahres gezeigt: nur Phase-IB-Daten von etwa 20 Patienten, also sehr präliminäre Daten, aber mit doch recht vielversprechenden Ansprechraten. Also diese Kombinationsimmuntherapien, das sind ja zwei ganz verschiedene Ansätze von den beiden. Es sind beides Immuntherapien, aber mit komplett unterschiedlichen Ansätzen, die sich – so ist die Hoffnung – additiv ergänzen. Und auch eine weitere Studie läuft in Kombination mit Ipilimumab. Auch hier höchst vielversprechende Daten – gerade vor zwei Wochen, auf dem ESMO-Kongress gezeigt – mit einer nahezu Verdoppelung der Ansprechraten in der Kombination T-Vec plus Ipilimumab versus Ipilimumab alleine.

Bis bei diesen Studien allerdings endgültige Daten zum Überleben da sein werden, werden wir uns doch mehrere Jahre gedulden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Praktikerstellenwert in der Versorgung. – Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Hinsichtlich der Frage, bei welchen Patienten wir das einsetzen, ist es so, dass wir einmal die Patienten haben, die einer Systemtherapie bedürfen, weil sie ein rasch fortschreitendes Tumorwachstum auch viszeral haben; da sicherlich nicht. Aber wir haben auch eine Untergruppe von Patienten, die primär kutane Metastasen hat, zum Beispiel, wenn das Melanom am Fuß war, dann ist das Bein betroffen mit vielen kleinen In-transit-Metastasen zwischen Fuß und Leiste. Solche Patienten – das sind meistens auch ältere Patienten; statistisch gesehen sind diese In-transit-Metastasen bei älteren Patienten häufiger –, die noch nicht weit genug für eine Systemtherapie sind, aber wo man schon mit einer Lokaltherapie auch nicht mehr klarkommt, zum Beispiel mit einer Operation oder Bestrahlung, kommen primär für T-Vec infrage. Die Patientenauswahl ist hier sicherlich das Entscheidende. Diese Patientengruppe ist nicht sehr groß; aber diese Patientengruppe ist relevant und die gibt es auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell und dann Frau Müller.

Frau Dr. Grell: Zwei kurze Fragen. Ich weiß nicht, Herr Schill, habe ich das eben richtig verstanden: Haben Sie Stadium IV gesagt oder haben Sie Stadium M1a gesagt?

Herr Dr. Schill (AMGEN): Bei welcher – –

Frau Dr. Grell: Bei der Subgruppenanalyse. Ich habe Stadium IV gehört.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Die Subgruppenanalyse war für die Stadien IIIB, IIIC und IVM1a.

Frau Dr. Grell: Und M1a?

Herr Dr. Schill (AMGEN): M1a, ja.

Frau Dr. Grell: Okay. Und dann geht meine Rückfrage noch einmal: Wie groß schätzen Sie denn ungefähr dieses Patientenkollektiv, für das die Therapie aus Ihrer Sicht infrage käme?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Derzeit ist ja die Fallzahlschätzung so, dass die Mehrzahl der Patienten, der inoperabel erkrankten Melanompatienten, sicherlich im Stadium M1b, M1c ist; und wir haben es hier mit einer Untergruppe von etwa vielleicht 20 Prozent der Patienten zu tun. Das sind im Jahr vielleicht 300, 400 Patienten in Deutschland.

Frau Dr. Grell: Für die Stadien III auch inklusive?

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Insgesamt, also diejenigen, bei denen ich schätzen würde, dass sie für T-Vec infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte mich noch einmal an die Fachgesellschaft wenden, um das einfach noch einmal klarzuziehen: Sie haben es eigentlich schon gesagt, aber Sie sehen also sozusagen ein mögliches Einsatzgebiet für Talimogen eigentlich vor den systemischen Therapien, wenn die Patienten dafür infrage kommen. Dann wäre hintendran – jetzt unabhängig von den Studien und was da geplant ist –, eine entsprechende systemische Therapie möglich. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Einer der Gründe, weshalb hier diese Subgruppe in der Zulassung auch ausgewählt wurde, war ja, dass dieser Immuneffekt, der durch die alleinige Therapie mit T-Vec ausgelöst wird, offensichtlich bei den Patienten, deren Erkrankung viszeral an inneren Organen weiter fortgeschritten ist, nicht ausreichend ist, um bei diesen Patienten einen echten Benefit zu sehen. Im Umkehrschluss ist es dann natürlich so, dass sich in einer Situation, wo ich dieses an sich therapeutisch günstige Kollektiv habe – wo wir auch darüber sprachen, dass die in der Prognose per se schon besser sind –, zusätzlich eine gewisse Plausibilität habe, weil wir von anderen Therapien, die wir früher bei diesen Patienten eingesetzt haben, wissen, dass dies immunologisch präferenziell ansprechende Organe sind.

Was mich bei den Studienergebnissen, also bei der OPTiM-Studie, mit am meisten beeindruckt, ist tatsächlich die ausgezeichnete Hazard Ratio für das Überleben, wenn wir in der Erstliniensituation mit dem GM-CSF vergleichen. Das heißt, es bewirkt tatsächlich immunologisch etwas. Wenn ich jetzt einen Patienten vor mir habe, bei dem ich unter Umständen auch Kontraindikationen in Form von Autoimmunerkrankungen oder Ähnliches vorliegen habe und mit dem ich über die potenziellen Nebenwirkungen einer systemischen Checkpoint-Inhibitor-Therapie rede, dann habe ich tatsächlich ein Kollektiv, wo ich sagen müsste, es ist nicht der eigentliche Wirksamkeitszusatznutzen, den ich in erster Linie gegenüber einer Checkpoint-Blockade sehe, sondern ich kann diesem Patienten – das möchte ich noch mal unterstreichen – eine nebenwirkungsarme Therapie anbieten, die in diesem Stadium für mich eine beträchtliche Aussicht auf Erfolg hat. Das ist der entscheidende Punkt; das engt dieses Kollektiv auch entsprechend ein, so wie Herr Gutzmer es gerade dargestellt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet, Frau Müller? – Ja, danke schön. Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Die Fachinformation erwähnt ja ein Plasmozytom, was neu aufgestanden ist aus ihren weltweiten Daten nach der Zulassung. Wie viele bösartige Neubildungen außerhalb des Melanoms haben Sie da?

Herr Dr. Schill (AMGEN): Dieses Plasmozytom wurde ja bei einem Patienten mit einem vorbestehenden multiplen Myelom gefunden, also das war eine Melanomläsion, die am Kopf injiziert wurde. Derjenige, der das multiple Myelom behandelt – es gibt da einen sogenannten Schrotschussschädel; so nennt sich das; da sieht man praktisch auf dem Röntgenbild diffuse Infiltrierung von Plasmozyten, Plasmozytomstellen eben im Schädelknochen, und bei diesem Patienten fand sich eben ein Plasmozytom, also eine Schädelläsion, der gleichzeitig Melanom und Myelom hatte.

Frau Dr. Grell: Würden Sie auf meine Frage antworten?

Herr Dr. Schill (AMGEN): Gerne. Zu der Langzeitverträglichkeit wird ein Register durchgeführt, um solche Fragestellungen zu klären. Bislang sind mir keine Sekundärtumoren, die jetzt von T-Vec ausgelöst wurden, bekannt. Das ist eigentlich auch nicht zu erwarten vom Wirkmechanismus her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen? – Ja, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Wie viele Patienten haben Sie denn behandelt bisher in der Zeit? Wie viele Patienten haben Sie behandelt, wenn Sie das sagen möchten. Es sind ja umfangreiche Sicherheitsmaßnahmen notwendig.

Herr Dr. Schill (AMGEN): Es wurden bisher knapp 30 Patienten behandelt.

Vielleicht noch zu dem vorherigen Punkt. Der Fachinformation ist zu entnehmen bezüglich Kanzerogenität: Vorhandene Daten von Talimogen laherparepvec und HSV-I-Wildtyp weisen jedoch nicht auf ein kanzerogenes Risiko für Menschen hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen. Dann würde ich Ihnen noch die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, was wir jetzt in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert haben. Wer macht das? – Herr Rieth, bitte schön.

Herr Dr. Rieth (AMGEN): Das mache ich gerne. – Sehr geehrter Vorsitzender Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die zahlreichen Fragen und die gute Diskussion, die wir in den letzten Minuten hatten. Ich denke, wie Herr Professor Hecken einleitend erwähnt hat, dass es sich sicherlich bei Talimogen laherparepvec um eine gute und zielführende Versorgungsoption handelt. Es ist die erste in der Europäischen Union zugelassene onkolytische, immun-onkolytische Virustherapie. Das ist sicherlich auch ein Meilenstein für die Onkologie. Es ist, wie wir jetzt auch gehört haben, als einziges Medikament spezifisch für Patienten zugelassen mit einem nur regional metastasierten Stadium der Erkrankung, das heißt, die Erkrankung betrifft neben der Haut natürlich alleinig weitere Hauterscheinungen oder auch Lymphknotenmetastasierung. Wir sprechen also nicht vom Befall innerer Organe oder viszeralen Stadien.

Damit ist das Ziel, die Zielpopulation eng umrissen. Es handelt sich pro Jahr um nur wenige Patienten. Wir haben eine Zahl von Herrn Gutzmer gehört: 300 bis 400 Patienten in Deutschland pro Jahr. Für diese Patienten in den frühen Stadien, die sicherlich noch nicht die systemische Therapie brauchen oder auch bekommen können, besteht jedoch eine Versorgungslücke. Diese Lücke kann diese Lokalthherapie mit Talimogen laherparepvec schließen, zudem diese Therapie auch eine systemische Wirksamkeit hat.

Wir sehen aus der OPTiM-Studie erstaunliche dauerhafte Remissionen, eine Verdoppelung des Überlebens zum Vergleichsarm und eine sehr gute Verträglichkeit, die wir jetzt ja sehr intensiv besprochen haben. Daher sind wir überzeugt, dass die Daten, wie in unserer Stellungnahme noch einmal dargelegt, auch die Informationen und die heutigen Argumente, die jetzt vonseiten der Experten der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie kamen, doch einige offene Fragen beantwortet haben, die Zweifel ausgeräumt haben und den Zusatznutzen dieses Medikaments, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist, klar unterstrichen haben.

Herzlichen Dank an alle Beteiligten für ihre Zeit, für ihre Diskussionsbeiträge bei dieser Anhörung. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren und die Fragen beantwortet haben. Wir werden das jetzt zu werten haben und in unsere Bewertungen einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bitte die Mitglieder des Unterausschusses, noch zwei Minuten im Raum zu bleiben, damit wir das noch zwei, drei Minuten besprechen können, und dann geht es weiter. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.46 Uhr