

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Nivolumab (D-957)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. November 2023
von 13:49 Uhr bis 14:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Ehrhart

Herr Dr. Sickmann

Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Dr. Mark

Herr Funk

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (Beigene)**:

Frau Müller

Herr Balcke

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:49 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung; aber es hat vorher ein bisschen länger gedauert.

Wir sind jetzt beim Dossier 957: Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, Melanom, adjuvant, Jugendliche ab 12 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September 2023, zu der zum einen Bristol-Myers Squibb als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat; zum anderen haben BeiGene Germany GmbH und MSD Sharp & Dohme als weitere pharmazeutische Unternehmen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller dazu Stellung genommen.

Ich muss zunächst wieder wie üblich die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für BMS sind Frau Ehrhart, Herr Dr. Sickmann und Herr Nouvertné anwesend. Für MSD ist Herr Funk anwesend – bei Frau Dr. Mark setzen wir ein Fragezeichen –; von BeiGene ist Herr Balcke anwesend – bei Frau Müller setzen wir ebenfalls ein Fragezeichen –, und vom vfa ist Herr Dr. Rasch anwesend. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit zur Einführung. – Bitte schön, Herr Nouvertné, Sie haben das Wort.

Herr Nouvertné (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Wir nutzen gern die Gelegenheit, unsere Perspektive darzustellen. Zusammen mit mir sind Frau Marie-Paule Ehrhart, Bereich Biometrie, und Herr Dr. Thomas Sickmann, Bereich Medizin, heute hier. Mein Name ist Detlef Nouvertné. Ich bin der Projektleiter für diese Nutzenbewertung bei BMS.

Bei unserer heutigen Diskussion geht es um die Indikationserweiterung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Bei diesen Patientinnen und Patienten wurde das Tumorgewebe im Sinne eines kurativen Ansatzes vollständig entfernt. Der medizinische Bedarf ist dennoch hoch, denn es können Rezidive auftreten und den initialen kurativen Ansatz gefährden. Ziel der adjuvanten Therapie ist es, das Auftreten von Rezidiven zu verhindern.

In der hier relevanten Altersstufe handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. In den bisherigen Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Anzahl der Patienten und Patientinnen mit ein bis vier Personen in diesem Anwendungsgebiet kommt die Seltenheit der Erkrankung zum Ausdruck. Das seltene Auftreten stellt eine Herausforderung für die Durchführung klinischer Studien, die auch die Anforderungen der Nutzenbewertung erfüllen können, dar.

Die EMA hat auch unter Berücksichtigung der limitierten klinischen Daten in dieser Altersgruppe ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt. Mit der Zulassung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren steht Nivolumab nun auch außerhalb des Off-Label Use in dieser Population zur Verfügung.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns nun darauf, mit Ihnen diese oder weitere Aspekte zu diskutieren, und gehen gerne auf Ihre Fragen ein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Nouvertné. Wir haben die gleiche Fragestellung gleich auch noch einmal. Wir haben hier die Population der ab 12-Jährigen. Uns liegen keine direkt vergleichenden Daten für diese kleine Population vor. Deshalb von mir noch einmal die Frage – damit müssen wir uns auseinandersetzen – nach der Möglichkeit

einer Übertragung der Ergebnisse von der Erwachsenenpopulation auf die Jugendlichen ab 12 Jahren, das heißt nach dem Evidenztransfer: Inwieweit haben Sie sich damit auseinandergesetzt? Inwieweit haben Sie versucht, hier vergleichbare Dinge möglicherweise miteinander zu vergleichen und dann eben die Evidenz zu transferieren? Damit steht und fällt ja insgesamt die Bewertung hier. – Herr Sickmann, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ja, Herr Hecken, das ist in der Tat die zentrale Frage. Der entscheidende Punkt ist hier tatsächlich die außerordentliche Seltenheit dieser Erkrankung in der jugendlichen Population im Altersbereich zwischen 12 und weniger als 18 Jahren; wir haben gerade gehört, ein bis vier Patienten im Jahr. Das heißt, wir sind hier in einem Bereich, wie er auch durchaus für Orphan Drugs vorliegt. Es war daher trotz unserer systematischen Recherche nicht möglich, eine Literatur zu identifizieren, spezifische Studien, RCTs im Anwendungsgebiet in dieser Alterskohorte versus zVT, aber auch ganz generell. Das ist plausibel, wenn wir uns an die Situation damals bei Ipilimumab erinnern. Auch dort hat man ja den Versuch unternommen, eine Studie aufzusetzen, die vier Jahre weltweit multizentrisch rekrutiert hat. Zum Schluss hatte man vier Patienten, die tatsächlich der Anwendungsdosierung entsprachen, und acht Patienten, die man noch zusätzlich für Safety-Aspekte berücksichtigen konnte.

Tatsächlich ist es einfach so, dass es jetzt für dieses Verfahren, aber auch ganz generell de facto unmöglich sein wird, mit den Standards, die wir aus dem Erwachsenenbereich gewohnt sind, hier für diese jugendliche Population diejenigen RCTs zu generieren, die wir für unsere Beurteilung gewohnt sind.

Aus diesem Grund haben wir weiter gesucht, und wir konnten lediglich zwei Einzelfälle aus der CheckMate 915 identifizieren, aus dem Vergleichsarm mit Nivolumab. Das sind aber, wie gesagt, stark limitierte Einzelfälle. Wir haben hier keine Evidenzbasis, wie sie auch nach den Grundsätzen dieses Verfahrens für einen formalen Evidenztransfer erwartet werden, den wir aus diesen Gründen daher auch für nicht durchführbar erachtet haben.

Gleichwohl, so möchte ich abschließend sagen, sind wir aber der Meinung, dass durchaus eine gewisse medizinische Evidenz vorliegt, die einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab in der adjuvanten Therapie von Jugendlichen zwischen 12 und unter 18 Jahren begründet. Dabei stützen wir uns zum Ersten, wie gesagt, auf die Seltenheit des malignen Melanoms im relevanten Alterssegment und zum Zweiten auf das von der Europäischen Arzneimittelagentur trotz dieser Limitierungen bestätigte positive Nutzen-Risiko-Profil von Nivolumab.

Und Folgendes ist der dritte Punkt: Möglich ist dies, weil sich maligne Melanome von Jugendlichen und adulten Patienten hinsichtlich der Ätiologie und des Krankheitsverlaufs weitgehend gleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hat Fragen, Anmerkungen, Bemerkungen? – Niemand. Da gibt es auch nicht viel zu diskutieren. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nur noch eine ganz kleine Nachfrage zu dem, was der pU eben ausgeführt hat. Klinische Stellungnehmer sind leider heute nicht dabei, aber Sie haben immerhin einen wichtigen Punkt ausgeführt, dass sich maligne Melanome bei Jugendlichen und Erwachsenen weitgehend gleichen, also klinisch keine Unterschiede zu erwarten seien.

Jetzt wäre aber, da Sie ja keine Daten haben, noch ein weiterer Punkt die Safety. Dazu meine Frage: Wie sieht das aus? Üblicherweise sind 12-Jährige von pharmakokinetischen Parametern her weitgehend mit Erwachsenen zu vergleichen. Es gibt ein paar ganz wenige Ausnahmen, bestimmte Leberenzyme, die noch nicht voll entwickelt sind. Haben Sie sich damit beschäftigt, inwiefern das bei Nivolumab irgendwie relevant sein könnte oder inwiefern Sie da erwarten würden, dass auch von der Safety her aufgrund der pharmakokinetischen Parameter eine Vergleichbarkeit besteht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ja, das ist eine wichtige Frage. Es gibt erste Daten, die man beispielsweise aus der CheckMate 209-070 gewonnen hat. Das war eine einarmige Phase-I/II-Kohortenstudie, eine Multi-Basket-Studie. Dort war ein Patient unter Nivolumab im metastasierten Setting eingeschlossen. Es sind solche Studien, die man herangezogen hat, auch von der EMA-Seite, um die Safety abzuschätzen. Hier haben sich offenbar keine Signale ergeben.

Der zweite Punkt, den ich hier anführen könnte, ist unsere Fachinformation. In unserer Fachinformation verläuft die Dosierung entlang einer Gewichtsgrenze, nicht einer Altersgrenze. 50 Jahre [sic!] beträgt sie. Darüber kann eine Fixdosis verwendet werden, darunter tatsächlich eine körperrgewichtsbasierte Dosierung. Das ist aus der Historizität der Dosierungsentwicklung ableitbar.

Aber all dies zeigt, dass man auf der Grundlage dessen, was man weiß, nicht erwartet, dass es hier altersspezifische Besonderheiten gibt, wie Sie gesagt haben. Im Bereich der Adoleszenten und natürlich, je näher man sich den adulten Patienten annähert, werden die Unterschiede immer geringer, auch was das Immunsystem anbelangt, wo man dann eben bei diesen Patienten eine weitgehende Reifung erwarten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Sickmann. Sie hatten „50 Jahre“ gesagt, aber hatten 50 Kilo gemeint,

(Herr Dr. Sickmann [BSM]: Oh, Entschuldigung!)

also unter 50 Kilo. Sie hatten vorher gesagt, Alter spiele keine Rolle. Dann haben Sie gesagt, 50 Jahre, darunter gewichtsadaptiert und darüber dann Fixed Dose. Das merke ich nur an, damit wir das richtig im Protokoll haben. Also, Vater schläft noch nicht. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ganz herzlichen Dank; das hat mir schon mal sehr geholfen. Sie haben darauf abgehoben, dass die EMA eben hier aus der metastasierten Situation sozusagen einen Transfer gemacht hat, was ja bezüglich der Safety, denke ich, auch plausibel ist, und haben auf die Basket-Studie abgehoben. Jetzt ist meine Frage: Sie haben das aber nicht dargestellt, oder täusche ich mich jetzt, diesen Patienten oder diese Patientin?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Dieser Patient wurde von uns in diesem Verfahren im metastasierten Setting nicht dargestellt. Dieser Einzelfall ist an die EMA gegangen. Wir haben das hier in diesem Verfahren nicht gemacht, und zwar aus Datenschutzgründen.

Frau Dr. Müller: Also, Sie haben praktisch Bedenken gehabt – Entschuldigung, wenn ich gleich nachfrage –, dass, da es nur ein Patient ist, diese Person natürlich identifiziert werden könnte, und verweisen deshalb ersatzweise darauf, was plausibel ist. Bei nur einem Patienten, wenn es so wenige gibt, ist es wahrscheinlich nicht ganz implausibel. Aber Sie verweisen darauf, dass die EMA keine Safety-Signale gesehen hat?

(Herr Dr. Sickmann [BSM] nickt)

– Genau. Das ist schon mal was. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann weitere Fragen! – Keine mehr. Herr Nouvertné, wollen Sie zusammenfassen, oder sollen wir sofort in die nächste übergehen? Allerdings müssen wir aus formalen Gründen ohnehin unterbrechen. Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Nouvertné (BMS): Ich denke, aufgrund der besonderen Situation in dieser Indikation – es wurde jetzt schon mehrfach gesagt; es sind sehr wenige Patienten – gibt es nur entsprechend wenige Daten. So ist die Situation nun mal in dieser Indikation. – Vielen Dank für die Diskussion. Dann freuen wir uns jetzt auf die weitere Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. Bitte gehen Sie heraus und dann sofort wieder hinein. Wir sind nunmehr wieder in der Zeit und machen jetzt mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom weiter.

Schluss der Anhörung: 14:04 Uhr