

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V19 Abs. 2
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Elotuzumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2020
von 14:00 Uhr bis 14:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Müller

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

Frau Dr. Hartmann

Frau Dr. Kupas

Frau Naumann

Herr Nouvertné

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Oehler

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Bräuer

Herr Scherrer

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Kubischik

Frau Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Takeda Pharma GmbH**:

Herr Dr. Basic

Herr Dr. Ratsch

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen, sofern Sie nicht heute Morgen schon hier waren, für Herrn Wörmann ein erneutes herzliches Willkommen zu unserer Fortführungssitzung Unterausschuss Arzneimittel, jetzt Stellungnahmeverfahren § 35a, neues Anwendungsgebiet für Elotuzumab, hier konkret multiples Myelom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, die DGHO, Amgen, Celgene, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma, Sanofi Aventis, Takeda und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen. Gleichzeitig wie üblich der Hinweis: Wortprotokoll, deshalb nachher Mikrofon benutzen und Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, wenn Sie das Wort ergreifen. Für den pU müssten da sein zum einen Frau Dr. Hartmann, Frau Dr. Kupas, Frau Naumann und Herr Nouvertné, ja, für die DGHO Herr Prof. Wörmann, für Amgen Herr Dr. Müller, für MSD Frau Oehler, für Roche Frau Bräuer und Herr Scherrer, ja, für Sanofi Frau Dr. Kurucz, ja; Herr Kubischik fehlt noch, Herr Dr. Basic und Herr Dr. Ratsch für Takeda und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa. Sie habe ich schon gesehen. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einleitend auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen und danach machen wir die übliche Frage-Antwort-Runde. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Nouvertné.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und Einführung. Zunächst stelle ich Ihnen gerne das Team vor. Wir werden gemeinsam auf Ihre Fragen und Aspekte eingehen. Frau Naumann wird den Bereich Medizin abdecken, Frau Dr. Kupas ist für den Bereich Methodik und Statistik verantwortlich, und Frau Hartmann hat maßgeblich das Dossier miterstellt und wird Fragen zum Dossier beantworten. Mein Name ist Detlef Nouvertné und ich bin bei Bristol-Myers Squibb im Bereich Market Access für die Hämatologie verantwortlich.

Worum geht es heute? In der Behandlung des multiplen Myeloms wurden in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht. Bei der Nutzenbewertung mit Elotuzumab in der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason geht es im Speziellen um mehrfach vorbehandelte Patienten und Patientinnen in späteren Therapielinien. Das heißt, es liegen hier oft schon Arzneimittelresistenzen vor, und eine Heilung ist in diesem Stadium nicht mehr zu erwarten. Im Fokus stehen daher insbesondere die Verlängerung der Überlebenszeit und die Langzeitverträglichkeit der Therapien.

Wie kann Elotuzumab zur Erreichung dieser Ziele beitragen? Elotuzumab zeigt in der Studie ELOQUENT-3 in der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason eine ausgeprägte Reduktion des Mortalitätsrisikos, nämlich 46 Prozent – und das ohne Nachteile bei der Verträglichkeit. Bei unerwünschten Ereignissen Grad III und IV ist sogar ein Vorteil gegenüber der alleinigen Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason festzustellen. Die Vorteile der Triple-Therapie zeigen sich konsistent in weiteren Endpunkten. So ist auch ein statistisch signifikanter Anstieg der Ansprechrate und nahezu eine Halbierung des Risikos für das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod zu beobachten. Die Daten der Fragebögen, die den Komplex um Symptome und Lebensqualität abbilden, zeigen trotz der zusätzlich notwendigen intravenösen Gabe von Elotuzumab keine signifikanten Unterschiede zum Verlauf im Vergleichsarm. Symptom und Lebensqualität seien hier bewusst genannt, denn unserer

Meinung nach lassen die Interferenzfragen des MDASI-Fragebogens auch Rückschlüsse auf den Einfluss der erfassten Symptome auf die Lebensqualität zu. In seiner Bewertung stellt das IQWiG ausschließlich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen fest. Damit stimmen wir überein.

Die vom IQWiG erbetene Analyse zu den Grad-V-Nebenwirkungen wurde mit der schriftlichen Stellungnahme übermittelt. Wie vom IQWiG angenommen, ändert sich dadurch auch aus unserer Sicht nichts an der positiven Einschätzung in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse.

Zusammenfassend bietet Elotuzumab in der hier relevanten Kombination aus unserer Perspektive für die sich in einer späten Therapielinie befindenden Patientinnen und Patienten eine relevante, bisher nicht erreichte Verbesserung. Wir sehen daher einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an.

Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir hier noch einmal unsere Punkte darstellen können. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Nouvertné, für diese Einführung. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir hätten eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben gerade angesprochen, dass der MDASI_MM vom IQWiG nicht als Lebensqualitätsinstrument bewertet wird, sondern ein Teil des Fragebogens Aktivitäten des täglichen Lebens ist. Dazu hätte ich gern Ihre genauere Einschätzung. Da scheint es einen Mangel zu geben. Bei Caboxantinib war es bei der Schilddrüse noch die Lebensqualität. Aber noch mal die Frage: Sie haben ja durchweg positive Effekte erzielt. Hier zeigen sich keine Unterschiede. Können Sie noch einmal sagen, wie Sie sich das erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Kupas, bitte.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers): Zu Ihrer ersten Frage: Wir sehen den Fragebogen schon als lebensqualitätsabbildend an, weil er zum Beispiel auch Fragen zur Stimmung der Patienten stellt oder auch Enjoyment of life oder Relations to other people, was über die Symptome hinausgeht. Das Problem bei den Fragebögen ist immer, dass sie nicht so sehr sensitiv sind und dass man deshalb diesen Einfluss der unerwünschten Ereignisse nicht direkt wieder sieht. Wir sehen aber definitiv einen stabilen Verlauf, keine Verschlechterung und einen sehr ähnlichen Verlauf wie im Pd-Arm bei dem verlängerten Überleben der Patienten.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Zurückkommend auf Ihre Anmerkung, Frau Kupas, von gerade eben: Natürlich können auch Fragebögen über die reine Abfrage von Symptomatik hinausgehen und trotzdem nicht die Gesundheit bzw. die Lebensqualität abbilden. Der Interference-Fragebogen hat sechs Items, was für einen Lebensqualitätsfragebogen oder Instrument schon relativ wenig ist. Die Frage, die wir uns gestellt haben und die Einschätzung, zu der wir gekommen sind, ist, dass er die Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht komplett abdeckt. Das sehen die Autoren der Validierungsstudie dieses Fragebogens ähnlich. Das Ziel war damals nicht, einen weiteren Lebensqualitätsfragebogen zu entwickeln, und zwar ging es darum, in Abgrenzung zum EORTC ein Instrument zu entwickeln, das die Symptomatik und die Beeinträchtigung durch die Symptomatik abbildet. – So viel dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Bitte schön, Herr Kuhn. – Ich stelle fürs Protokoll fest: Herr Kubischik ist um 14:05 Uhr gekommen, damit wir es drin haben. – Bitte schön.

Herr Kuhn: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar hat mich etwas gewundert, dass die Behandlungsdauern in der Studie ELOQUENT-3 sehr kurz sind. Die mediane Zeit der Vortherapien war in der Studie ELOQUENT deutlich niedriger als in der Studie zu Pomalidomid, wo der Vergleichsarm untersucht wurde. Das war die Studie MM03, und zwar waren es hier im Median 3 versus da im Median 5 Vortherapien. Gleichwohl war aber die mediane Behandlungsdauer in der Studie ELOQUENT-3 ungefähr halb so groß wie in der Studie MM03, nämlich 7,5 und 4,2 Monate in den beiden Armen, in der Studie MM03 waren es 18,2 und 8 Monate. Wie erklären Sie sich, dass die Behandlungsdauern in der vorliegenden Studie so kurz waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ratlosigkeit. – Frau Kupas.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers): Ich kann Ihre Frage so leider nicht direkt beantworten, weil ich die genauen Gründe nicht kenne, warum die Behandlungsdauern so waren. Ich kann nur sagen: Die maximalen Behandlungsdauern lagen in den Armen bei 24 Monaten. Wir haben hier eine relativ breite Spanne. Wenn man den Mean anschaut, liegt er über dem Median von ungefähr zehn Monaten für E-Pd und ungefähr sechs Monaten für Pd.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay. – Sonst hat niemand mehr eine Frage? – Dann haben wir heute viel Leerlauf. – Bitte schön, Frau Holtkamp.

Frau Holtkamp: Eine Frage an Herrn Prof. Wörmann: Wie schätzen Sie den klinischen Stellenwert dieser Kombination ein, gerade im Vergleich zu den anderen zugelassenen Optionen und unter dem Aspekt des Nebenwirkungsprofils?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Frage. – Für die, die heute Morgen schon dabei waren: Es ist im Moment ein höchst erfreuliches Verfahren für uns. Wir haben hier ein Präparat, das offensichtlich gut verträglich ist, was eine Nebenwirkungsrate hat, was die schweren Nebenwirkungen angeht, das exakt in dem Bereich der Vergleichstherapie ist, was höchst erfreulich ist und sogar eine niedrigere Abbruchrate hat als die Kontrollgruppe. Das ist in der Situation für die sehr fortgeschrittenen Patienten höchst erfreulich, weil man damit Lebensqualität nicht negativ beeinträchtigt. Grundsätzlich ist das genau das, was wir an Präparaten brauchen. Wir haben inzwischen zunehmend Patienten, die in den Erst- und Zweitlinientherapien Proteasom-Inhibitoren bekommen und zunehmend Präparate, die Ide, also Immunmodulatoren, bekommen haben. Deshalb brauchen wir wirksame Präparate für ab der Drittlinientherapie. Für uns ist erfreulich, dass auch Patienten ab der Viertlinientherapie darin waren, die etwa dieselben Ergebnisse hatten. Das heißt, wir brauchen es. Es ist höchst erfreulich, ein Präparat zu haben, das eine hohe Wirksamkeit hat, fast Verdoppelung der Überlebenszeit, Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens, jeweils mit guten Hazard Ratios. Ich hätte nicht damit gerechnet, dass es nach den vorherigen Daten mit Lenalidomid so positiv aussieht, muss ich sagen. Aber offensichtlich sind hier genau die richtigen Partner zusammengesetzt worden.

Wenn Sie mich fragen, ob es etwas Negatives gibt: Das Einzige, was ich negativ sehe, ist, dass es eine relativ kleine Studie ist. Es sind keine 600 Patienten, sondern 117. Trotzdem sind es fast drama-

tisch gute Effekte, die genau in die Zeit hineinpassen. Für uns ist es ein erfreulich angenehmes Präparat. Man muss auch die Rückmeldung der Kliniker sehen, Frau Weisel, die hier eigentlich sitzen sollte, hat mir im Laufe des Tages eine Liste von acht SMSen geschickt, weil sie nicht kommen kann, dass ich das Präparat so loben soll, das auch in der Versorgung selbst so gut verträglich ist. Das ist für diese Präparate ein wichtiger Punkt, auch wenn wir die anderen Konkurrenzpräparate sehen, die in der Regel etwas stärker nebenwirkungsbelastet sind.

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

Herr Kuhn: Ich hätte noch zwei Fragen zum Themenkreis Gesamtüberleben, und zwar hat die Europäische Arzneimittelbehörde in ihrem Bewertungsbericht kritisiert, dass bei einigen Patienten Folge-therapien eingesetzt wurden, gegen die die Patienten im Vorfeld schon refraktär gewesen waren. Die EMA geht davon aus, dass dadurch kein therapeutischer Effekt, aber möglicherweise ein detrimen-ter Effekt auf das Gesamtüberleben stattgefunden haben könnte. Haben Sie Informationen, wie es dazu kam, dass Patienten Therapien bekommen haben, gegen die sie im Vorfeld schon refraktär waren? Das wäre die erste Frage.

Dann hätte ich noch die Frage, ob Sie schon Informationen haben, wann die Ereigniszeit-basierte OS-Analyse, also finale OS-Analyse mit 78 Ereignissen, voraussichtlich stattfinden wird? – Vielen Dank.

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

Frau Naumann (Bristol-Myers): Um auf Ihre Frage bezüglich des Gesamtüberlebens zurückzu-kommen, Herr Kuhn: Warum haben Patienten eine Therapie erhalten, wenn ich Sie richtig verstanden habe, auf die sie schon refraktär waren? Das ist korrekt. In der Studie war es so, dass die Patienten ein rezidiertes und refraktäres Myelom und Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor in der Vor-therapie hatten. Sie haben dann in der Studie eine Therapie erhalten mit Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason, und eine Vortherapie mit Pomalidomid und Dexamethason war ja explizit ausge-schlossen. Das heißt, Patienten haben in der Studie keine Therapie bekommen, auf die sie vorher re-fraktär waren. Das wäre meine Antwort, wenn ich die Frage richtig verstanden habe. Frau Kupas würde noch zur Ereigniszeit ergänzen.

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers): Wir erwarten die finale Analyse dieses Jahr, wahrscheinlich eher gegen Ende des Jahres.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kuhn, dann Frau Müller.

Herr Kuhn: Wir haben uns tatsächlich falsch verstanden. Ich bezog mich auf die Folgetherapien im Nachgang zur Studie, und da ist es scheinbar laut EPAR so gewesen, dass einige Patienten Thera-pien bekommen haben, auf die sie vorher refraktär gewesen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich vielleicht für den Unternehmer machen. – Ja, wir machen das. Wir haben Patienten, die fünf und sieben Jahre leben, und wenn die am Anfang gut auf ein bestimmtes Präparat angesprochen haben, dann kommt der Patient oft selbst und sagt, wollen wir das nicht noch mal versuchen? Damals ist das gut gelaufen. Er ist zwar nach zwei, drei Jahren refrak-tär gewesen, hat inzwischen zwei andere Therapien, gut verträglich, subkutane Injektionen inzwi-schen, dann kommen die Patienten selbst auf die Idee, ob wir es nicht noch mal versuchen. Der Vor-

teil für uns ist: Wir können durch das Paraprotein ganz schnell sehen, ob sie ansprechen. Deshalb kann ich den EPAR-Kommentar nicht so richtig gut verstehen. Detrimentär würde heißen, wir würden das ein halbes Jahr abwarten, bis sie sterben. Das machen wir natürlich nicht. Wenn die nach kurzer Zeit nicht wiederum ansprechen, dann hören wir damit auf. Das sind einer oder zwei Monate Therapie. Das ist durchaus klinische Praxis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist okay. Also, nicht okay im Sinne von – die Antwort. – Frau Müller und dann Frau Wenzel.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Rückfrage an Prof. Wörmann. Sie haben eben auf die niedrigere Abbruchrate unter der Dreifachkombination hingewiesen, also nur nominell, nicht signifikant. Weil nach meiner Kenntnis da kein Unterschied ist, ist auffällig, dass es andersherum ist, als man das bei einer Add-on-Therapie erwarten würde, aber kein signifikanter Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Daten, die wir aus der Publikation und dem Dossier zusammen haben, waren, glaube ich, 24 gegen 18 Prozent, nicht signifikant, sehe ich genauso. Aber wir würden eher erwarten, dass es bei einem neuen Präparat höher ist. Regelhaft sehen wir eher ansteigende Raten. Das ist hier zumindest nicht schlechter, sondern tendenziell sogar besser. Deshalb habe ich das so formuliert. Es passt aber zu dem insgesamt erstaunlich guten Spektrum der Nebenwirkungsraten, was die schweren Nebenwirkungen angeht. Die Nebenwirkungen scheinen im Wesentlichen durch die Kombination bedingt zu sein. Das sind 58 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht noch einmal zu der Frage von Herrn Kuhn. Diese Patienten sind jetzt mindestens in der Drittlinie, und wenn sie dann in die Viert-, Fünft- oder Sechstlinie gehen, sind wahrscheinlich die Auswahlmöglichkeiten, die man noch hat, wenn man vorher schon mehrmals Zwei- bis Dreifachtherapien hatte, so limitiert, dass ich mir vorstellen könnte, dass man nicht so furchtbar viele Möglichkeiten hat, als eventuell auf irgendetwas zurückzugreifen, das sie schon einmal bekommen haben und unter dem sie relativ gut gelaufen sind, selbst wenn sie irgendwann einen Progress darunter entwickelt haben. Kann man das so sehen? Mir fällt jetzt spontan auch nicht mehr ein, was ganz exklusiv in der fünften oder vierten oder sechsten Therapielinie, in die sie kommen, wenn sie durch diese Studie durch sind, noch bekommen könnten, außer irgendwelchen ganz uralten Produkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darauf sei fast genauso geantwortet, wie Sie es schon suggerieren. Es sind die Zytostatika, die wir einsetzen, und wir haben noch das Panobinostat. Panobinostat ist aufgrund des Nebenwirkungsspektrums, das eher in Richtung der zytotoxischen Pflanzen geht, eine, die wir heute relativ spät einsetzen. Das wäre unsere Option in der Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Fragen? – Keine. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Es ist nur noch ein Punkt offengeblieben, der in der IQWiG-Bewertung aufgekommen ist, und zwar bezüglich der Rücklaufquoten der Studie. Bei der Morbidität hat das IQWiG vermutet, weil

die Rücklaufquoten im Umfeld der Krankheitsprogression sehr stark nach unten gehen, dass entgegen des Protokolls bei vielen Patienten mit der Krankheitsprogression aufgehört wurde, zu beobachten. War das so? Haben Sie da weitere Informationen?

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

Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers): Es war nicht so, sondern es ist so gewesen, dass im Survival-Follow-up die Erhebung nur alle drei Monate stattfand. Wenn der Patient nach Behandlungsende in der Zwischenzeit verstorben ist oder sein informed consent zurückgezogen hat, dann haben wir da keine Rücklaufquoten mehr. Zu den späteren Zyklen waren nur noch relativ wenige unter Behandlung, die dann im Survival-Follow-up beobachtet worden sind. Das ist gemacht worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen mehr. – Wer möchte kurz zusammenfassen? Herr Nouvertné.

Herr Nouvertné (Bristol-Myers): Vielen Dank für die Diskussion. Wir haben gesehen, dass Elotuzumab in dieser Kombination für die Behandlung der bereits mehrfach vortherapierten Patienten eine wichtige Rolle spielt, Verträglichkeitsvorteil ist gegeben, 46 Prozent Risiko beim OS und kein Nachteil in der Lebensqualität. Ich denke, das fasst es noch mal ganz gut zusammen. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns die wenigen Fragen beantwortet haben. Dann können wir diese Anhörung schließen. Wir werden selbstverständlich in die Beschlussfassung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Danke, dass sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14:22 Uhr