

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 25. Juni 2018
von 10.58 Uhr bis 11.16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Schill

Herr Dr. Voss

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

Frau Dr. Glockner

Frau Kucka

Frau Dr. Kupas

Herr Nouvertné

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie(ADO)**:

Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Melchior

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum frühen Nutzenbewertungsverfahren, für die hier Anwesenden, bezogen auf den jetzt zur Diskussion stehenden Wirkstoff, der x-te # Durchgang. Ipilimumab, jetzt in der Anwendungsgebietsausweitung zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Mai 2018, die Sie kennen und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Stellung genommen hat, zum anderen die DGHO, die ADO, AMGEN GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss wie üblich, auch wenn es langsam wehtut, die Anwesenheit fürs Protokoll kontrollieren und festhalten. Herr Professor Dr. Weichenthal und Herr Professor Wörmann sind immer noch da; ich begrüße Sie gleichwohl und nicht minder herzlich erneut. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Dr. Glockner, Frau Kucka, Frau Dr. Kupas und Herr Nouvertné – sie alle sind da –, dann für AMGEN Herr Dr. Voss – ja – und für die Verfahrensakte, ebenfalls erneut und nicht minder herzlich begrüßt, Frau Melchior und Herr Dr. Rasch. – Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Es folgt der erneute Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie deshalb jeweils das Mikrofon und nennen Sie Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen. Dem pharmazeutischen Unternehmer wird die Möglichkeit gegeben, einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.

Wir sollten auf alle Fälle – dies richtet sich an die Praxis – die Fragen besprechen, welche Wirkstoffe heute in der klinischen Praxis zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen verwendet werden und wie die Vertreter der Fachgesellschaften den Stellenwert von Ipilimumab in der vorliegenden Altersgruppe im Vergleich zum Stellenwert bei Erwachsenen einordnen. Letzteres ist ja eine ganz wichtige Frage, und über die Erwachsenenpopulation haben wir ja nun hinlänglich oft gesprochen. Das sind aber nur zwei Dinge, über die auf jeden Fall gesprochen werden sollte. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen? – Bitte schön, Herr Nouvertné.

Herr Nouvertné (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, dass wir heute die Gelegenheit zu einem direkten Austausch mit Ihnen haben. Zunächst möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen vorstellen, die mit mir zusammen Ihre Fragen beantworten werden. Das ist einmal Frau Dr. Glockner, die bei uns in der Medizin für das Melanom zuständig ist. Frau Kucka ist die verantwortliche Biostatistikerin für dieses Dossier, und Frau Dr. Kupas leitet die Biostatistik bei Market Access Bristol-Myers Squibb. Mein Name ist Detlef Nouvertné; ich bin im Bereich Market Access für den Indikationsbereich Melanom verantwortlich.

Heute geht es um ein besonderes Bewertungsverfahren, nämlich um die erste Nutzenbewertung einer Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms für die Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahre. Ipilimumab ist auch die erste Zulassung beim fortgeschrittenen Melanom in dieser Altersklasse seit Mitte der 70er-Jahre des letzten Jahrhunderts. Das fortgeschrittene, nicht mehr operable Melanom ist keine typische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters, im Gegenteil: Es ist eine Rarität. Wir sprechen von einer kleinen, einstelligen Zahl von Krankheitsfällen pro Jahr. Die Folgen sind für die Betroffenen jedoch nicht wesentlich weniger dramatisch als bei Erwachsenen. Schließlich gilt

das Melanom als einer der Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Ohne systemische Therapie versterben die meisten Betroffenen innerhalb weniger Monate.

Vor dem Hintergrund des seltenen Auftretens der Erkrankung müssen wir mit dem Umstand leben, dass eine für die Nutzenbewertung ausreichende Evidenz in dieser Population nicht erzielbar ist. Neben der hier relevanten Zulassungsstudie wurde auch eine weitere Studie im Anwendungsgebiet, in diesem Fall mit einem BRAF-Inhibitor, aufgrund der schwierigen Rekrutierungssituation abgebrochen.

Auch in Bezug auf die Therapiestandards ist die Situation schwierig. In den nationalen Leitlinien werden für diese Altersklasse keine Empfehlungen abgegeben. Die bei Erwachsenen in der Leitlinie primär empfohlenen Arzneimittel sind bis auf Ipilimumab ohne Zulassung in dieser Population. Publizierte Fallberichte beschränken sich auf Einzelfälle. Auch der G-BA kommt in der Beratung zu dieser Indikation zu dem Schluss, dass keine Standardtherapie ableitbar ist. Dennoch besteht der bereits angesprochene hohe medizinische Bedarf in dieser Indikation.

Die EMA hat im Fall von Ipilimumab die Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche übertragen. Die drei zentralen Kriterien, nämlich die Vergleichbarkeit der Erkrankung sowie die Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit, sind für die EMA erfüllt. Die Behörde hat eine positive Risiko-Nutzen-Bewertung für Ipilimumab festgestellt und die Zulassung ausgesprochen. Diesen Nutzentransfer der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche haben wir auch in unserem Dossier vorgenommen.

Der Wert für Ipilimumab in dieser Indikation besteht aus unserer Sicht darin, dass es jetzt für diese extrem kleine Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahre ein zugelassenes, qualitätsgesichertes und in dieser Indikation der Pharmakovigilanz unterliegendes Arzneimittel gibt. Auf dieser Basis haben wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr verehrte Damen und Herren, ich möchte die Vorrede damit schließen. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön – Dann würde ich gern die erste Frage noch einmal an die beiden Praktiker stellen; ich hatte sie eben schon adressiert. Für mich stellt sich, weil wir ja mittlerweile auch eine ganze Reihe anderer Wirkstoffe haben, für die es eben diese Kinderzulassung noch nicht gibt, folgende Frage: Wie sieht das in der klinischen Praxis aus, wie sehen Sie da jetzt aktuell den Stellenwert von Ipilimumab, vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass ungeachtet dessen, was Herr Nouvertné eben gesagt hat, im EPAR zumindest eine möglicherweise schlechtere Verträglichkeit von Ipilimumab bei Jugendlichen thematisiert wird? – Wer möchte beginnen, Herr Wörmann oder Herr Weichenthal? – Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): In der Tat ist es einerseits so, dass die Erfahrungen an Jugendlichen unter 18 Jahren mit metastasierendem Melanom begrenzt sind; jeder von uns sieht alle paar Jahre einmal jemanden. Aber auf der anderen Seite ist es natürlich ein Kontinuum: Die Situation zur Therapieentscheidung bei einem 22-Jährigen ist dann schon ähnlich brisant, das heißt, der Therapiewunsch ist hoch, und wir würden in der heutigen Situation sicherlich die effektiven Therapiemöglichkeiten, die wir in der Leitlinie und auch in der täglichen Praxis für Erwachsene haben, auch bei jemandem zur Anwendung bringen, der 17 Jahre alt ist, also die Behandlung mit PD1-Antikörpern oder die Behandlung, kombiniert von PD1-Antikörpern und Ipilimumab, oder bei BRAF-positiven Patienten die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren. Das heißt, de facto ist eine Indikation für eine Ipilimumab-Monotherapie, so wie wir dies auch in unserer Stellungnahme ausgeführt haben, eine wirkliche Nische. Selbst in Bezug auf Patienten, die mit 15 Jahren erkranken, werden wir auch aufgrund der Zeit, die vergeht, unter Umständen erst dann, wenn sie 19 sind, womöglich vor der Fragestellung stehen: Kommt hier noch einmal Ipilimumab-Monotherapie infrage? Insofern muss man ein-

fach sagen: Die Praxis, auch wenn es hier eine Label-Erweiterung gibt, wird definitiv anders aussehen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sage das Folgende für die GPOH; wir haben die Stellungnahme mit ihnen zusammen geschrieben: Wir haben ein Register für seltene Erkrankungen im Kindesalter, STEP abgekürzt, und Professor Schneider aus Dortmund ist verantwortlich, der sich um das Register sorgfältig kümmert, aber an der heutigen Anhörung hier nicht teilnehmen kann.

Die Hälfte der Patienten in dem Register mit metastasiertem Melanom ist zwischen 17 und 18 Jahre alt. Das ist genau das, was Sie sagen: Es ist im Grunde ein Kontinuum. Es gibt ein paar junge Leute, die metastasiertes Melanom bekommen; je älter sie werden, umso mehr sind es. Mit fünf Jahren gibt es das überhaupt nicht, und deswegen passt es, dass die Hälfte zwischen 17 und 18 sind, also im Grunde schon an der Schwelle zum Erwachsenenalter. Die Pädiater haben auf ein Angebot einer Studie zu Ipilimumab offensichtlich reagiert, aber in Deutschland keinen Patienten eingeschlossen. Das zeigt schon ein bisschen, wie der Bedarf eingeschätzt wird. In dem Register, so wurde mir jetzt mitgeteilt, gibt es einzelne Patienten, die Ipilimumab wohl bekommen haben – das heißt, grundsätzlich sieht man den Bedarf –; aber sie passen wohl nicht in die Studie hinein.

Ich glaube, der größte Vorteil der jetzigen Diskussion ist: Es gibt durchaus gerade in diesem Bereich sehr, sehr ängstliche Eltern, die strikt darauf achten, ob alles im Label stattfindet, wie die Kinder behandelt werden. Ich glaube, dass es grundsätzlich sinnvoll ist, ein solches Präparat im Label zu haben, um allen kritischen Fragen gerecht werden zu können. Alles andere ist so, wie es Herr Professor Weichenthal gesagt hat: Auch wir würden diese Patienten wie Erwachsene behandeln, und dann steht Nivolumab vor Ipilimumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Muss ich das jetzt provokant so verkürzen, dass ich sage, der einzige Vorteil ist, dass wir einen In-Label Use haben, auch wenn er möglicherweise schlechter wirkt

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Nein!)

oder schlechter verträglich ist? – Ich will Sie einfach provozieren.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Versuchen Sie es!

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie haben mich provoziert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten – deswegen habe ich die Zahlen genannt –, von Jugendlichen, die Ipilimumab in Deutschland in dem Alter offensichtlich bekommen haben; also gibt es einen kleinen Bedarf dafür.

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

Frau Dr. Müller: Ich will jetzt einmal etwas genauer nachfragen. Bei dem Punkt, der eben diskutiert wurde, wurde ja von den Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass sich ein Großteil der Patienten ab 12 Jahre bis 18 Jahre an der Grenze zum Erwachsenenalter befindet. Es ist ja auch bekannt, dass das maligne Melanom leider bei jungen Erwachsenen nun nicht so selten ist; es gibt ja relativ viele junge Erwachsene, die daran erkrankt sind. Für mich als klinische Pharmakologin würde ich sagen: Junge Erwachsene und 17- bis 18-Jährige sind eigentlich das Gleiche; der Unterschied ist aus

pharmakologischer Sicht lediglich ihr Wahlrecht. Meine Frage ist: Wie ist Ihre fachliche Einschätzung, ob es bezüglich der Melanome da irgendwelche Unterschiede gibt? Sie sind darauf schon ein bisschen eingegangen; aber vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen in dieser Altersgruppe keinen Unterschied. Ihre Frage ist nach der Vandetanib-Erfahrung extrem berechtigt, bei dem wir gesehen haben, dass eine eigene Gruppe von hereditär Belasteten eine große Gruppe der medullären Schilddrüsenkarzinomen ausmachte. Insofern ist es hier eine andere Situation: Es ist dieselbe Risikogruppe, helle Haut – das müssen Sie besser beschreiben –, Sonnenexposition, und ob das dann mit 17,8 Jahren oder mit 18,2 Jahren auftritt, ist biologisch nicht unterschiedlich.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht nur noch ergänzend: Der wesentlichste Unterschied in den Altersgruppen, was das Melanom angeht, ist die Verteilung bestimmter klinischer Subtypen. Beispielsweise sind die in den lichtexponierten Arealen auftretenden, sogenannten Lentigo-maligna-Melanome, natürlich bei den Älteren häufig. Die einzige Konsequenz dessen ist, dass unter Umständen die Prävalenz BRAF-mutierter Fälle zwischen den verschiedenen Altersstufen ein bisschen variiert. Aber innerhalb dieser Gruppen, das heißt, wenn wir über BRAF-Wildtyp-Indikationen sprechen, über Patienten mit BRAF-positivem Status sprechen, gibt es dann eigentlich zwischen den Altersstufen keine Unterschiede mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich noch eine Frage. Sie führten es zwar schon in Ihrer Stellungnahme aus, aber trotzdem noch einmal ganz kurz: Wir haben ja eben von den medizinischen Experten gehört, dass eigentlich die Standardmedikamente in dieser Indikation analog zu Erwachsenen sind: Checkpoint-Inhibitoren, gegebenenfalls BRAF-Inhibitoren oder MEK-Inhibitoren dazu als Kombination usw. Es wird also genau analog behandelt, und es wurde auch damit begründet, dass es da eben biologisch keine Unterschiede gibt. Sie haben ja keine vergleichende Erwachsenenstudie vorgelegt, obwohl wir diverse Vergleiche von neueren Wirkstoffen mit Ipilimumab haben. Das wissen wir aus der frühen Nutzenbewertung, weil Ipilimumab eben doch lange der alleinige Therapiestandard war. Das war das erste neue Arzneimittel, das nach Dacarbazin zur Verfügung stand. Sie argumentierten damit, dass diese vergleichenden Studien nicht die zVT-Therapie nach Maßgabe des Arztes abbildeten. Könnten Sie noch einmal erläutern, wie Sie das sehen, ob Sie da alleine nach dem Zulassungsstatus gehen, wohl wissend, was die Therapie nach Maßgabe des Arztes in der Interpretation des G-BA bedeutet, oder ob es dafür noch andere Gründe gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Nouvertné, bitte.

Herr Nouvertné (BMS): Der Zulassungsstatus ist der eine Punkt; der andere Punkt ist, dass der G-BA uns in der Beratung sehr genau dargestellt hat, was aus seiner Sicht eine geeignete Vergleichstherapie ist und wie diese Studie aussehen sollte: Der Arzt sollte nämlich zumindest aus einem Strauß von Optionen eine Auswahlmöglichkeit haben. Dieses Kriterium erfüllen die vorliegenden Studien aus unserer Sicht nicht, da jeweils eine bestimmte Therapie vorgeschrieben war und es keine Auswahlmöglichkeit gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Auf den letzten Punkt, den Sie erwähnt haben, Herr Nouvertné, möchte ich kurz eingehen, nämlich genau darauf, dass es da auch Gegenbeispiele gibt, wobei es also tatsächlich die Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie war, aber dennoch eine direkt vergleichende Studie zweier Wirkstoffe relevant sein kann, weil gerade für die Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren, natürlich die Vergleichstherapie genau diejenige Therapie sein kann, die für sie am ehesten infrage kommt. Das hätte man natürlich auch prüfen und den Einschluss in die oder den Ausschluss aus der Studie dann daraufhin begründen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eine Feststellung.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie auf die Feststellung reagieren? – Nein. Irgendwie ist das jetzt ein bisschen zäh. – Keine Fragen mehr? – Dann haben wir keine Fragen mehr. – Herr Nouvertné, wenn Sie möchten, haben Sie noch einmal ganz kurz das Wort.

Herr Nouvertné (BMS): Gerne. – Meine Damen und Herren, sehr geehrter Herr Professor Hecken! Wir haben gemerkt, es ist hier durchaus eine besondere Situation. Aus unserer Sicht ist jetzt mit Ipilimumab der Anfang gemacht, erstmalig die in der Erwachsenenmedizin bewährten Melanom-Therapeutika auch den hier in Rede stehenden Jugendlichen zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der zeitlichen Reihenfolge ist Ipilimumab das erste Medikament mit einer bestätigten Zulassung. Aus unserer Sicht hat die EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt, und somit besteht auch ein Zusatznutzen für diese sehr kleine, vulnerable Patientengruppe. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt in unsere Bewertung einzubeziehen haben. Dann können wir diese Anhörung an der Stelle beenden. – Danke, dass Sie da waren. Wir wünschen Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:16 Uhr