

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Dabrafenib nAWG und Trametinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2016
von 14.34 Uhr bis 15.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Barth
Herr Dr. Holler
Frau Dr. Lilla
Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Lebioda
Herr Dr. Rieth

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Beckers
Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Henschel
Herr Dr. Isbary

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

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

Herr Prof. Dr. Weichenthal
Herr Prof. Dr. Schadendorf

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass wir 35 Minuten in Verzug sind, aber wir haben uns heute Morgen ein bisschen länger mit zwei Anhörungen zum multiplen Myelom aufgehalten. Ich glaube, es war wichtig und richtig, dass wir dazu sehr intensiv diskutiert haben. Jetzt haben wir die Nutzenbewertung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib oder als Monotherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanoms. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 28. Dezember 2015, zu denen eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, zum einen von Novartis Pharma, von der DGHO, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, von Amgen, von Bristol-Myers Squibb, von medac, von Roche Pharma, von MSD Sharp & Dohme und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße Herrn Dr. Holler, Frau Barth, Frau Dr. Lilla und Herrn Dr. Stemmer von Novartis Pharma, Frau Lebioda und Herrn Dr. Rieth von Amgen, Herrn Dr. Erdmann von medac, Frau Dr. Beckers und Herrn Nouvertné von Bristol-Myers Squibb, Herrn Henschel und Herrn Dr. Isbary von Roche, Herrn Dr. Kaskel von MSD, Herrn Professor Dr. Weichenthal und Herrn Professor Dr. Schadendorf von der ADO, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, daher bitte Mikrofon benutzen und Namen, entsendende Institution, Unternehmen oder Gesellschaft nennen.

Bevor ich dem pU die Gelegenheit zu einem einleitenden Statement zu den Dossierbewertungen des IQWiG gebe, nenne ich zwei, drei Punkte, die ich gern vertieft diskutieren würde. Zum einen geht es um die sehr spannende Frage, ob es eine klinische Rationale oder andere Erklärung für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht gibt. Die ist hier sehr signifikant, sehr ausgeprägt. Gleichwohl stellt sich die Frage, wie sie zu erklären ist. Daraus abgeleitet: Ist eine Bildung von Subgruppen nach Geschlecht angezeigt, ja oder nein? Aus meiner Sicht besteht auch die Frage, wie der Überlebensvorteil in der Kombinationstherapie einzuschätzen ist. Dies ist natürlich nicht der abschließende Fragenkranz, der hier im Raume steht, sondern darüber hinaus werden sicherlich eine Reihe anderer Punkte anzusprechen sein.

Ich möchte jetzt dem pU die Gelegenheit zur einführenden Stellungnahme geben. Herr Dr. Holler, bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis Pharma): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die Möglichkeit einer kurzen Einführung. Die Dabrafenib/Trametinib-Kombination ist zugelassen für die Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation. Solche Mutationen finden sich bei circa 50 Prozent der Melanome. Die Prognose der Melanompatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium war mit einem medianen Überleben von circa acht bis zehn Monaten sehr schlecht. Eine deutliche Verbesserung hat die Therapie durch die Einführung der BRAF-Inhibitoren Verumafenib und Dabrafenib erfahren, allerdings kommt es unter der Behandlung mit diesen Wirkstoffen nach fünf bis sieben Monaten zur Entwicklung von Therapieresistenzen. Ursache ist eine Reaktivierung des MAPK-Signalwegs. Darüber hinaus ist die Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren mit der Entstehung sekundärer Hauttumore assoziiert. Durch die synergistische Inhibition von BRAF und MEK unter der Dabrafenib/Trametinib-Kombination kann die

Resistenzentwicklung verzögert werden und die Entstehung sekundärer kutaner Neoplasien verhindert werden. – Für die wissenschaftlichen Details übergebe ich kurz an Herrn Stemmer.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Danke. – Der Nachweis des Zusatznutzens der Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie beruht auf der Zulassungsstudie COMBI-v, die die Kombinationstherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Verumafenib verglichen hat. In dieser Studie führte die Kombinationstherapie im Vergleich zu Verumafenib zu einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens von 18,0 auf 25,6 Monate. Weiterhin bewirkte die Kombination eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung von Symptomen und der Lebensqualität. Der Vorteil bei der Lebensqualität zeigte sich in allen Skalen der verwendeten Fragebögen. Die Kombinationstherapie ist darüber hinaus mit der Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert. So war die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses signifikant länger. Hervorzuheben ist insbesondere der protektive Effekt der Kombination gegen das Auftreten sekundärer Hauttumore. Das bedeutet, dass die Patienten unter der Kombinationstherapie Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich zu Verumafenib nicht nur länger leben, sondern auch bei einer besseren Lebensqualität.

Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der Studie COMBI-d und einer randomisierten Phase-II-Studie unterstützt, in denen die Wirksamkeit der Kombinationstherapie im Vergleich zu Dabrafenib untersucht wurde. Auch hier zeigte sich eine erhebliche Verlängerung des Überlebens sowie eine deutliche Verminderung der für BRAF typischen subkutanen Nebenwirkungen.

Aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und des sehr positiven Nebenwirkungsprofils sehen wir die Dabrafenib/Trametinib-Kombination als jetzige und zukünftige Standardtherapie für Patienten mit BRAF-Mutation an. Der Einsatz der Trametinib-Monotherapie wird daher aus unserer Sicht auf wenige Patienten, nämlich solche mit Intoleranz oder einer Kontraindikation gegen BRAF-Inhibitoren, beschränkt bleiben.

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung einen Zusatznutzen in allen Kategorien, also Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, fest. Aufgrund eines positiven Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Aussagen für Männer und Frauen jedoch getrennt getroffen. Basierend auf der Verlängerung des Überlebens attestiert das IQWiG für Frauen einen erheblichen Zusatznutzen, für Männer bescheinigt es aufgrund des Fehlens umfangreicher Subgruppenanalysen allerdings nur einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Novartis sieht den erheblichen Zusatznutzen auch für Männer als belegt an. Auch wenn in der Gruppe der Männer keine statistische Signifikanz erreicht wird, ist die Verlängerung des Überlebens nicht auf die Subgruppe der Frauen beschränkt, da der Effekt in beiden Subgruppen gleichgerichtet war, die Fallzahlplanung der Studie nicht auf einen Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds speziell in der Gruppe der Männer ausgelegt war und auch keine pathophysiologische Rationale für einen Unterschied zwischen Männern und Frauen existiert.

In der Stellungnahme hat Novartis die geforderten Subgruppenanalysen für das Merkmal Geschlecht für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt. Diese zeigen für keinen weiteren der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Somit sind die in der Gesamtpopulation beobachteten Vorteile der Kombination in diesen Kategorien auf die Subgruppe der Männer und Frauen gleichermaßen übertragbar. Zugleich bestätigt die Analyse unsere Annahme, dass es sich bei dem entsprechenden Subgruppenergebnis beim Gesamtüberleben wahrscheinlich um einen Zufallsbefund, also einen statistischen Artefakt, ohne klinische Relevanz handelt. – Ich würde für die Schlussfolgerung jetzt gerne an Herrn Holler übergeben.

Herr Dr. Holler (Novartis Pharma): Danke schön. – Noch kurz ein paar abschließende Worte von meiner Seite. Aus unserer Sicht ergibt sich in der Gesamtschau ein klares Bild. In der Kategorie Mortalität ist aus unserer Sicht basierend auf der Verlängerung der Überlebensdauer in der Gesamtpopulation unabhängig vom Geschlecht der Patienten ein erheblicher Zusatznutzen der Kombinationstherapie ableitbar. Für die Vorteile in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen hat das IQWiG jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Wegen fehlender Subgruppenanalysen blieben diese jedoch größtenteils unberücksichtigt. Aufgrund der mit der Stellungnahme eingereichten zusätzlichen Analysen können auch diese zu einer Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Daher ergibt sich aus unserer Sicht für diese Bereiche für Männer und Frauen gleichermaßen ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Kombinationstherapie. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebenszeit und der deutlich positiven Effekte der Kombination in allen anderen Nutzenkategorien ist der Zusatznutzen der Dabrafenib/Trametinib-Therapie daher nach den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für alle Patienten im Anwendungsgebiet als erheblich einzustufen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich würde mir einfach erlauben, die erste Frage zur Effektmodifikation durch Geschlecht zu stellen. Die ADO hatte in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass, wenn man zusätzlich zur COMBI-v-Studie die COMBI-d-Studie heranzöge, sich der Geschlechterunterschied nahezu vollständig nivellieren würde. Die DGHO hatte als mögliche Ursache die imbalancierte Randomisierung in der Studie COMBI-v ins Feld geführt. Herr Professor Weichenthal und Herr Professor Schadendorf, könnten Sie uns vielleicht zwei, drei Takte zu diesem Hinweis, dass sich durch die Einbeziehung der COMBI-d-Studie der Unterschied nivellieren würde, sagen, damit es für uns nachvollziehbarer wird? – Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Es ging bei der Betrachtung tatsächlich darum: Für uns ist es aus tumorbiologischer Sicht eigentlich sehr implausibel, dass das Geschlecht hier eine signifikant modifizierende Rolle spielen soll, außer dass sich die Gruppen Männer und Frauen vielleicht gelegentlich bei den prognostischen Faktoren aufgrund verschiedener Ursachen unterscheiden. Dafür lohnte dann auch der Blick auf die anderen Studien. Hier war die zweckmäßige Vergleichstherapie Verumafenib. Im klinischen Alltag ist das nicht ganz verständlich, weil die Monotherapie mit Dabrafenib eine praktisch äquivalente Rolle bei der Versorgung der Patienten spielt. Die von uns angeführte Studie COMBI-d ist eben der Vergleich der Kombination mit einer Monotherapie mit Dabrafenib. Ein Unterschied ist vielleicht, dass hier der primäre Endpunkt nicht das Gesamtüberleben war. Aber die im weiteren Verlauf dann nachgereichte Studie zum Gesamtüberleben zeigt in der Tat, dass Männer und Frauen hier weitgehend gleich abschneiden. Dasselbe kann man, wenn man einen weiteren Blick über den Tellerrand wirft, für die Roche-Kombination MEK/BRAF gegen Verumafenib sehen. Auch da gibt es ein absolut gleiches Abschneiden im Gesamtüberleben für Männer und Frauen.

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

Frau Dr. Wieseler: Aus unserer Sicht ist es so, dass die Studie COMBI-d eine andere Situation darstellt als die Studie COMBI-v. Was wir hier mit der Effektmodifikation sehen, ist der Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungseffekt, das heißt auf den Unterschied zwischen der Dabrafenib/Trametinib-Kombi und Verumafenib. Was in diesen Effekt und in diese Modifikation durch das Geschlecht eingeht, ist der Einfluss des Geschlechts auf die Wirkung der Dabrafenib/Trametinib-Kombi und der Einfluss des Geschlechts auf die Wirkung von Verumafenib. Wenn wir uns die Daten anschauen, so sehen wir in der Tendenz im Dabrafenib/Trametinib-Arm bessere Ergebnisse für die

Frauen als für Männer, im Verumafenib-Arm sehen wir in der Tendenz bessere Ergebnisse für die Männer als für die Frauen. Daraus entsteht dann, wenn ich diese Gruppen vergleiche, die Effektmodifikation – die sehr stark ist –, die wir in der COMBI-v-Studie sehen. Wenn wir dann in die COMBI-d-Studie schauen, wo wir die Dabrafenib-Kombination mit der Dabrafenib-Monotherapie vergleichen, sehen wir in beiden Gruppen das tendenziell bessere Ergebnis für die Frauen. Daraus ergibt sich im Gruppenvergleich dann keine Effektmodifikation. Aus diesem Grund widerspricht das Ergebnis der COMBI-d-Studie der Effektmodifikation in der COMBI-v-Studie aus unserer Sicht nicht.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Frau Wieseler hat die Frage, die ich stellen wollte, schon kurz angesprochen, nämlich inwiefern der umgekehrte Effekt beim Komparator, bei Verumafenib, eine Rolle spielt. Ich möchte diese Frage an die Fachgesellschaften stellen. Wie sind da Ihre Erfahrungen? Es ist nicht das erste Mal, dass wir in diesem Indikationsgebiet eine Effektmodifikation durch das Geschlecht sehen. Auch wenn man sagt, es ist eine zufällige Imbalance, wundert es einen doch, dass es relativ häufig und in diesem Fall so stark auftritt. Deshalb meine Frage – Sie haben sie teilweise schon beantwortet –: Wie sind Ihre Erfahrungen mit Verumafenib und auch mit Dabrafenib in der Monotherapie? Noch etwas darüber hinaus: Jemand hat ganz kurz das mögliche Risikoprofil bei den Geschlechtern angerissen, das unterschiedlich ist. Mir kommt in den Kopf, es sind junge Frauen, die beim Melanom häufiger betroffen sind. Sind da weitere Einflussfaktoren denkbar, die in diesem Fall mit dem Geschlecht assoziiert sind? Können Sie dazu aus Ihrer klinischen Praxis etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schadendorf, bitte.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Wir haben darüber hinaus die Geschlechtereffekte in anderen Studien angeschaut, wo Verumafenib eingesetzt worden ist. Das ist einmal die Zulassungsstudie von Verumafenib, die hier vor Jahren schon verhandelt wurde, und auch die von Roche durchgeführte coBRIM-Studie, in der auch ein Monotherapie-Arm mit Verumafenib drin ist. In beiden Studien findet man keinen Effekt im Verumafenib-Arm in Abhängigkeit vom Geschlecht, die Hazard Ratio liegt auf einer Linie bei 1,0. Da gibt es also keinen Unterschied. Das gleiche Ergebnis findet man in den Studien zu Dabrafenib. Man muss zu dieser Studie vielleicht auch erwähnen, dass Geschlecht kein Stratifikationsfaktor war, dass möglicherweise eine ungleichmäßige Verteilung dieses Ergebnis begünstigt und zudem begleitende Faktoren, wie Herr Professor Weichenthal schon gesagt hat, hinzukommen. In der Regel ist es in der Tat so, dass für die Gesamtpopulation der Frauen die Prognose immer etwas günstiger ist, nicht nur beim Melanom, aber auch beim Melanom. Das beginnt bereits therapieunabhängig im Stadium I, also der Exzision des Primärtumors. Auch dort ist bereits ein Ungleichgewicht in der Prognose sichtbar.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entlang derselben Linie: Es gibt eine Metaanalyse von Chemotherapiestudien aus 2013 – wir haben die auch zitiert –, wo zweieinhalbtausend Patienten untersucht wurden. Da kam heraus, dass Geschlecht ein unabhängiger prognostischer Faktor für Überleben und für rezidivfreies Überleben bei metastasiertem Melanom ist. Da kam heraus – das ist, glaube ich, der zweite Teil Ihrer Frage –, dass postmenopausal kein Unterschied besteht, Hormonfaktoren kann man damit also nicht erklären. Jetzt ist die COMBI-v-Studie die einzige, weil nicht ganz klar stratifiziert, in der nur 51 Prozent Männer drin waren, während sonst immer knapp 60 Prozent Männer drin sind. Es ist die einzige Studie, wo es eine kleine Imbalance zugunsten der Frauen gibt, die insgesamt die bes-

sere Prognose haben. Frau Wieseler müsste sagen, ob es einen Unterschied macht. Es ist zumindest denkbar, dass es so wäre. Wir haben keine bessere Erklärung. In der Metaanalyse, die ich eben genannt habe, ist Therapie dann kein weiterer prognostischer Faktor, sondern Frauen haben insgesamt die bessere Prognose, egal was man macht. Das passt zu dem, was Herr Schadendorf eben zitiert hatte. Warum es sich jetzt einmal in einer Studie als signifikant für eine bestimmte Therapie zeigt, weiß ich nicht. Wir sehen eher den Gesamtfaktor, dass Frauen insgesamt eine etwas bessere Prognose haben und es in dieser Studie eine Imbalance zugunsten der Frauen gegeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Zum einen geht es, glaube ich, gar nicht unbedingt um die Prognose, sondern um den relativen Effekt bei den beiden Geschlechtern, den man hat. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass in der COMBI-d-Studie, wenn man den Blick ein bisschen weitet, es gar nicht anders ist als in der COMBI-v-Studie, denn wenn man PFS einbezieht, sieht man den gleichen Geschlechtsinteraktionseffekt wie in der COMBI-v-Studie. Auch bei dem Endpunkt Overall Survival ist der Trend so. Er ist jetzt nicht signifikant, daraus würde man für sich alleine nie etwas ableiten können, aber auch da ist der Trend so, dass es für die Frauen besser ist als für die Männer. Ich finde, COMBI-v und COMBI-d zusammen gesehen mit den beiden Endpunkten gibt schon eher einen Hinweis darauf, dass man die Geschlechtsinteraktionen ernst nehmen kann, auch wenn jetzt vielleicht die biologische Rationale dafür fehlt. Ich finde, es ist nicht unter den Teppich zu kehren, dass man in zwei unabhängigen Studien mit unterschiedlichen Komparatoren, die aber alle auf den gleichen Mechanismus abzielen, diesen Effekt sieht. Auch ist es bei PFS deutlich ausgeprägter als bei OS in der COMBI-d-Studie. Die Frage, was Zufall ist, ist offen. Aber man hat aus zwei Studien Hinweise, die in die gleiche Richtung gehen. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

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

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Wenn man sich die in der COMBI-d überlappenden Konfidenzintervalle der beiden Geschlechter anschaut – ich nehme an, das haben Sie auf Ihrem Computer gerade vor sich –, dann sehen Sie, dass die erstens relativ weit und vor allen Dingen weit überlappend sind. Es gibt in diesem Punkt zwar einen geringen Unterschied, aber da von einem statistischen Trend zu sprechen, ich glaube, da wird die Kollegin aus dem IQWiG vehement widersprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann sie sofort tun. Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Es ist richtig, dass wir in beiden Studien einen Einfluss des Geschlechts sehen. Das kann gegebenenfalls auf die unterschiedliche Prognose zurückzuführen sein, die Sie erwähnt haben. Im Studienbericht des Herstellers wurde das Geschlecht auch unabhängig vom Behandlungseffekt untersucht. In beiden Studien, COMBI-v und COMBI-d, wird ein Einfluss des Geschlechts dahin gehend sichtbar, dass die Frauen die besseren Ergebnisse als die Männer haben. In der COMBI-v-Studie kommt aber hinzu – das ist die Fragestellung, die wir hier haben: wie verhält sich die Kombination im Vergleich zu Verumafenib? –, dass wir bei Verumafenib umgekehrte Trends sehen. Wir sehen dort bei den Männern bessere Ergebnisse als bei den Frauen. Wenn ich den Gruppenunterschied betrachte, bildet sich dies in der sehr starken Interaktion in der COMBI-v-Studie ab.

Sie haben eben auf die Bewertung von Verumafenib auf Basis der, ich glaube, BRIM-3-Studie gesprochen. Wenn man in die entsprechende Dossierbewertung schaut, so sieht man auch dort – konsistent zur COMBI-v-Studie –, dass das Ergebnis bei Männern besser war als bei Frauen. Das alles ist nicht statistisch signifikant, da gebe ich Ihnen Recht. Aber diese tendenziellen Verschiebungen se-

hen wir auch in der anderen Verumafenib-Studie. Daraus speist sich die starke Interaktion, die wir in der COMBI-v sehen und in der COMBI-d nicht sehen. Das ist alles völlig konsistent.

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

Herr Dr. Eyding: Auch ich sehe es so, dass wir nach Indizien fahnden, herauszufinden, ob es Zufall ist oder nicht. Ich bin da völlig ergebnisoffen. Ich habe es bei der COMBI-d-Studie nicht auf Overall Survival bezogen, da haben Sie völlig recht. Daraus würde man nie selber etwas schließen. Das hatte ich schon gesagt. Beim PFS sieht es anders aus. Dort sehen Sie einen gleichgerichteten Effekt wie in der COMBI-v-Studie auch beim PFS. In der COMBI-v-Studie schlägt es sich auch beim OS nieder, in der COMBI-d-Studie schlägt es sich beim OS nicht oder wesentlich schwächer nieder, sodass man von alleine nie darauf kommen würde, dass hier eine Geschlechterinteraktion vorliegt. Aber das Gesamtbild legt es nahe, weil es zwei unabhängige Studien sind und es auch eine sehr starke Interaktion in der COMBI-d-Studie gibt, dass da ein Geschlechtereffekt eine Rolle spielen kann, möglicherweise verstärkt durch das Verumafenib, was wir auch mehrfach gesehen haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum einen weiß ich sehr zu schätzen, dass PFS Ihnen als Parameter so wichtig geworden ist.

(Heiterkeit)

Das nehmen wir hoch positiv zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie sind heute ein bisschen zynisch, nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hätte länger schlafen sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Super Bowl ist für Sie nicht gut.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich merke das schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte gedacht, Sie hatten die erste Anhörung heute Morgen vergessen. Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir bekommen das, glaube ich, erst durch eine Studie Dabrafenib vs. Verumafenib gelöst, bei der wir geschlechtsspezifisch sauber randomisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: In dem Moment, wo ich in die Subgruppe schaue, Herr Wörmann, spielt die Imbalance in der Randomisierung keine Rolle mehr. Ich sehe in der Subgruppe unter Verumafenib ein anderes Ergebnis für Männer als unter Dabrafenib. Ich sehe also den Geschlechtseffekt in der anderen Richtung. Da spielt die Imbalance in der Randomisierung keine Rolle mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erstes, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir kämpfen genauso damit. Wir gehen in den Leitlinien so weit, dass wir diskutieren, ob wir dem einen oder anderen Geschlecht das eine oder das andere empfehlen. Da sind wir der Meinung, dafür reicht es noch nicht, auch weil in den vorhergehenden Studien der

Geschlechtsunterschied nicht so deutlich war. Es wäre sonst sehr simpel. Deswegen kämpfen wir und haben uns auch mit den alten EORTC-Daten intensiv beschäftigt, um zu schauen, ob wir irgendwelche Erklärungen finden. Im Moment würden wir sagen, für uns ist es in den Leitlinien nicht relevant, weil es keine direkt vergleichenden Studien gibt. Wir würden es im Moment nur beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lilla.

Frau Dr. Lilla (Novartis Pharma): Um das noch zu vervollständigen: Wir haben tatsächlich keinen Anhalt für eine biologische Rationale. Auch die Daten zur Pharmakokinetik oder Ähnlichem würden nicht unterstützen, dass es tatsächlich einen Geschlechterunterschied zwischen Männern und Frauen gibt. Das wiederum wird bestätigt durch die fehlende Effektmodifikation in den anderen Endpunkten für die Kombination vs. Verumafenib, also die Morbidität und die Verträglichkeit.

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

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde mich der Argumentation von Herrn Wörmann weitestgehend anschließen. Welche Konsequenzen hätte es, wenn wir es zu Ende denken, für die praktische Versorgung unserer Patienten? Würden wir aufgrund eines Geschlechteraspekts diese Kombination dem Mann bzw. der Frau nicht geben? Basierend auf den Erfahrungen, die wir haben, würde ich hoffen, dass ich nie in die Situation komme, meinen Vater oder meiner Mutter sagen zu müssen: „Das kann ich dir nicht geben, weil ...“ Ich sehe diesen Geschlechterunterschied, der im Moment vielleicht vorhanden ist, noch nicht, denn ich glaube, es sind andere Faktoren, wie Tumorlast oder LDH, die dort wahrscheinlich mit hineinspielen. Die Daten sind insgesamt so überzeugend, dass ich es nicht rechtfertigen könnte, es einem Patienten nicht zu geben.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Um eines vielleicht richtigzustellen: Frau Wieseler sprach davon, dass bei Verumafenib der Effekt umgekehrt ist. Das entspricht aber nicht den Daten. Der Effekt ist mit Sicherheit gleichgerichtet. Bei der Prüfung auf die Effektmodifikation spricht das nach der IQWiG-eigenen Methodik an. Es ist aber wirklich sehr IQWiG-spezifisch, dann den Zusatznutzen in der jeweiligen Subgruppe aus dem oberen Konfidenzintervall abzuleiten. Das macht keine andere Behörde so. Man muss dazusagen, dass alleine durch den Powerverlust in der Subgruppe der Männer sicherlich auch mit einer Erweiterung des Konfidenzintervalls zu rechnen ist. Dem sollte man auch methodisch entsprechend Rechnung tragen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Nur kurz: Wir leiten den Zusatznutzen von der Frage ab, ob wir einen statistisch signifikanten Effekt haben und damit einen Effekt ausreichender Sicherheit, um diese Aussage zu machen. Natürlich ist in der Subgruppe ein Powerverlust drin. Deshalb ist aber trotzdem die Unsicherheit da, die wir haben, wenn wir keinen statistisch signifikanten Effekt haben. Im Übrigen war die Subgruppe der Männer in dieser Studie größer als die der Frauen.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe noch Klarstellungsbedarf bezüglich Verumafenib. Sie haben jetzt nichts korrigiert, Frau Wieseler, von dem, was Sie vorhin dazu gesagt haben? Dass der Komparator insofern eine Rolle spielt, als dass man eine anders gerichtete Effektrichtung hat, das ist richtig.

Frau Dr. Wieseler: Das ist nicht eine anders gerichtete Effektrichtung. Der Effekt liegt woanders. Es ist völlig richtig, der Interaktionstest schlägt nicht an. Was wir hier gerade machen, ist, versuchen zu verstehen, ob das ein Zufall ist oder ob es andere Daten gibt, die uns sagen können, dass es kein Zufall ist. In der Bewertung von Verumafenib sehen wir, dass bei den Frauen der Effekt bei 0,49 mit einer oberen Konfidenzintervallgrenze von 0,86 liegt, während er bei den Männern bei 0,3 mit einer oberen Konfidenzintervallgrenze von 0,51 liegt. Er ist also bei den Männern in der Tendenz größer als bei den Frauen. Das ist umgekehrt gegenüber Verumafenib. Es ist aber kein signifikanter Interaktionstest.

Frau Dr. Chr. Müller: Man könnte sagen, weil das ein besonders großer und deutlicher Unterschied ist, wäre das ein Faktor, der dazu beitragen könnte. Das können Sie so bestätigen, okay.

Ich habe eine weitere Frage, jetzt zur Effektmodifikation, an den pU. Das Körpergewicht kann auch eine Rolle spielen. Frauen sind zumindest im Durchschnitt – Ausnahmen bestätigen die Regel – eher leichter. Ist bei den Dosisfindungsstudien da irgendetwas aufgefallen? Es hätte einfließen müssen, aber gibt es möglicherweise eine Dosisabhängigkeit der Wirkung? Auch das wäre ein möglicher Grund dafür, dass der Unterschied groß ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Lilla.

Frau Dr. Lilla (Novartis Pharma): Gerne nehme ich dazu Stellung. In den Pharmakokinetikstudien haben sich in der Tat geringfügige Unterschiede zwischen eher leichtgewichtigen Damen und den Herren gezeigt. Der Unterschied in der Pharmakokinetik ist eher auf das Gewicht zurückzuführen und nicht auf den Geschlechtsunterschied. Er bezieht sich auf eine etwas geringere Clearance bei den Frauen, was zu einer etwas höheren Exposition führen kann, die aber nicht als klinisch relevant erachtet wurde. Das heißt, man hat auch eine einheitliche Dosierung für Frauen und Männer gewählt. Diese Unterschiede sind so gering ausgeprägt, dass man nicht pro Kilogramm Körpergewicht oder für Männer und Frauen unterschiedlich dosiert, sondern man hat in allen Studien eine einheitliche Dosierung gewählt. Wie eben schon erwähnt, man sieht auch bei den anderen Endpunkten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Bei der Verträglichkeit würde man, wenn die Exposition bei den Frauen zu hoch wäre, sonst zum Beispiel auch erwarten, dass die Toxizität höher ist.

Frau Dr. Chr. Müller: Es gibt sozusagen einen leichten Hinweis, eine Tendenz. Ich frage nur, weil neben Frausein oder Mannsein an sich es auch noch andere Faktoren gibt, Compliance usw.

Frau Dr. Lilla (Novartis Pharma): Genau, aber tendenziell eher auf das Gewicht zurückzuführen.

Frau Dr. Chr. Müller: Dann wäre das möglicherweise angedacht in Richtung einer leichten Unterdosierung für die Männer zum Beispiel. Auch das wäre denkbar. Gut. Es ist natürlich spekulativ, aber man will Möglichkeiten haben, sich das zu erklären. – Danke schön.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich freue mich, dass wir mit Frau Wieseler einer Meinung sind, dass die Effekte doch gleichgerichtet sind. Zweitens. Sie haben gerade erwähnt, dass die Männer überrepräsentiert sind oder einen größeren Anteil in der Studie ausgemacht haben. Wir haben gerade nachgeschaut. Es sind 55 Prozent. Das ist also annähernd gleichverteilt. Wir stehen nach wie vor dazu, dass hier mit einem Powerverlust zu rechnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde von dem Geschlechterthema gerne weggehen wollen und zu einem Überblick kommen. Wenn Sie sich nicht auf einen BRAF-Inhibitor, jetzt Verumafenib, festgelegt hätten, sondern BRAF-Inhibitoren insgesamt als Vergleichstherapie genommen hätten, dann hätten wir, glaube ich, die ganz ungewöhnlich komfortable Situation, dass wir der Meinung sind, dass es zwei unabhängige Studien mit denselben Ergebnissen gibt. Wenn wir davon ausgehen, dass Dabrafenib und Verumafenib ähnlich wirksam sind, haben beide, wenn man die Kurven übereinanderlegt, fast identische Ergebnisse, was Remissionsraten, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben angeht. Das ist für uns komfortabel. Ich sage das auch deswegen, weil es uns natürlich nicht ganz leicht fällt, das Trametinib so einfach zu akzeptieren, weil es jetzt das erste Mal ist, dass wir zwei teure Substanzen aufeinandersetzen. Natürlich sind wir unter hohem Druck, ob wir das machen dürfen. Das ist für uns eigentlich etwas, wo konkordant beide Studien dieselben Ergebnisse liefern. Wenn wir den BRAF-Inhibitor Verumafenib als Vergleichstherapie nehmen, dann wäre es in der Nomenklatur des IQWiG für uns eigentlich ein Beleg für einen Zusatznutzen, weil wir bei beiden dieselben unabhängigen Ergebnisse bekommen. Ob man das so wertet, ist eine andere Frage. Aber für uns, jetzt wieder leitlinienmäßig gedacht, sind das enorm starke Daten, weil uns zwei unabhängige Studien in eine Situation bringen, die wir bei den anderen Anhörungen heute Morgen sehr gerne gehabt hätten.

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

Herr Müller: Sie haben in der DGHO-Stellungnahme im Prinzip vorgeschlagen, dass man die ZVT um Dabrafenib erweitert. Können Sie Ihre Position noch einmal erläutern, auf welcher Evidenzgrundlage Sie das vorschlagen und wie Sie die beiden Wirkstoffe zueinander einschätzen? Wir diskutieren im Rahmen des Beschlusses ja auch die ZVT.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Unterschied in den beiden Studien war der, dass die Dabrafenib-Studie progressionsfreies Überleben als Endpunkt und die Verumafenib-Studie Gesamtüberleben als Endpunkt hatte. Das hat, glaube ich, die unterschiedlichen Bewertungen ausgemacht. Letztlich haben Sie, als Sie Dabrafenib bewertet haben, Verumafenib als Vergleichstherapie genommen, und ich habe gesehen, dass es da aber keinen Zusatznutzen gab, was wir sehr gut nachvollziehen können. In der reinen Klinik haben wir den Eindruck, dass die gleich sind. Wir schätzen es im Moment sehr, dass wir beide Präparate haben. Das können die Dermatologen noch deutlicher sagen. Wir setzen sie inzwischen zum Beispiel bei Haarzell-Leukämien ein, weil die alle BRAF-positiv sind. Es gibt unterschiedliche Nebenwirkungsspektren. Es gibt zum Beispiel Patienten, die unter Verumafenib einen Hautausschlag bekommen, den bekommen Sie überhaupt nicht in den Griff. Unter Dabrafenib haben die den dann nicht mehr. Dafür gibt es unter Dabrafenib muskuloskelettale Schmerzen, die wie Rheumaschmerzen sind, die Sie unter Verumafenib nicht sehen. Wir sehen also ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum, das sich nicht überlappt. Aber von den Remissionsdaten haben wir den Eindruck, dass das völlig gleich ist. Das kann man bei der Haarzell-Leukämie gut sehen, weil die alle so gut ansprechen. Wenn Sie jetzt die beiden Kurven der Studien COMBI-v und COMBI-d übereinanderlegen, kommen exakt dieselben Daten heraus. Also auch im indirekten Vergleich halten wir die für gleichwertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal, Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Weil die Dermatologen angesprochen worden sind: Ich kann auch hier Herrn Wörmann nur vollstens unterstützen und es noch einmal klar betonen. Wenn alle Verfahren so wären wie in dieser Situation, dann bräuchten Sie Ihre Mittagspause nicht zu verschieben.

Zum einen sind die klinischen Effekte im Vergleich zur Monotherapie eindeutig bereits in der COMBI-v-Studie. Wir haben eine zweite Studie, wo der Kombinationsarm quasi so weit überlappend ist, dass, selbst wenn man eine zweite Studie würde planen wollen, um zu sagen, ich werde das erste Ergebnis reproduzieren, man Angst hätte, so nahe zu kommen. Bei einem gut geplanten Experiment im Labor wäre die Reproduzierbarkeit extrem gut. Wenn man sieht, dass das Zweijahresüberleben und die Einjahresüberlebensrate quasi Punktlandungen sind, dann, würde ich sagen, zeigt das die Genauigkeit dieser Studie und die Wirksamkeit. Letztendlich ist es nicht nur die Wirksamkeit, das Überleben zu verlängern, sondern auch bei den Nebenwirkungsspektren, die wir gleich sicherlich noch separat diskutieren, haben wir einen dramatischen Fortschritt im Hinblick auf den Patientennutzen, der den Vorteil der Kombinationstherapien in beiden Situationen eindeutig belegt. Ich würde sehr klar dafür argumentieren, beide Studien im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor – in diese Richtung geht auch die Leitliniendiskussion, die interdisziplinär mit über 30 verschiedenen Fachgesellschaften geführt worden ist – als einen Beleg anzuerkennen.

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

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich will noch ergänzen. Ich habe die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie immer so verstanden, dass sie in irgendeiner Form einen Bezug auf die Versorgungsrealität nimmt. Wenn wir uns ansehen, was im Moment gemacht wird, beispielsweise in unserem klinischen Register für die Versorgung der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, so muss man sagen, Sie haben einen absolut gleichen Einsatzbereich, und es sind eigentlich keine wirklichen Faktoren erkennbar, die hier sowohl in der Indikation als auch in der Durchführung dieser Therapien irgendeinen Unterschied machen. Insofern fand ich es einfach adäquat, zu sagen, die Therapie mit einem dieser beiden zugelassenen BRAF-Inhibitoren ist das, was im Moment das Target auch dieser Kombinationstherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe, wenn wir mit dieser Frage durch sind, noch eine andere Frage. Die Frage richtet sich an die Fachgesellschaften, aber auch an den pU. Wir haben in der Studie für diese Situation eigentlich nur therapienaive Patienten eingeschlossen, aber das Anwendungsgebiet betrifft auch nicht therapienaive Patienten. Wie relevant wäre es, dass man auch vorbehandelte Patienten hat, die zum Beispiel nicht mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelt wären? Wenn ich Herrn Wörmann richtig verstehe, würde man sagen, dass Ipilimumab-vorbehandelte Patienten oder auch mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten durchaus auftreten könnten, diese Gruppe hier also relevant ist. Wenn sie eine gewisse Relevanz hätte, was kann man zu der Übertragbarkeit der Effekte auf die vorbehandelten Patienten sagen? Gibt es da irgendwelche Hinweise aus der weiteren Evidenz darum herum?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann nur den ersten Teil beantworten. Wir haben mehrfach diskutiert, auch im Rahmen der PD-1-Inhibitoren, ob BRAF-Inhibitoren wirklich immer die Erstlinie ist. Nein, auch das ist im Moment offen. Wir haben diskutiert, dass wir vergleichende Studien leider nicht haben. Wir richten uns nach sehr individuellen Gesichtspunkten, zum Beispiel danach, wie hoch die Krankheitsdynamik ist. Wir wissen, dass wir extrem hohe Remissionen mit den BRAF-Inhibitoren hinbekommen, jetzt in der Kombination noch mehr, während bei einem langsam verlaufenden Krankheitsbild eine Immuntherapie durchaus korrekt wäre. Die Daten haben wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Wir wissen aus der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren, dass die grundsätzlich auch in der Zweit- oder Drittlinie hervorragend funktionieren, also bei vorbehandelten Patienten. Die Erfahrung mit der Kombination, die wir aus Studiendaten haben, ist begrenzt. Es gibt Phase-II-Studien, wo vorbehandelte Patienten – sowohl mit Immuntherapie als auch mit Chemotherapie – mit der Kombination behandelt worden sind und wo auch ein klarer Hinweis auf einen Nutzen vorhanden ist. Ob der eins zu eins übertragbar ist, ist offen. Wir wissen, dass bestimmte Faktoren für die klinische Effizienz der BRAF/MEK-Kombination beeinflussend sind. Das sind: Wie weit ist die Tumorerkrankung fortgeschritten, zum Beispiel messbar als erhöhtes LDH, oder wie viel Organsysteme sind betroffen? Das ist bei Patienten, die in der Zweit-, Dritt- oder Viertlinie behandelt werden, oftmals weiter fortgeschritten. Wir wissen, dass solche Patienten grundsätzlich schlechter ansprechen, was im Übrigen nicht nur für die BRAF/MEK-Kombination gilt, sondern auch für andere Therapieformen wie Chemotherapie oder auch die Immuntherapie. Insofern haben wir nur einen Hinweis, dass dort klinische Aktivität ist. Wie weit die Erstliniendaten auf Patienten im fortgeschrittenen Stadium übertragbar sind, ist unklar. Aber dass es einen Wirkungsnachweis gibt, ist durch die Phase-II-Daten klar belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Eine Nachfrage zu den Phase-II-Studien. Das sind aber keine randomisierten Vergleiche, die Sie da als Studie heranziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Es ist eine dreiarmlige Phase-II-Studie, die vorhanden ist, die mir im Moment im Kopf ist, die auch eine Randomisierung vorsieht. Vielleicht kann Novartis auch noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte, auch dazu.

Frau Dr. Chr. Müller: Genau, auch dazu. Ich wollte diese Frage auch stellen. Ich fand es sehr erhellend, dass es unabhängig vom Angriffspunkt bestimmte Faktoren gibt, die auf jeden Fall dafür sprechen, dass in einer Zweitlinientherapie das Ansprechen möglicherweise schlechter ist. Zur Phase-II-Studie. Die EMA weist auf die andere Nomenklatur, die BRF113220-Studie, hin. Da wird – bitte korrigieren Sie mich, ich habe es nicht genau verstanden – darauf hingewiesen, dass der Benefit nicht so groß ist wie in der First-Line. Auf jeden Fall ist es eine geringe Fallzahl. Aber das sind alle Patienten, die bereits in der First-Line einen BRAF-Inhibitor bekommen haben. Ist das richtig? Sie haben die Übertragbarkeit auf die Immuntherapie angesprochen. Es geht darum, dass man in der First-Line auch eine Immuntherapie in der Praxis hat. Ist diese Übertragbarkeit gegeben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Lilla, bitte.

Frau Dr. Lilla (Novartis Pharma): Vielleicht teile ich es in zwei Antworten auf. Zunächst zur Studie BRF113220. Das ist die genannte randomisierte Phase-II-Studie, in der die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib mit der Dabrafenib-Monotherapie verglichen wurde. In dieser Studie war zum einen eine Vortherapie erlaubt. In diesem Fall war es aber in den meisten Fällen eine Chemovortherapie. Es gab in dieser Studie auch die Möglichkeit, den Therapiearm zu wechseln, also von der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor auf die Kombinationstherapie zu wechseln. Bei diesem Wechsel

nach einem Progress unter BRAF-Inhibitor hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der Kombination nach Progression unter BRAF-Inhibitor nicht mehr so ausgeprägt ist wie in der First-Line. Das ist aber ein komplett anderes Setting als das, was wir mit der Immuntherapie mit Ipilimumab, PD-1 oder Ähnlichem diskutieren, einfach deshalb, weil der Wirkmechanismus hier ein ganz anderer ist.

Zur Immunvorthherapie. Hierzu muss man sagen, die Studien, die gelaufen sind, also COMBI-d und COMBI-v, sind in einer Zeit gelaufen, wo weder Ipilimumab in der First-Line zugelassen war noch die PD-1-Inhibitoren zur Verfügung standen. Das heißt, damals hat sich die Frage nicht gestellt, eine Immunvorthherapie zu ermöglichen. Eine Chemovorthherapie war zu diesem Zeitpunkt auch nicht mehr adäquat, weil man schon die BRAF-Inhibitoren zugelassen hatte.

Wir können die Frage im Moment basierend auf validen Studiendaten nicht abschließend beantworten, inwieweit der Zusatznutzen der Kombination vs. der BRAF-Monotherapie nach einer etwaigen vorausgegangenen PD-1-Inhibitor-Therapie genauso gegeben ist. Da spielen die Faktoren hinein, die auch von den Fachgesellschaften genannt wurden, die weiter fortgeschrittene Erkrankung, erhöhte LDH und Ähnliches. Es gibt im Prinzip momentan keine Hinweise, dass eine Immuntherapie mit den BRAF/MEK oder dem MAPK-Signalweg interferiert – das hat auch die EMA im EPAR so beschrieben –, einfach weil es komplett unterschiedliche Wirkmechanismen sind.

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

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht muss man dazu noch sagen: Die Situation, die wir heute haben, ist sicherlich noch eine Spur unklarer geworden, als wir sie vor zwei Jahren hatten, wo wir gesagt haben, die BRAF-Inhibitor-Therapie mit den spezifischen Monotherapien wirkt schneller und ist daher eher für Patienten geeignet, die eine rapide Progression haben, während die Immuntherapie mit Ipilimumab eher langsam wirkt. Diese Situation hat sich heute verändert. Wir haben durchaus die Wahl zwischen der Therapie mit PD-1-Antikörpern und einer BRAF-Inhibition, weil wir sehen, dass beides auch bei weiter fortgeschrittenen Patienten wirkt. Insofern sind wir in der Diskussion der Leitlinien dort auch wesentlich offener. Man muss vielleicht eines sagen: Es scheint so zu sein, dass die Tumorausbreitung, das heißt die Anzahl der befallenen Organe, die Ausbildung der Metastasen, hier für die Frage: Ist das ein Faktor, der das Ansprechen und die Überlebenszeit beeinflusst?, anscheinend wesentlich wichtiger ist als die Frage, ob dieser Zustand in der First-Line schon vorhanden ist oder erst nach Progress in der Second-Line eintritt. Festhalten muss man: Dazu gibt es natürlich keine formale Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es noch Fragen zu diesem Themenkomplex? – Dann würde ich auf die therapiebedingten Nebenwirkungen überleiten. Hier ist von der DGHO vorgetragen worden, dass es zur Verhinderung substanzklassenspezifischer Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitor-Monotherapie, insbesondere der kutanen Sekundärneoplasien, käme. Weiter gebe es eine klinisch relevante Verzögerung und eine Nichtverhinderung der Resistenzentwicklung. Die ADO hat die Vorteile, die die DGHO beschrieben hat, auch gesehen, sagt aber, es komme doch zu häufigerem Auftreten von Fieber. Kann man dazu noch ein paar Takte sagen, oder ist das so unwidersprochen hier im Raume stehend, dass wir es so antizipieren können? – Herr Wörmann, vielleicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Was uns damals in der Verumafenib-Anhörung hier sehr irritiert hatte, war die Frage der relativ unklaren, aber hohen Inzidenz von sekundären Hautneoplasien verschiedenster Art, die wir inzwischen klarer sehen. Inzwischen wissen wir, dass es möglicherweise etwas mit den Melanom-Patienten zu tun hat, weil die bestimmte RAS-Mutationen in Hautzellen haben. Durch die BRAF-Inhibitoren gibt es eine paradoxe Reaktivierung. Dazu passt, dass andere Erkan-

kungen, bei denen wir bei BRAF-Mutationen diese Inhibition einsetzen, gar nicht oder in sehr viel geringerer Inzidenz aufzutreten scheinen. Es hat wirklich etwas mit der Hautvorschädigung zu tun. Es ist für die Akzeptanz der Patienten natürlich enorm gut, dass sie nicht laufend damit rechnen müssen, eine zweite Hautneoplasie zu bekommen. Insofern sehen wir das als einen ganz klaren patientenrelevanten Nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Themen, Fragen? – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Wir hätten dazu noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Zur Datenlage braucht man da nicht viel zu sagen. Wie sehen Sie den klinischen Stellenwert einer Monotherapie? Der pU selber hat vorgetragen, dass er es abweichend vom Anwendungsgebiet eigentlich nur sieht, wenn BRAF-Inhibitoren nicht infrage kommen, also nur für eine ganz kleine Gruppe. Was für Patienten sind das, und wie wäre für diese Patienten der Stellenwert der Immuntherapie, die es dann möglicherweise auch gäbe? Es gibt ja nicht nur BRAF-Inhibitoren oder Trametinib, sondern auch die Immuntherapie. Wir wollen eine Vorstellung haben – auch wenn beim Zusatznutzen schon relativ klar ist, in welche Richtung es geht –, wie der Stellenwert wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Herrn Professor Schadendorf. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Der Anteil der Patienten für eine Trametinib-Monotherapie ist sehr klein, geschätzt wahrscheinlich in der Größenordnung von 1 bis 2 Prozent, insbesondere bei den Patienten, bei denen keine BRAF-Inhibitor-Therapie durchgeführt werden kann, zum Beispiel aus kardialen oder anderen Gründen. Dann hatten Sie schon die Competition mit der Checkpoint-Blockade erwähnt, vor allen Dingen für PD-1-Antikörper, die möglicherweise dann nicht durchgeführt werden kann, wenn zum Beispiel manifeste Autoimmunerkrankungen oder derartige Dinge vorhanden sind, wo man vielleicht zurückhaltender wäre. Daher ist der Anteil der Patienten, die dann tatsächlich mit einer Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor behandelt werden, sehr klein. Der neue Standard bei den BRAF-V600-Mutierten ist sicherlich die Kombination von BRAF und MEK oder alternativ eine PD-1-Therapie.

Frau Dr. Chr. Müller: Das noch einmal zusammengefasst: wenn die anderen nicht infrage kommen, weder Immuntherapie noch eine kombinierte Therapie.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Korrekt. Wenn die Hauptsäule nicht zum Tragen kommt, ist das dann eine Alternative, die eine Wirksamkeit immerhin klar gezeigt hat.

Frau Dr. Chr. Müller: Gegenüber Chemotherapie.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Gegen Chemotherapie, genau.

Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht ist es hier besonders zu sehen. Normalerweise, wenn wir Kombinationen in der medikamentösen Tumorthherapie einsetzen, haben wir das Problem, dass wir vielleicht wegen Nebenwirkungen oder Verträglichkeitsproblemen tatsächlich einen der Partner infrage stellen. Das Besondere hier ist, dass die meisten verträglichkeitsrelevanten Punkte in der Kombination besser sind als in der Monotherapie. Ich glaube, auch das führt dazu, dass wir die Situation

so gut wie nie haben werden, dass wir wirklich sagen, den behandeln wir nur mit MEK-Inhibitor-Monotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Themen, die aus Sicht der Stellungnehmer angesprochen werden sollten, müssten, dürfen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Erkenntnisse der letzten 50 Minuten darzustellen. Bitte schön, Herr Holler.

Herr Dr. Holler (Novartis Pharma): Herzlichen Dank, Herr Hecken. – In Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit werde ich mich sehr kurz halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist diesmal auch einfacher als heute Morgen.

Herr Dr. Holler (Novartis Pharma): Da haben Sie allerdings Recht. Darauf wollte ich noch einmal kurz hinweisen. – Ich glaube, wir haben hier ein relativ außergewöhnliches Datenpaket, das wir glücklicherweise vorlegen können, aus zwei Phase-III-Studien und einer randomisierten Phase-II-Studie. Ich hatte es im Eingangsstatement schon kurz gesagt. Wir haben nicht nur im Gesamtüberleben, sondern auch in allen anderen relevanten Kategorien – Morbidität, Lebensqualität – statistisch signifikante Vorteile zeigen können. Ich glaube, so etwas sieht man relativ selten. – Vielen Dank für Ihre Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank allen Teilnehmern an dieser Anhörung. Danke auch, dass Sie die halbe Stunde länger gewartet haben. Wir haben jetzt immerhin fünf Minuten gut gemacht. Wir werden in unsere Betrachtungen und Einschätzungen einzubeziehen haben, was jetzt erörtert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.30 Uhr