

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Nivolumab (D-956)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. November 2023
von 14:05 Uhr bis 14:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Ehrhart

Herr Dr. Sickmann

Herr Nouvertné

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, jetzt geht es um Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Basis ist wieder die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September 2023. Stellungnahmen haben wir vom pharmazeutischen Unternehmer, also von BMS, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Entsprechend übersichtlich ist auch der Kreis derjenigen, die an der jetzigen Anhörung teilnehmen.

Von Bristol-Myers Squibb sind wieder Herr Nouvertné, Herr Dr. Sickmann und Frau Ehrhart anwesend. Außerdem ist noch Herr Rasch anwesend. – Herr Rasch, Sie haben kein Bild an, aber Sie sind da, oder?

(Herr Dr. Rasch [vfa]: Weiterhin anwesend, danke!)

– Wunderbar, alles klar. Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst gebe ich Herrn Nouvertné wieder das Wort, und dann beschäftigen wir uns hier ebenfalls wieder im Wesentlichen mit der entsprechenden vergleichenden Fragestellung: Es liegen keine direkt vergleichenden Daten vor. Wie sieht es mit dem Evidenztransfer aus? Da kann man wahrscheinlich genau das noch einmal zu Protokoll geben, was wir eben diskutiert haben. – Herr Nouvertné, bitte schön.

Herr Nouvertné (BMS): Bei dieser Indikationserweiterung handelt es sich um den Einsatz bei fortgeschrittenen Melanomen. Wir hatten vorhin schon festgestellt, dass Melanome in dieser Altersgruppe sehr selten vorkommen. Dementsprechend gilt natürlich die Erschwernis für die Durchführung klinischer Studien auch bei diesem Anwendungsgebiet.

Es handelt sich beim fortgeschrittenen Melanom um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Daher ist der medizinische Bedarf hoch; kurative Ansätze stehen nicht mehr im Vordergrund. Auch hier hat die EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt, und die Zulassung wurde dann über die Europäische Kommission erteilt. Somit steht Nivolumab jetzt auch in dieser Indikation außerhalb des Off-Label-Gebrauchs in dieser Population mit einer angepassten Dosierungsempfehlung zur Verfügung.

Ich denke, das ist das, was man zum Verfahren noch kurz aus Sicht des Herstellers sagen kann. – Vielen Dank; wir freuen uns jetzt auf die Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, und ich stelle jetzt wieder die Standardfrage. Herr Sickmann wird uns wahrscheinlich auch hier sagen können, Sie haben nach Evidenz und nach Möglichkeiten geschaut, Evidenz zu transferieren, sind da aber noch deutlicher als beim nicht fortgeschrittenen Melanom ebenfalls zu der Erkenntnis gekommen, dass es hier nichts Belastbares gibt, dass Sie aber durchaus aus der Bewertung eines positiven Nutzen-Schaden-Verhältnisses durch die EMA eben ableiten, dass es hier wahrscheinlich dann doch positive Effekte gibt. Aber ich will Ihnen nichts vorwegnehmen, weil ich Vorsitzender des G-BA und Vorsitzender des Unterausschusses und nicht Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers bin. – Herr Dr. Sickmann, bitte.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich kann auch hier zu Protokoll geben, dass Sie meine Antwort minutiös antizipiert haben. Es ist letztlich dieselbe Argumentation. Wir haben hier dieselbe Situation, dass in dieser Alterskohorte zwischen 12 Jahren und unter 18 Jahren maligne Melanome – hier im metastasierten Setting – sehr selten sind: ein bis vier Patienten pro Jahr. Daher besteht die besondere Situation wie im Orphan-Drug-Bereich, dass es sehr, sehr wenige Patienten dann auch überhaupt nur in Studien schaffen.

Aus diesen Gründen war es uns trotz systematischer Recherche nicht möglich, relevante Studien bzw. RCTs gegen die zVT in diesem Anwendungsbereich, in dieser Alterskohorte zu

identifizieren, lediglich einen Einzelfall in der CA209-070, einer einarmigen Phase-I/II-Multi-Basket-Studie. Hier wurde ein Patient mit Nivolumab behandelt. Das heißt, nach den Maßstäben dieses Verfahrens und der Spruchpraxis des G-BA ist es nicht möglich, einen formalen Evidenztransfer durchzuführen.

Allerdings – das füge ich abschließend noch hinzu – sind wir der Meinung, dass es aber doch eine gewisse medizinische Evidenz für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab im metastasierten Setting dieser jugendlichen Patientenpopulation gibt. Wir stützen uns dabei wieder auf das positive Nutzen-Risiko-Profil, das die EMA bejaht hat, und stützen uns auf die Seltenheit der Erkrankung, die es de facto nicht möglich macht, die gewohnte Evidenz mit spezifischen RCTs im Anwendungsbereich vorzulegen.

Der dritte Punkt auch hier wäre, dass für diese Patienten im adoleszenten und im adulten Bereich eine weitgehende Vergleichbarkeit für das maligne Melanom in Bezug auf die Ätiologie und den Verlauf vorliegt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sickmann. – Hier auch wieder Dosierung gewichtsadaptiert, also bis 50 Kilogramm, und dann darüber Fixed Dose?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Auch hier gilt dasselbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar, danke. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Nur noch mal zur Klarstellung: Ich habe es vorhin so verstanden, dass dieser eine Patient, den die EMA herangezogen und auf dieser Grundlage gesagt hat, es seien keine neuen Sicherheitssignale aufgetaucht, dass derjenige Patient aus der CA-209-Basket-Studie, den Sie aus Datenschutzgründen nicht darstellen können, aber metastasiert war. Habe ich das vorhin richtig verstanden?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ja, dieser Patient war bereits metastasiert.

Frau Dr. Müller: Also, er gehört in dieses Anwendungsgebiet und nicht primär erst einmal in das adjuvante, was wir vorhin diskutiert haben. Ist das richtig?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ja und Nein. Ja, da haben Sie recht, es ist im metastasierten Setting. So gesehen gehört es in dieses Verfahren. Die Frage eben bezog sich aber auf die Safety, und man hat die Patienten aus der Multi-Basket-Studie insgesamt herangezogen, um Safety-Signale zu gewinnen; insofern verallgemeinert.

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

Frau Dr. Müller: Ja, ist okay. Bloß, um es nochmals klarzustellen: Die EMA hat aufgrund der Safety, wo sie in der metastasierten Situation keine Unterschiede sieht, den Patienten, der eigentlich in diesem Anwendungsgebiet ist, sozusagen für das andere auch herangezogen.

Letzte Frage: Hat die EMA auch andere Anwendungsgebiete betrachtet – ich meine, es gibt ja auch andere jugendliche Patienten, und das Immunsystem sollte ähnlich sein –, eventuell auch bei einer anderen Erkrankung, die nicht gerade eine Immunerkrankung ist, also da eine Art Evidenztransfer vorgenommen? Das macht die EMA ja durchaus auch. Also, die Frage ist: Zeigen sich bei Jugendlichen andere Safety-Signale? Gibt es da noch etwas?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ja, und zwar würde ich hier dann tatsächlich noch einmal auf dieselbe Studie, auf die Multikohortenstudie CA209-070 verweisen. Das war ja eine Multikohortenstudie von Kindern und Jugendlichen in verschiedenen soliden Tumoren. Insofern konnte man da tatsächlich diese Evidenz, auf die Sie abgehoben haben, zumindest im gewissen Umfang dann auch haben. Es waren also jugendliche Patienten – teilweise sogar Kinder – in verschiedenen soliden Tumoren, und offenbar hat sich auch bei der Sichtung dieser Daten kein Hinweis auf solche Zeichen für ein unreifes Immunsystem und irgendwelche Komplikationen, die daraus erwachsen könnten, ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sickmann. – Ich glaube, das war noch einmal ganz wichtig, Frau Müller. – Okay? – Frau Müller, Sie haben den Daumen hochgestreckt: Keine Frage mehr?

Frau Dr. Müller: Genau, das wollte ich damit ausdrücken. – Danke schön. Damit haben Sie die zwei Aspekte genau beleuchtet.

Was wir jetzt nicht mehr explizit angesprochen haben, war die Dosierung. Das Gewicht haben Sie ja schon kurz angedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hatten wir: 50 Kilo sind die Grenze und dann Fixed Dose. Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Herr Nouvertné, dann dürfen Sie wieder.

Herr Nouvertné (BMS): Ja, vielen Dank, dass wir hier auch die Möglichkeit hatten, noch einmal die verschiedenen Aspekte und auch die nicht ganz unwichtige Frage in Bezug auf die angepasste Dosierung zu klären. Vielen Dank an das Gremium. Ich denke, Herr Sickmann hat schon alles perfekt zusammengefasst. Da kann ich nichts mehr ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. Das war jetzt schnell, aber gut. Wir haben ja keine Evidenz, und die Frage ist: Wie kann man Evidenztransfer vornehmen, oder kann man ihn überhaupt begründen? Das ist ganz klar. Vor diesem Hintergrund ist das also keine fehlende Wertschätzung, sondern schlicht und ergreifend die normative Kraft des Faktischen.

Danke, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Dann kann ich diese Anhörung auch beenden. Ich bedanke mich bei Ihnen.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr