

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Cobimetinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. April 2016
von 12.59 Uhr bis 14.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Henschel
Herr Dr. Isbary
Herr Dr. Knoerzer
Herr Prof. Dr. Ruof

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Diaz
Herr Dr. Schill

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

Herr Nouvertné
Herr Dr. Sickmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

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

Frau Barth
Frau Dr. Kleylein-Sohn

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Garbe
Herr Prof. Dr. Schadendorf

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und 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: 12.59 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur mündlichen Anhörung im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Basis ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 11. März 2016.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen Roche Pharma AG als Hersteller, dann die DGHO, dann ADO, dann Novartis Pharma GmbH, dann MSD SHARP & DOHME, dann Bristol-Myers Squibb, dann AMGEN und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für heute sind gemeldet: Frau Barth und Frau Dr. Kleylein-Sohn für Novartis, Herr Henschel, Herr Dr. Isbary, Herr Dr. Knoerzer und Herr Professor Dr. Ruof von Roche, Frau Diez und Herr Dr. Schill von AMGEN, dann Herr Professor Garbe und Herr Professor Dr. Schadendorf von der ADO, dann Herr Novertné und Herr Dr. Sickmann von Bristol-Myers Squibb, Herr Professor Dr. Wörmann von der DGHO - er war heute Morgen auch schon da - und Herr Dr. Kaskel von MSD sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann seien Sie uns herzlich willkommen.

Ich gebe den üblichen Hinweis darauf, dass wir ein stenografisches Wortprotokoll führen. Deshalb nennen Sie bitte Ihren Namen, Ihre Entsendeinstitution bzw. -organisation und benutzen Sie die Mikrofone. Wir werden zunächst natürlich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend zur Dossierbewertung und zu den für ihn relevanten Punkten Stellung zu nehmen.

Für uns wäre heute von einiger Relevanz, dass wir noch einmal die Fragestellung diskutieren, ob die vom IQWiG vorgenommene Herabstufung des Zusatznutzens mit Blick auf die Nebenwirkungsprofile gerechtfertigt ist, insbesondere mit Blick auf die Retinopathie. Dann sollten wir über die Frage sprechen, welche Datenschnitte für die Nutzenbewertung von Relevanz sind, und über die Frage, ob es positive Effekte auf Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte gibt, die hier noch besonders herausgestellt werden müssen und sollen. Das ist aber nur – das sage ich mal so – als erster Aufschlag gedacht. Wer beginnt? – Herr Professor Ruof, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken und verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, für diese freundliche Einführung. – Bevor wir nach dem Essen auf unser an Produkt Cotellic eingehen, lassen Sie mich kurz mein Team vorstellen: Sie haben neben mir Frank Henschel, der als Apotheker für das Dossier zuständig ist. Links neben ihm sitzt Privatdozent Dr. Isbary, der als Dermatoonkologe viele Erfahrungen mit Melanompatienten hat, der im Haus die Medizin vertritt und für die medizinischen Belange des Dossiers zuständig ist. Rechts von mir sitzt Herr Dr. Knoerzer als Statistiker, den Sie bereits von bisherigen Verfahren kennen. Mein Name ist Ruof. Ich bin zuständig für die HTA-Abteilung bei Roche.

Nun zu unserem heutigen Verfahren: Im Bereich des malignen Melanoms wurden dankenswerterweise in den letzten Jahren erhebliche Therapiefortschritte erreicht. In diesem Zusammenhang befassen wir uns heute mit der Kombinationstherapie von Cobimetinib und Vemurafenib im Vergleich zu der Monotherapie mit Vemurafenib, die wir bereits vor einiger Zeit in diesem Haus diskutiert haben.

Ein Zusatznutzen lässt sich aus unserer Sicht in drei Bereichen nachweisen. Im Bereich der Mortalität haben Sie eine Verlängerung des medianen Overall-Survivals um ca. fünf Monate: von 17 bis etwa 22. Das ist signifikant: eine Hazard-Ratio von 0,7 und ein oberes Konfidenzintervall von 0,9. Das entspricht etwa einer 30-prozentigen Reduktion des Sterberisikos. Im Bereich der symptomatischen

Morbidität haben Sie einen positiven Effekt, einen Zusatznutzen im Bereich von Schlaflosigkeit, Fatigue und Schmerz; das ist zu diskutieren, Herr Hecken, wie Sie bereits gesagt haben. Ebenso haben Sie bei der Lebensqualität einen positiven Effekt auf soziale und körperliche Funktionen. Im Bereich der Nebenwirkungen ist darüber hinaus zu vermerken, dass durch die Hinzunahme von Cobimetinib eine Halbierung der kutanen Neoplasien einhergeht – im Vergleich zur Monotherapie. Diese Situation hatten wir beim bisherigen Verfahren zu Vemurafenib schon diskutiert.

Vor diesem Hintergrund erfüllt die Kombinationstherapie aus unserer Sicht die Kriterien eines beträchtlichen Zusatznutzens. Die Evidenzgrundlage für diese Bewertung bildet die coBRIM-Studie, eine Studie an knapp 500 Patienten, die die Einfachblockade des relevanten Signalwegs mit der Doppelblockade durch einen BRAF-Inhibitor und durch einen MEK-Inhibitor vergleicht. Der in dieser Studie gezeigte Zusatznutzen im Bereich des Gesamtüberlebens wurde im Wesentlichen vom IQWiG so anerkannt und als Grundlage für einen beträchtlichen Zusatznutzen eingeschätzt.

Allerdings kommt das IQWiG im Kontext der Aufrechnung der Effekte zu einer konservativeren Beurteilung. Hierbei kommen zum einen die zurückhaltendere Einschätzung hinsichtlich der Nebenwirkungen zum Tragen, zum anderen die Nichtanerkennung des positiven Effektes bei der symptomatischen Morbidität und der Lebensqualität. Lassen Sie mich auf diese beiden Punkte kurz eingehen.

Zunächst zum ersten Punkt, dem Zusatznutzen im Bereich der Krankheitssymptome und der Lebensqualität. Wie Sie bereits gesagt haben, Herr Hecken, liegt dieser differierenden Einschätzung des IQWiG die Verwendung eines anderen Datenschnitts zugrunde. Zu diesem Datenschnitt lagen dem IQWiG – anders als in unserem Dossier zum ersten Datenschnitt – keine Responderanalysen vor. Folgende Argumente möchten wir in diesem Zusammenhang anfügen. Im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan werden Datenschnitte für jeden Endpunkt präspezifiziert. Diese Schnitte sind für den jeweiligen Endpunkt als finaler und entsprechend als reifer Datensatz anzusehen. An diesen haben wir uns orientiert, und diese haben wir dem Dossier zugrunde gelegt. Das IQWiG ist dem nicht gefolgt und hat für sein Gutachten einen nachfolgenden Adhoc-Datenschnitt verwendet. Wie gesagt, lagen dafür die Responderanalysen, die gemäß IQWiG-Methodenpapier vom IQWiG und vom G-BA gewünscht sind, nicht vor. Diese haben wir in unserer Stellungnahme nachgereicht. Sie bestätigen die im Dossier dargestellten Responderdaten des präspezifizierten finalen Datenschnitts nahezu exakt. Die Hazard-Ratios für die Symptome Insomnia, Fatigue und Schmerz liegen allesamt zwischen 0,6 und 0,75 mit einem oberen Konfidenzintervall, das deutlich unter der 1 liegt. Gleiches gilt für die Funktionsskalen der sozialen und körperlichen Funktionen, also als Repräsentant für die Lebensqualität. Ein Zusatznutzen liegt so im Bereich der Symptome und der Lebensqualität zweifellos vor.

Dann zum zweiten Kritikpunkt des IQWiG, zu den Nebenwirkungen: Hierbei sind zunächst natürlich die Nebenwirkungen zu besprechen, die unter der Kombinationstherapie häufiger auftreten. Das sind insbesondere die serösen Retinopathien, gastrointestinale Ereignisse und die Fotosensitivität. Bei den serösen Retinopathien ist zunächst darauf hinzuweisen, dass es sich um transiente Nebenwirkungen handelt, mit denen im Rahmen der Studienplanung gerechnet wurde. Aus diesem Grunde hat man eine sehr engmaschige Überwachung der Patienten durchgeführt. Und wie in der Fachinformation dargestellt wurde, konnten diese Nebenwirkungen durch entsprechende Anpassungen der Dosis bzw. durch Beendigung der Therapie oder Therapiepausen gut beherrscht werden. Eine dauerhafte Erblindung trat bei keinem Patienten auf. Bei den gastrointestinalen Ereignissen ergibt sich unter der Kombinationstherapie eine Häufung bei Diarrhoe, aber auch bei Übelkeit und Erbrechen. Das sind zweifellos unangenehme Nebenwirkungen, aber ebenso wie bei der gesteigerten Fotosensitivität sind diese Nebenwirkungen medizinisch gut beherrschbar und stellen auch angesichts der Grunderkrankungen kein unbeherrschbares Problem dar. Es ist beherrschbar, managebar und reversibel.

Weiterhin haben diese Symptome und die Nebenwirkungen keine negativen Effekte auf die Lebensqualität, die insgesamt unter dem Produkt eine Verbesserung zeigt. In diesem Zusammenhang ist weiter darauf hinzuweisen, wie ich bereits am Anfang gesagt habe, dass die wichtigen Nebenwirkungen der Monotherapie durch die Hinzunahme eines weiteren lebensverlängernden Medikamentes gemildert werden. Dies trifft auf die bereits genannten sekundären Neoplasien ebenso zu wie auf die Alopezie und die Hyperkeratosen, die jeweils mit einer Hazard-Ratio von 0,29 bis 0,45 im Kombinationsarm deutlich seltener auftraten als unter Monotherapie. Bei diesen Nebenwirkungen führt also die Hinzunahme eines weiteren lebensverlängernden Medikamentes zusätzlich noch zu einer Optimierung des Nebenwirkungsprofils.

Zusammenfassend gesagt, verfügt Cobimetinib so aus unserer Sicht über ein sehr ausgewogenes Profil mit einem beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen bildet sich in den Dimensionen Mortalität, symptomatische Morbidität und Lebensqualität ab. Dies ist verbunden mit einem Nebenwirkungsprofil, welches in Teilbereichen der Monotherapie überlegen ist und welches sich in anderen Teilbereichen als beherrschbar erweist.

Zudem erfüllt die zugrunde liegende coBRIM-Studie die Kriterien eines Beleges. Wir haben uns bei unserer Einschätzung an den CHMP-Guidelines orientiert und sehen gemäß den Guidelines den Evidenzgrad eines Beleges als erfüllt an. – Wir freuen uns auf die Diskussion, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Ausführungen, Herr Ruof. – Zunächst einmal bin ich froh, dass Sie entgegen dem Wording in Ihrer Stellungnahme, was die nichtprimären Endpunkte angeht, nicht mehr von „confirmatorischen Analysen“ sprechen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass all die Analysen für die sekundären Endpunkte und auch für die patientenberichteten Endpunkte, die in Ihrem Studienprotokoll noch nicht einmal den Status von sekundären Endpunkten haben, confirmatorische Analysen seien. Das ist natürlich nicht richtig. Confirmatorisch ist in Ihrer Studie lediglich die Analyse des PFS. Deshalb bin ich froh, dass Sie das in Ihren Ausführungen jetzt so nicht noch einmal vorgebracht haben.

Was die Datenschnitte angeht, ist es richtig, dass wir nicht auf den ersten Datenschnitt vom 9. Mai 2014 zugegriffen haben, was das Overall-Survival und die patientenberichteten Endpunkte angeht – aus dem Grund, dass zu diesem Zeitpunkt, der primär zur Auswertung des PFS gedacht war, nur sehr wenig Information zu diesen anderen Endpunkten vorlag. Das betrifft das Overall-Survival, aber auch die patientenberichteten Endpunkte. Der Zeitraum, den wir ausgewertet haben, also jetzt die Zeit bis zum Zyklus 8, war zu diesem frühen Zeitpunkt von sehr wenigen Patienten durchlaufen. Deshalb war sehr wenig Information in dieser Analyse. Aus diesem Grund haben wir den späteren Zeitpunkt gewählt, um ein sichereres Ergebnis zu erlangen. Das halte ich auch nach wie vor für die richtige Entscheidung.

Sie hatten zu diesem Zeitpunkt – das ist richtig – keine Responderanalysen vorgelegt. Auf der anderen Seite haben Sie aber Daten zu diesem Datenschnitt vorgelegt – auch für die patientenberichteten Endpunkte.

(Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma) nickt)

Deshalb wäre mir jetzt primär nicht klar, warum wir diese Daten nicht verwenden sollten.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Frau Wieseler, Sie sprachen vor allem zwei Punkte an. Ich versuche, sie der Reihe nach abzuarbeiten. Das Erste ist das, was Sie gesagt haben, mit dem „final, konfirmatorisch“. Das ist durch ein Komma getrennt. Es gibt Analysen, die für diese Endpunkte final sind. Andere sind konfirmatorisch. Ich bin bei Ihnen, dass nicht jede Analyse konfirmatorisch ist. Allerdings ist es für PFS, ORR und OS konfirmatorisch. Die stehen in der Testhierarchie.

Jetzt geschwind zu den Datenschnitten: Da muss ich ein ganz kleines bisschen ausholen. Für eine gut geplante Studie – das ist ja ein RCT – überlegt man sich vorzeitig: Was sind die primären Endpunkte oder die der Testhierarchie? Und: Wann habe ich genug Informationen, um diese adäquat auszuwerten? Dies ist quasi die Basis für die Erstellung der Fallzahlplanung etc. Zu diesen Zeitpunkten muss ich mich an diese Präspezifikation halten, wenn diese Studie nicht völlig willkürlich ausgewertet werden soll. Deswegen gibt es pro Endpunkt Analysen, die die finale oder eben die konfirmatorische Analyse sind. Das war für alle Endpunkte, die keine Time-to-Event-Endpunkte waren, dieser erste Datenschnitt für PFS. Es gibt einen weiteren final, konfirmatorischen für OS ganz einfach deshalb – Sie erleben das bei allen onkologischen Studien –, weil es länger dauert, bis die Events – Gott sei dank für die Patienten – für OS eingetreten sind.

Eine Ausnahme davon bildet die Safety. Denn wir haben schon besprochen, dass es bei der Safety um die Akkumulation des Wissens geht. Da ist immer das Aktuelle das Beste, um zu erkennen: Gibt es irgendwelche Signale in dem Datensatz?

In dieser speziellen Situation kam dazu, dass die Behörden zweimal eine Posthoc-Informationserweiterung wollten: einmal die FDA, die einen aktuelleren Safety-Datenschnitt wollte. Das haben wir schon besprochen. Fair enough auf gut Deutsch. Das ist eine Akkumulation des Wissens. Weiterhin wollte die EMA mehr wissen über den Stand der Entwicklung des OS-Schätzers. Dann hat man eben gesagt: Wenn wir schon OS noch einmal anschauen gemäß EMA-Wunsch, dann schauen wir alles andere auch noch einmal an. Das waren zwei Posthoc-Analysen, die nicht in der Präspezifikation dieser Studie waren. Wenn wir alles aufbrechen, was wir ursprünglich planten, dann ist die Studie, wie gesagt, offen für Willkür. Deswegen wollten wir das nicht.

Warum halte ich das heute für gar keine so besorgniserregende Situation? Wir haben für formale Vollständigkeit – wie gesagt, nicht dass wir jetzt diesen Posthoc-Datenschnitt der EMA besonders hervorheben wollen – die Responderanalysen gemacht. Wenn Sie die Ergebnisse anschauen, sehen Sie: Sie entsprechen grosso modo den Ergebnissen dessen, was wir als final, konfirmatorisch betrachten. Also: Egal, welchen Datenschnitt Sie betrachten, ist das im Grunde immer das gleiche Ergebnis, das wir zu bewerten haben.

Ich hoffe, ich habe alles erwischt, Frau Wieseler. Sonst sagen Sie Bescheid.

(Frau Dr. Wieseler meldet sich zu Wort)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, sagen Sie Bescheid.

(Heiterkeit)

Frau Dr. Wieseler: Ich sage Bescheid. – Herr Knoerzer, vielen Dank. Ich kann ein paar Sachen nicht wirklich nachvollziehen. Wir haben uns das Studienprotokoll und auch den Analyseplan angeschaut, um genau herauszufinden, wann Sie denn eigentlich was analysieren wollten. Das ist für uns daraus nicht hervorgegangen. Ich kann auch hier im Moment nicht nachvollziehen, wieso Sie das Overall-Survival zum Beispiel in der Teststrategie sehen, weil ich das in Ihrem Protokoll ganz klar als sekundäre Efficacy-Analyse sehe. Also, wie gesagt: Das ist für uns aus den Studienunterlagen, wie Sie es jetzt beschreiben, nicht hervorgegangen.

Unabhängig davon versuchen wir natürlich, uns vor Willkür zu schützen. Da gebe ich Ihnen recht; da kann man nicht einfach irgendwie auswerten. Gleichzeitig spielt aber auch das Kriterium, ob etwas confirmatorisch in der Primärstudie ausgewertet wird, für uns nicht so sehr eine Rolle, weil wir versuchen, die Gesamtheit der Informationen abzugreifen. Unter diesem Aspekt der Gesamtheit der Informationen und einer möglichst aussagekräftigen Information haben wir uns eben für den späteren Datenschnitt entschieden.

Was Sie beschreiben, ist richtig, dass wir nämlich, jetzt da die Responderanalysen für diesen späteren Datenschnitt vorliegen, eine andere Informationsanlage haben, als das vorher der Fall war. Mir ist jetzt erst einmal nicht klar, warum Sie nicht diese Responderanalyse direkt mit dem Dossier eingereicht haben, weil Sie ja die patientenberichteten Endpunkte über die EMA-Anfrage hinaus für das Dossier ausgewertet haben. Das war ja keine EMA-Anfrage.

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

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank, Frau Wieseler. – Welcher Datenschnitt zu verwenden ist, ist wirklich ein Thema, das Gegenstand eines Gelehrtenstreites sein kann. Da gibt es Argumente für unseren Ansatz – ich denke, das sind sehr gute Argumente –, dass man sagt: Man muss es präspezifizieren. – Man kann auch andere Ansätze wählen. Das Entscheidende ist aus meiner Sicht: Wir haben jetzt für beide zur Diskussion stehenden Datensätze eine umfangreiche, also eine vollumfängliche Datentransparenz geschaffen. Die Ergebnisse sind jeweils gleich sinnig. Daher ist der, wie ich sagen möchte, Gelehrtenstreit jetzt ohne Einfluss auf die Effekte und auf den Zusatznutzen, der hier im Raum steht. – Herr Knoerzer? – Er hat keinen Punkt mehr, gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer würde den Gelehrtenstreit noch gern fortführen.

(Heiterkeit – Herr Dr. Knoerzer winkt ab)

Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ganz kurz zu den Datenschnitten: Mir geht es jetzt nicht um die Frage, ob confirmatorisch und angeordnet oder nicht. Aber ich habe eine andere Frage dazu: Das Problem, wie ich das IQWiG verstanden habe bzw. wie wir das hier sehen, ist, dass wir inzwischen mit den im Stimmungsverfahren nachgereichten fünf verschiedene Datenschnitte haben. Zu jedem bis auf den ersten, bei dem wir eigentlich alles ausgewertet haben, haben wir jeweils unterschiedliche Endpunkte bzw. Informationen zu unterschiedlichen Endpunkten.

Zum zweiten Datenschnitt, der von der FDA angefordert war, haben wir nur die UEs. Zum dritten Datenschnitt vier Monate später, den die EMA angefordert hatte, haben wir die Morbiditätsendpunkte, Gesamtüberleben, aber nicht die Safetyendpunkte. Die fehlen da wiederum vier Monate später. Dann haben wir den vierten Datenschnitt weitere sieben Monate später, wo wir wiederum das Gesamtüberleben haben, den das IQWiG nicht herangezogen hat, weil es den zeitlichen Unterschied zu groß fand. Jetzt haben Sie einen fünften Datenschnitt mit Safety-Daten nachgereicht. Er ist nur einen Monat nach dem vierten Datenschnitt, wo wir Overall-Survival haben, aber eben auch nichts anderes. Könnten Sie kurz etwas dazu sagen, warum Sie da Lebensqualität und Morbidität nicht erneut ausgewertet haben? Denn sonst hätten wir jetzt die komfortable Situation, dass wir relativ dicht beieinanderliegend für alle Endpunkte Ergebnisse hätten, was wir jetzt nicht haben.

Und interessehalber die Frage zum Overall-Survival beim vierten Datenschnitt für unser Verständnis: Warum haben Sie bei den UEs – Sie sagten, dass es eine geplante war, ob nun nach Studienplan oder nicht – einen Monat später den Cutoff gemacht? Halten Sie das für sinnvoll? Wenn man jetzt die

reiferen Datenschnitte, UEs und Gesamtüberleben heranziehen würde, hätte man sehr unterschiedliche Zeitpunkte. Wie sehen Sie das? Was kann man ableiten, wenn man eine Nutzen-Risiko-Abwägung machen möchte?

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

Herr Henschel (Roche Pharma): Das war eine sehr umfangreiche Frage. Ich versuche, sie von Anfang an bis zum Ende zu beantworten. Wir haben in der Tat zunächst den final-konfirmatorischen Datenschnitt im Mai 2014 gehabt. Danach folgt, wie Sie sagen, der FDA-Datenschnitt. Die FDA kann im Rahmen des Zulassungsverfahrens innerhalb von vier Monaten weitere Safety-Informationen anfordern. Das ist ein genereller Standardprozess und findet sich auch so im Code of Federal Regulations der FDA. Das hat die FDA hier getan aus dem Grund, dass wir bisher erst einen einzigen Datenschnitt hatten und der finale Datenschnitt von der Safety eventuell nicht mehr im Rahmen des Zulassungsverfahrens hereingekommen ist. Deswegen diese Abfrage zur Bestimmung der Konsistenz.

Der EMA-Datenschnitt war auch zuvor ungeplant. Das hat die EMA aus dem Grund gefordert, dass wir vorher glücklicherweise nur 18 Prozent Todesfälle hatten. Das war nicht genügend. Auch hier wollte die EMA die Konsistenz sehen und noch einmal einen Datenschnitt für OS, PFS und die Morbidität ersehen. Hier zeigte sich schon ein ganz klarer statistischer Vorteil für das OS. Die EMA allerdings hat die Safety nicht noch einmal erfragen müssen. Sie hat die Unterlagen von der FDA erhalten.

Dann haben wir die beiden chronologisch letzten Datenschnitte, die Sie angesprochen haben. Wir haben den finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben. Dieser war präspezifiziert auf 250 OS-Events. Dies ist im August 2015 eingetreten und damit zu einem glücklicherweise sehr späten Zeitpunkt. Dieser Zeitpunkt war dementsprechend bereits kurz vor der Zulassung und auch vor Finalisierung der SmPC. Hier sollte das Ergebnis für das Gesamtüberleben noch in die SmPC aufgenommen werden. Es war ein, wie gesagt, sehr kurzer Zeitraum. Sie wissen: Wir haben es mit einer multinationalen multizentrischen Studie zu tun. Wir haben einen unglaublich großen Datensatz. Die Auswertung für OS ist relativ schnell gemacht. Die Safetyendpunkte sind natürlich sehr viel zahlreicher und sehr viel aufwendiger, sodass man das aufbereiten und in Datenbanken einpflegen muss. Hierbei kam es deswegen zu dem zeitlichen Verzug. Allerdings zeigt es sich, dass die Ergebnisse des Safety-Datenschnitts insoweit identisch sind mit dem vorherigen Datenschnitt. Ich hoffe, damit die Frage beantwortet zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Henschel. – Herr Knoerzer und Frau Müller, falls sie eine Nachfrage hat, sonst Herr Eyding.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich möchte nur einige Sätze ergänzen. Der pharmazeutische Unternehmer, also wir, haben nur drei Datenschnitte durchgeführt: einen präspezifizierten für alle Endpunkte, einen für OS und Safety ganz am Schluss noch einmal wegen der Zeitknappheit. Der letzte für die Safety erschien uns unkritisch, weil es, wie gesagt, da es um die Akkumulation des Wissens geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, noch eine Nachfrage, dann Herr Eyding.

Frau Dr. Müller: Eine kleine Nachfrage: Ich habe es so verstanden, dass Sie praktisch den ersten Datenschnitt im Prinzip für die meisten Endpunkte als ausreichend betrachtet haben. Die anderen haben Sie gemacht, weil sie angefordert wurden. Sie haben es nicht für notwendig gehalten, jetzt da noch einmal auf die anderen Endpunkte zu schauen zu dem Zeitpunkt, zu dem Sie es noch einmal

angesehen haben. Sie haben das fachlich nicht für notwendig gehalten. Sehe ich das richtig, oder war es zu aufwendig? Sie haben das eben ein bisschen angedeutet mit den Safety-Daten.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Wir sind aus unserer Sicht wissenschaftlich statistisch korrekt vorgegangen. Das heißt: Wir haben uns an dem Präspezifizierten orientiert. Das macht auch Sinn. Sie wissen, dass ca. 50 Prozent der Patienten nach Erreichen des Progresses dann zum Beispiel Ipilimumab bekommen haben, also eine Sekundärtherapie. Das beeinflusst alle weiteren Datenschnitte. Aus diesem Grunde werden gerade in so einem sich entwickelnden Therapiefeld präspezifizierte Datenschnitte durchgeführt. Daran haben wir uns orientiert. Das gilt für die meisten Endpunkte. OS ist der spezielle Fall, den wir gerade diskutiert haben, bei dem es eben auf die Anzahl der Events ankommt. Bei der Safety geht es, wie Sie auch wissen, mehr um Pharmakovigilanz als um vergleichende Daten. Die spielen da nur zum Teil eine Rolle. Wichtig ist die Summe aller Daten, die man bei der Safety hat. Daher ist bei Safety immer wichtig, dass man letztendlich die letztverfügbaren Daten einbezieht. Die hatten wir mit der Stellungnahme ganz aktuell noch einmal eingereicht. Auch die sind ja konsistent zu dem, was bereits bisher gefunden wurde.

Daher ist die Message nochmals: Es gibt viele Datenschnitte. Ja, man kann auch streiten, welchen man hier nimmt. Aber egal, welchen man nimmt, die Daten die wir gezeigt haben, zeigen ein sehr homogenes Bild bezüglich Zusatznutzen in den Dimensionen Mortalität, symptomatische Morbidität, der Lebensqualität und in diesen Bild mit den Nebenwirkungen, wo teilweise eine Besserung und teilweise manageable Nebenwirkungen auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage von Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich frage noch einmal nach. Wir werden das hier besprechen. Wir machen natürlich schon vergleichende Bewertungen. Wir machen hier keine Signalerkennung.

Da Sie es gerade angesprochen haben, schließt sich eine Frage an die Kliniker an. Wie schätzen Sie diese höhere Rate von Patienten im Komparatorarm klinisch ein, die im Anschluss mit Ipilimumab behandelt wurden? Das waren 33 Prozent im Komparatorarm versus 23 Prozent im investigativen Arm. Wie schätzen Sie das in Bezug auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, auf die Reiferen ein? Denn hier war ein Crossover, das wir sonst haben, nicht im investigativen Arm vorgesehen.

Das ist meine erste Frage. Nachher kommt noch etwas zur Safety bei der Strahlentherapie. Das kann ich aber noch zurückstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Ich werde den Punkt mit den Daten noch einmal erwähnen, und mein Kollege Isbary geht gleich auf die Ipilimumab-Frage ein.

Zu den Daten: Frau Müller, mir ist wichtig zu betonen, dass es um den reifen Datensatz geht. Der reife Datensatz ist bei der Safety aus unserer Sicht immer derjenige, der alle Daten miteinbezieht, auch die, die praktisch nach Studienende weiter generiert werden und auch zum Teil nicht mehr vergleichend verfügbar sind. Das heißt: Safety sollte alles umfassen, nicht nur die Periode, in der die Studie vergleichend entwickelt war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Isbary und als nächster Redner Herr Wörmann.

(Zuruf: Mikro bitte!)

Herr Dr. Isbary (Roche Pharma): Es ist, wie schon vorher von Ihnen kurz angesprochen wurde, natürlich so, dass die duale Kombination mit dem BRAF- plus MEK-Inhibitor natürlich die deutlich wirksamere Therapie ist. Dadurch kam es auch viel später zum Progress. Dadurch kam es natürlich im Kontrollarm, im Verumafenib-Arm, früher zum Progressereignis. Dadurch erhielten die Patienten vorzeitiger Folgetherapien. Da haben wir uns natürlich gefragt: Warum ist in dieser Studie der Kontrollarm relativ stark ausgefallen im Vergleich zu anderen Studien? Da gab es diesen Unterschied, dass im Kontrollarm etwa 10 Prozent mehr Ipilimumab erhalten hatten und 1 bis 2 Prozent auch Unterschiede in den PD-1- bzw. PD-L1-Antikörpern hatten, sodass wir glauben, dass diese natürlich den Kontrollarm gestärkt haben, was natürlich auch letztendlich widerspiegelt, dass das Ergebnis, das wir erhalten haben, eine sehr konservative Einschätzung des Überlebensvorteils ist.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das ist derselbe Punkt. Wir hatten diesen Punkt mit den 10 Prozent auch angemerkt. Dazu nur der Hinweis, dass es sein könnte, dass der Überlebenszeitunterschied größer wäre zugunsten von Cobimetinib, wenn die Arme gleich besetzt gewesen wären. Ipilimumab an sich führt zu einer Überlebenszeitverbesserung. Der Kontrollarm ist dadurch etwas besser gewesen, als er sonst im Vergleich dazu wäre. Deswegen wird vielleicht der Überlebensvorteil in dieser Studie unterschätzt. – Darf ich noch eine zusätzliche Anmerkung machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das, was Sie machen, ist schon korrekt, aber wir sollten es aus klinischer Sicht vor dem etwas größeren Hintergrund sehen. Sie haben es hier mit einem reinen BRAF-Inhibitor verglichen. In der Klinik müssen wir zurzeit diskutieren: Behandeln wir jemanden mit Dabrafenib plus Trametinib oder mit Vemurafenib und Cobimetinib? Insofern machen wir schon einen Vergleich der Verfahren dazu.

Eine Frage ans IQWiG zurück: Wie belastbar sind die berechneten Unterschiede? Wenn wir uns nur nach den IQWiG-Berechnungen verhalten würden, würden wir Frauen mit Trametinib behandelt haben – das war die Geschichte mit dem erheblichen Zusatznutzen – und würden die mit etwas weniger Metastasierung, die einen Nachteil von Cobimetinib haben, auch mit Trametinib behandeln. Die anderen könnten wir mit Cobimetinib oder Trametinib behandeln. Im Grunde ist die Frage: Wie stabil sind die Berechnungen, was die Unterschiede angeht? Wir haben mit Trametinib die Diskussion gehabt: Ist das ein echter Unterschied oder ein berechneter Unterschied? Es wirkt hier so, als wäre überhaupt kein Unterschied da. Aber das scheint kein Substanzklasseneffekt zu sein – zugunsten der Frauen bzw. zulasten der Männer.

Das bezieht sich dann hier auf die Frage: Sie haben dieses Mal einen Unterschied ausgerechnet, dass die Nebenwirkungen bei Patienten mit weniger Metastasierung, also Stadium III, Stadium M1a und b, anders ausgeprägt sind, als wir es mit fortgeschrittener Metastasierung hätten. Das führt auch zu einer Beeinträchtigung des Gesamtnutzens. Wie stabil ist diese Berechnung, oder könnte dahinter auch eine Unsicherheit der Methodik stecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, Sie müssen darauf nicht antworten, weil es üblicherweise so läuft, dass wir die Fragen stellen, aber Sie dürfen es, wenn Sie möchten.

Frau Dr. Wieseler: Herr Wörmann, es ist natürlich immer eine Unsicherheit mit diesen Ergebnissen verbunden. Soweit wir sie beschreiben können, ist sie in den Konfidenzintervallen abgebildet.

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

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Sie hatten auf die Unterschiede zwischen den zwei Armen in der Nutzung von Ipilimumab hingewiesen. Ipilimumab als Second-Line-Therapie ist quasi ein Indikator für Therapien nach Versagen der Erstlinientherapie. Da sind noch weitere Therapien außer dem Ipilimumab eingesetzt worden. Letztendlich ist das, was wir an den verschiedenen Datenschnitten anschauen, ein Lead-Time-Bias. Früher oder später geht die große Mehrzahl der Patienten irgendwann in den Progress, sodass wir das praktisch zu dem Datenschnitt – die Zahlen, die Sie eben erwähnt haben – zu einem bestimmten Zeitpunkt sagen können: ein klarer Hinweis, dass das PFS in dem einen Arm länger ist als in dem anderen.

Darüber hinaus ist der Argumentation von Herrn Wörmann quasi beizupflichten. Wir haben mit Ipilimumab eine Substanz, für die gezeigt ist, dass das Überleben bei einem Teil der Patienten verlängert wird, sogar langfristig verlängert wird, sodass der Effekt speziell in der Gruppe der mit Ipilimumab behandelten Patienten dadurch verzerrt wird. Wenn das nicht gleichmäßig verteilt ist durch den Lead-Time-Bias, ist anzunehmen, dass dort, wo der Anteil höher ist, auch ein zusätzlicher Effekt zu erwarten ist. Insofern ist auch der Argumentation von Herrn Wörmann beizupflichten, dass anzunehmen ist, dass der Effekt, den man aktuell sieht, mit einem zehnpromigen Unterschied nach einem Jahr bzw. nach zwei Jahren in der Überlebensrate möglicherweise sogar mit der Kombination noch größer ist, und dass ein Kleinteil dieser Lücke durch das Ipilimumab gefüllt wird.

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

Herr Dr. Eyding: Ich muss noch einmal zu den Datenschnitten zurückkommen. Ich habe das noch nicht ganz verstanden. Die Frage ist eigentlich: Liegt mit der Einreichung des fünften Datenschnittes Cherrypicking vor? Für mich ist die einfache Frage: Gibt es noch neue Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten, die erhoben worden sind, die aber nicht berichtet worden sind, oder gibt es die nicht? Denn wenn es sie gäbe, wäre das eine Art von Cherrypicking. Dann würde man eigentlich gern den reifen Datensatz sehen. Wenn es gar keine neuen Daten gibt, weil alle Patienten schon zu den vorherigen Datenschnitten aus der Studie herausgefallen waren, ändert sich natürlich dadurch nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Keine weiteren Datenschnitte und keine weiteren Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage, weil ich Herrn Eyding so verstanden hatte: Aufgrund der Tatsache, dass nicht mehr viele Patienten zum Auswerten dagewesen wären - ist das ein Grund gewesen? Das hatte Herr Eyding gefragt. Könnten Sie das noch erläutern? Denn das kann ein valider Grund sein, wenn man kaum noch Patienten zu dem Zeitpunkt für diese Endpunkte hat.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Wenn die Patienten Progress erleiden, wird in der Studie weniger engmaschig weiterverfolgt, weil man sich dann vor allem noch das OS anschaut. Das heißt: Sie gewinnen ein paar Patienten, die spät rekrutiert werden und verlieren alle die, die früh rekrutiert wurden und PFS haben. Da kommt nicht mehr viel hinzu. Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage trifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Garbe, danach eine Frage von Herrn Eyding.

Herr Prof. Garbe (ADO): Kann es sein, dass wir uns hier vielleicht etwas in technischen Einzelheitediskussionen verlieren? Heute ist doch die Frage, wie man den Zusatznutzen der Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib im Vergleich zur Einzelsubstanz Vemurafenib bewertet. Da denke ich: Die Daten sind doch relativ klar. Wir haben uns mit dieser Frage beim Update der Leitlinie S3 „Malignes Melanom“ im letzten November ausführlich beschäftigt. Am 2. November hatten wir eine Konsensuskonferenz mit 31 medizinischen Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen sowie zusätzlich Patientenvertretern. Das, was sozusagen vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse heute klinisch klar erscheint, ist, dass bei BRAF-V600-Mutationen eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor durchgeführt werden sollte, alternativ eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie, wobei wir bisher keine Daten zur besten sequenziellen Anwendung dieser Therapien haben. Der Standard für BRAF-Inhibition ist sozusagen die Kombination zwischen einem BRAF- und MEK-Inhibitor.

Insgesamt haben wir die Kombinationen von Vemurafenib plus Cobimetinib gleichwertig mit der Kombination von Dabrafenib und Trametinib bewertet. Etwa der Zusatzgewinn an PFS, an Overall Survival und auch an Lebensqualität, was ja auch für die Kombination Dabrafenib und Trametinib gezeigt worden ist, sind absolut vergleichbar.

Daher ist es zunächst aus unserer Sicht schwer nachzuvollziehen, dass sozusagen der Kombination Vemurafenib und Cobimetinib nur ein geringer Zusatznutzen, dagegen der Kombination von Trametinib und Dabrafenib ein beträchtlicher Zusatznutzen zuerkannt werden soll. Wir haben uns mit der Frage beschäftigt: Womit begründet man das eigentlich? Man kann es sozusagen nur mit dem Nebenwirkungsspektrum begründen. Das Nebenwirkungsspektrum beider Kombinationen ist relativ gleich, sozusagen mit etwas Verschiebung der Schwerpunkte – beim einen etwas mehr Pyrexie, beim anderen etwas mehr Durchfälle und Laborwertverschiebungen –, aber aus klinischer Sicht, wenn man langfristig die Behandlung des metastasierten malignen Melanoms betrachtet, ist das sozusagen ein geringes Nebenwirkungsspektrum, wenn wir es zum Beispiel mit Chemotherapien und Polychemotherapien vergleichen.

Die Nebenwirkungen machen uns aus klinischer Sicht keine Bedenken. Daher bleibt für mich letzten Endes der Vorschlag des IQWiG, hier auf einen geringen Zusatznutzen zu erkennen, schwer nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Die Diskussion der Details, die Diskussion der Methodik, die Diskussion, welche Datenschnitte mit welcher Validität hier berücksichtigt werden können, dienen gerade dazu zu diskutieren, ob eine unterschiedliche Bewertung am Ende gerechtfertigt ist oder nicht.

Vor diesem Hintergrund muss man sich manchmal auch in diese Niederungen begeben, um beurteilen zu können, ob bestimmte Daten und auch die jetzt nachgereichten Daten verwertbar und verwendbar sind für die Bewertung. Deshalb möchte ich dem Eindruck entgegenwirken, dass es uns hier nicht um die Fragen ging: Wie wirkt das Produkt? Ist das gut? Ist es nicht gut? Vielmehr muss es, um bestimmte Ableitungen treffen zu können, eine gewisse methodische Qualität geben, die der Bewertung zugrunde liegt. Deshalb wird darüber gestritten. – Ich habe jetzt Herrn Eyding und Frau Müller sowie Frau Wieseler als Erste. Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte kurz auf die Diskussionen zurückkommen, ob diese Imbalance in der Folgetherapie mit Ipilimumab hier eine Rolle spielt. Ich denke: eigentlich nicht. Denn was wir betrachten wollen, ist im Grunde genommen die Behandlung von Patienten im Behandlungsalltag. Sie würden, wenn ein Patient unter der Kombination einen Progress hat, auf jeden Fall weiterbehandeln. Da

spielt es erst einmal keine Rolle, womit Sie dann weiterbehandeln. Der Behandlungsalltag ist im Grunde genommen eine Therapiesequenz. Deshalb würde ich auch nicht denken, dass die Frage, ob es diese Therapiesequenz in der Studie gibt, uns verunsichern sollte, was den beobachteten Effekt in der Studie angeht. Ich halte es nicht für relevant, dass es diese Imbalance gibt. Diese Imbalance ergibt sich aus dem früheren Progress. Aber der Patient hat im Grunde genommen eine Therapiesequenz auch nach dem früheren Progress. Wie gesagt: Es findet kein Abbruch der Behandlung im Behandlungsalltag statt.

Ich habe noch eine zweite Frage. Die Studie hat ausschließlich Patienten eingeschlossen, die noch nicht vorbehandelt waren. Wissen wir irgendetwas über die Reaktionen von Patienten, wenn bereits mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht darf ich eine Präzisierungsfrage stellen. Frau Wieseler, ich habe zu Ihrem ersten Einwand die Argumentation nicht so richtig verstanden. Das mag daran liegen, dass ich nur Jura studiert habe. Aber ich sage laienhaft: Wenn ich den Vergleichsarm stärken, muss oder kann es doch – jedenfalls für mich nachvollziehbar – zu den verzerrenden Effekten kommen, die Professor Wörmann und andere dargestellt haben. Mit welchem Argument haben Sie das jetzt ausgehebelt? Das Argument, wenn Sie sagen, das sei eher relevant, habe ich persönlich nicht verstanden. Vielleicht haben es alle anderen verstanden, dann nehmen Sie es bitte einfach einmal so und sagen es noch einmal, dann ist es okay. Aber ich habe es nicht kapiert.

Frau Dr. Wieseler: Dieses Argument beruht auf der Annahme, dass wir nur beschreiben möchten, ob die einmalige Behandlung mit der Therapie versus der Behandlung mit der Monotherapie ein Zusatznutzen bedeutet. Was wir aber eigentlich wissen wollen: Wenn wir im normalen Behandlungsalltag die Kombination oder die Monotherapie einsetzen – welches Präparat hat dann einen Vorteil? Der normale Behandlungsalltag beinhaltet aber, dass auch die Patienten, die die Monotherapie bekommen und einen Progress erleiden, weiterbehandelt werden.

Das heißt: Wenn wir diese Weiterbehandlung für kritisch halten würden – Das ist für mich eine künstliche Fragestellung. Wir vergleichen eigentlich diese Therapiestrategien. Ergibt sich in der Therapiestrategie, die wir aktuell anwenden, ein Vorteil, wenn die Kombination einsetzen, im Vergleich zu der Situation, in der wir die Monotherapie einsetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf antworten? – Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich bin erfreut, diese Argumentationsweise zu hören. Denn diese Argumentationsweise würden wir als Kliniker oder auch als Patientenvertreter wahrscheinlich vorbringen, weil uns natürlich am Ende interessiert: Wie lange bin ich tatsächlich in der Lage, bei guter Lebensqualität zu leben - egal, welche ich Therapie bekommen habe? Die ärztliche Kunst besteht darin, die beste Medikation und die beste Sequenz für den Patienten zu finden. Insofern teile ich Ihre Ansicht völlig.

In der Vergangenheit war es so, dass Sie mit Verzerrungspotenzialen argumentiert haben und dass wir versucht haben, gerade bei Sitzungen wie diesen hier herauszufinden, was der Impact einer isolierten Therapie ist, insbesondere ob sie in der Erst- oder in der Zweitlinie gekommen ist, und wie der Gesamteffekt abzuschätzen ist. In der Tat ist es natürlich jetzt so: In den vergangenen Verfahren bei Melanomen ist es insofern relativ einfach gewesen, als wir keine effektiven Medikamente zur Verfügung hatten und insofern nachfolgende Therapien zwar gegeben worden sind, zum Beispiel Chemo-

therapien. Aber von ihnen wissen wir, dass sie keinen tatsächlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt haben.

Glücklicherweise ist die Situation in den letzten fünf Jahren anders, und Sie sind vielfach mit Präparaten und Präparatenkombinationen beschäftigt gewesen. Jetzt haben wir erstmals zeigen können, dass tatsächlich mit diesen Medikamenten ein Überlebensvorteil transportiert werden konnte. Diese Medikamente stehen heute in der klinischen Realität zu Verfügung. Das ist gut für die Patienten und gut für uns. Sie führen natürlich bei späteren Datenschnitten absolut zu Verzerrungen, aber auch zu einem längeren Überleben. Insofern sind wir wieder bei der Diskussion, gerade wenn wir den Effekt der Medikation in diesem Falle von Cobimetinib anschauen wollen: Was ist der Beitrag dieses Medikamentes?

Wir sind bei der Frage von Surrogatmarkern. Ist PFS der beste Surrogatsmarker, insbesondere wenn wir davon ausgehen, dass wir danach mit Medikamenten behandeln, die ebenfalls eine überlebenszeitverlängernde Wirkung haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mich hat auch die Diskussion der letzten drei oder vier Minuten deshalb irritiert, weil die ZVT, die wir definiert haben, Vemurafenib war, Punkt. Da stellt sich aus meiner Sicht in der Tat die Frage: Wenn Add-on-Medikationen erforderlich sind oder nicht und unter welchen Umständen – welche Folgerungen wären daraus am Ende zu ziehen? Aber, wie gesagt, das müssen wir diskutieren. Ich habe Herrn Eybing, Frau Müller und Herrn Knoerzer. Oder, Herr Knoerzer, direkt dazu?

(Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Direkt dazu!)

– Direkt dazu. Dann habe ich noch Herrn Garbe und Herrn Isbary auf der Liste. Aber nun erst einmal Herr Knoerzer zu Frau Wieseler, bitte schön.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Das Problem, das wir beschreiben, ist: Wie ist der Einfluss des Medikamentes, und was ist die Therapiesequenz? Bei OS werden wir naturgemäß nur die Therapiesequenz beurteilen können; das ist völlig normal. Aber das ist mit ein Grund, warum wir uns an den präspezifizierten frühen Datenschnitt gehalten haben. Denn das ist der saubere Datenschnitt, um zu schauen: Was ist denn eigentlich passiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ergänzend dazu? – Herr Garbe, Herr Isbary, und dann machen wir in der Reihenfolge weiter.

Herr Prof. Garbe (ADO): Ich denke, die Frage, wie man den Einfluss von zusätzlich Ipilimumab im Kontrollarm einschätzt, ist deswegen relativ irrelevant, weil der Überlebensvorteil für die Kombination im Vergleich zum Monosubstanz sehr klar ist. Nach einem Jahr sind die Überlebensraten 75 versus 64 Prozent, und nach zwei Jahren sind es 48 gegen 38 Prozent. Das heißt also: Wir haben einen sehr klaren Überlebensvorteil. Ob man da jetzt einen Einfluss von Ipilimumab rein- oder rausrechnet, ist für die Beurteilung der Substanz nicht relevant.

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

Herr Dr. Isbary (Roche Pharma): Ich wollte Frau Wieseler noch in Bezug auf die vorbehandelten Patienten antworten, ob BRAF-vorbehandelte Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Das ist, wie im Protokoll stand, nicht der Fall gewesen. Wir haben Erfahrungen aus der BRIM7-Studie, in der Patienten nach Progress auf Vemurafenib mono eben die duale Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib erhalten haben. Die Ergebnisse waren: Es wirkt auch, aber es wirkt in einem geringeren

Maße, als wenn man direkt mit der dualen Kombination startet, spricht: Die Overall-Response-Rate lag bei etwa 15 Prozent. Wenn man hingegen direkt mit der dualen Kombination startet, liegt sie bei 70 bis 80 Prozent, was beim Melanom bis dato noch keine Substanzklasse je erreicht hatte. Die Duration of Response war dadurch auch eingeschränkt mit etwa 6,7 Monaten. Das mediane OS lag bei 8,3 Monaten.

Aufgrund von diesen Daten hat auch die Zulassungsbehörde gesagt: Es liegt eine Wirkung vor. Wir nehmen es deswegen auch mit in das Label auf. – Es ist aber so, dass natürlich der Arzt, der jetzt auch in der Fachinformation die Empfehlung bekommen hat, im individuellen Fall beim Patienten entscheiden muss, ob nach der BRAF-Monotherapie dann nicht doch besser eine Immuntherapie gemacht wird oder ob mit der dualen Kombination weiterhin therapiert wird. Das heißt: In Zukunft wird es diesen Fall wahrscheinlich nicht mehr oft geben, weil wir jetzt schon aus dem klinischen Alltag wissen, dass alle Patienten, die BRAF-positiv sind, direkt mit der dualen Kombination behandelt werden, weil sie eine bessere Wirksamkeit zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Eyding und dann Frau Müller.

Herr Dr. Eyding: Ich hole ein bisschen aus. Für mich ist die Frage mit den Datenschnitten immer noch nicht abschließend beantwortet. Das ist keine technische Frage, denn wenn man es zuspitzt, kann man sagen: Ich erhebe die UEs zwei Wochen nach der Studie und sage: Das ist mein finaler Datenschnitt. – Da sehe ich keinen Unterschied. Dinge, die mir gefallen, schaue ich länger an, um da einen einen Effekt „herauszudröseln“. Deswegen besteht schon die Gefahr, dass es hier Cherrypicking gibt.

Ich sehe es auch so, dass wir eine Therapiesequenz beurteilen. Das gilt nicht nur für OS, sondern für die gesamte Symptomatik. Ich sehe es auch so, dass wir eigentlich einen möglichst reifen Datensatz des Experimentes sehen wollen, der unabhängig davon ist, welche konfirmatorischen Fragestellungen mal für die Behörden festgelegt wurden. Insofern ist für mich die Frage immer noch relevant und auch noch unbeantwortet, ob mit der – –

Es wäre eigentlich erstrebenswert, dass die nachgereichten Daten berücksichtigt werden könnten. Denn das sind sehr reife Daten, auch für die UEs. Wir haben für OS den vierten Datenschnitt, der einen Monat vor den UE-Datenschnitten liegt. Wir wissen aber nicht, ob die Morbiditätsendpunkte nur zum dritten Datenschnitt vorliegen, der weit vorher liegt, oder ob in der Zeit noch neue Daten zur Morbidität zwischen dieser Zeit und dem letzten Datenschnitt angefallen sind, also ob da noch Patienten nachbeobachtet worden sind, die noch in der Studie waren, die spät in die Studie reinrandomisiert worden sind bzw. andere Patienten noch nachverfolgt worden sind. Insofern wäre die Frage: Sind da gar keine neuen Daten mehr angefallen? Es könnte ja sein, dass alle sozusagen fertig waren zum dritten Datenschnitt, was die Morbidität angeht. Das kann ich nicht recht glauben kann.

Oder gibt es da neue Daten, die auch erhoben, aber nicht berichtet worden sind? Das wäre nämlich genau die Frage, ob wir so einer Cherrypicking-Situation ausgesetzt wären, wo wir für die vorteilhaften Endpunkte die reifen Daten haben und für die anderen, die möglicherweise nicht so gut aussehen, die schlechteren Daten? Die Frage lautet: Wie ist der Sachstand? Sind da noch Patienten für die Morbidität und die Lebensqualität zwischen dem dritten und dem fünften Datenschnitt nachbeobachtet worden und eigentlich prinzipiell verfügbar oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Wieseler ergänzend. – Frau Müller, haben Sie auch noch etwas zum Datenschnitt?

Frau Dr. Müller: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gebe ich Frau Wieseler das Wort, damit wir die Datenschnittproblematik abschließen können.

Frau Dr. Wieseler: Mein Verständnis aus den Studienunterlagen war, dass Sie nach dem Datenschnitt am 16.01.2015 aufgehört haben, patientenberichtete Endpunkte zu erheben. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Genauso ist es. Es gibt keine weiteren Datenschnitte.

Zu Ihrer Frage, Herr Eyding, nach dem Cherrypicking: Was soll ich sagen? Wir haben zwei Datenschnitte: den einen vom IQWiG, den anderen von uns. Wenn das IQWiG und wir Cherrypicking gemacht haben, wo Sie den vollumfänglichen Datensatz haben, kommen wir an die Limitierungen des Verfahrens. Wir haben für beide Datenschnitte den vollumfänglichen Datensatz zur Verfügung gestellt. Selbstverständlich kann man diskutieren, was geeignet ist, aber der Datensatz ist konsistent.

Zuletzt zu dieser Aussage mit den unerwünschten Nebenwirkungen, dass man die theoretisch nach einer Woche oder zwei Wochen erheben könnte: Theoretisch könnte man das. Ich habe vorher bereits geantwortet, dass man sinnvollerweise die Nebenwirkungen immer ganz am Ende erhebt, um Ereignisse zu erfassen, die nachgemeldet wurden, um so eine umfangreiche Pharmakovigilanz zu ermöglichen. Deswegen haben wir den in der Stellungnahme auch noch einmal aus unserer Sicht völlig korrekt nachgeliefert. Das ist das, was möglich ist und was vorhanden ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war, glaube ich, auch das, was Herr Henschel oder Herr Isbary – ich weiß nicht, wer es eben gesagt hat – eben als Grund dafür angeführt hat, dass die Safety-Daten später vorgelegt worden sind, weil – das war, glaube ich, die EMA-Abfrage – die dort geforderten Daten relativ flott vorgelegt werden konnten und die anderen dann noch aggregiert und akkumuliert aufbereitet werden mussten und zu einem späteren Zeitpunkt ins Verfahren eingespeist worden sind. Das stelle ich nur fest, weil es eben vorgetragen wurde. – Herr Eyding noch einmal dazu. Dann, glaube ich, müssen wir die Frage, welcher Datenschnitt relevant ist, im Rahmen der internen Diskussion hier klären. Denn ich möchte noch mit einigen Sätzen nicht nur auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, sondern auch auf die Wirkungen gegenüber dem anderen Kombinationspräparate eingehen. Das wäre z mindestens fünf Minuten Diskussion wert. – Herr Eyding bitte zum Datenschnitt, dann Frau Müller.

Herr Dr. Eyding: Ich will einfach sagen: Herr Ruof, Sie haben mich verstanden. Ich habe Ihnen nicht unterstellt, dass Sie UE-Cherrypicking gemacht haben. Ich wollte nur das Problem illustrieren. Das war „for the sake of the argument“. Jetzt hat sich das für mich geklärt. Das ist für mich völlig in Ordnung. Ich hatte nicht verstanden gehabt, ob da noch Daten angefallen sind oder nicht. Insofern: alles gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nun Frau Müller. – Dann würde ich auf die Augen Nebenwirkungen zu sprechen kommen. Eben ist so salopp gesagt worden, am Ende sei kein Patient dauerhaft erblindet. Das ist hübsch, die Frage ist aber, ob zwischendrin Augen implantiert werden mussten oder was auch immer. Das ist aus meiner Sicht ein ganz wichtiger Punkt. – Frau Müller, bitte

Frau Dr. Müller: Ich habe auch noch eine Frage zu den Nebenwirkungen, und zwar geht es um etwas, das bisher noch nicht thematisiert wurde und wo es hier keine Unterschiede gab. Ein Punkt war

bei der Vemurafenib-Monotherapie das Problem mit den Strahlenschäden – darauf haben Sie im letzten Herbst selbst hingewiesen –, und zwar mit relativ gravierenden Ergebnisse und auch mit zeitlicher Verzögerung. Meine Frage ist: Wir haben jetzt die Situation, dass wir unter der Kombinationstherapie zumindest in einigen Bereichen weniger Nebenwirkungen sehen als unter der Monotherapie, was ja eher ungewöhnlich ist, zum Beispiel bei den Sekundärmalignomen. Wie ist Ihre Erfahrung bei der Strahlentherapie? Und wie sind Sie umgegangen mit Patienten, die möglicherweise zeitnah eine Strahlentherapie benötigen, zum Beispiel bei einer ZNS-Metastasierung in der Studie? Und wie sind Ihre Erfahrungen: Ist da unter Umständen ein anderes Bild als bei der Vemurafenib-Monotherapie?

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

Herr Dr. Isbary (Roche Pharma): Ich würde erstens kurz auf Ihre Frage bzw. Ihre Anmerkungen eingehen, Herr Hecken, zu den serösen Retinopathien. Es ist so, dass die seröse Retinopathie ein klassischer MEK-Effekt ist, bei dem es bei gewissen Patienten unter einem MEK-Inhibitor zu einem transienten Ödem, zu einer Flüssigkeitsansammlung unterhalb der Netzhaut, kommen kann. Das ist bei den meisten Patienten asymptomatisch und wurde hier durch das enge Monitoring bei den Routinekontrollen entdeckt, sprich: Die meisten Retinopathien sind Grad 1 bzw. Grad 2. In den meisten Fällen muss nicht einmal die Dosis modifiziert werden; es ist von alleine reversibel. Sollte es dennoch persistieren, kann man sehr einfach durch Dosismodifikationen dieses Ödem wieder rückläufig machen.

In der Studie ist es nur bei sieben Patienten zu einer Grad-3- und bei einer Patientin zu einer Grad-4-serösen-Retinopathie gekommen. Bei allen Patienten verbesserte sich die Sehschärfe, und bei keinem einzigen Patienten ist es zu einer dauerhaften Erblindung gekommen. Das heißt: Auch bei dieser Patientin mit Grad 4 war es so, dass sie partiell eine sehr eingeschränkte Sehschärfe hatte. Nach ein paar Monaten hat sich die Sehschärfe fast komplett normalisiert. Man nennt das dann „25/20“. Man kann sich so vorstellen: Wir alle waren schon beim Optiker oder beim Augenarzt. Wir kennen diese Buchstabentabellen, wo man in der drittuntersten Linie irgendwo diese 100-Prozent-Sehschärfe-Buchstaben erkennen soll. Das, was eine Linie darüber und ein bisschen größer ist, ist quasi das, was die Patientin mit dieser Grad-4-Retinopathie danach erkennen konnte, also: fast normale Sicht.

Außerhalb der Studie ist über diese regelmäßigen Update-Reports, die wir auch mit den Behörden austauschen, und auch in der Literatur bisher kein einziger Fall von einer dauerhaften Erblindung durch MEK-Inhibitor Cobimetinib vorgekommen.

Dann noch kurz zu Ihnen, Frau Müller, bezüglich der Strahlentherapie: Bisher gibt es keinerlei Hinweise, dass es beim Cobimetinib durch den MEK-Inhibitor auch zur gesteigerten Radiosensitivität kommt. Nichtsdestotrotz will die Firma Roche jetzt eine Studie auch hier in Deutschland einleiten, bei der insbesondere Patienten mit Hirnmetastasen, die eine parallele stereotaktische Bestrahlung bekommen, in Bezug auf die Wirksamkeit und natürlich auch in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil untersucht werden. Aber derzeit liegen in diesen Safety-Update-Reports, die über die Studien hinaus auch den klinischen Alltag miterfassen, keinerlei Hinweise vor, dass der MEK-Inhibitor auch zu einer gesteigerten Radiosensitivität führt.

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

Frau Dr. Müller: Sind denn Patienten mit Hirnmetastasen bisher eingeschlossen gewesen? Sie planen jetzt diese Studie. Wie war das bisher? Denn sonst könnte man natürlich nichts sehen. Deshalb frage ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Isbary (Roche Pharma): Es wurden nur drei Patienten mit Hirnmetastasen in die coBRIM-Studie eingeschlossen. Aus diesem Grund wird das in einer separaten, speziell darauf zugeschnittenen Studien noch einmal untersucht bei einem größeren Patientenkollektiv auch mit ECOG-Stadium 2 und diversen Hirnmetastasen und auch, wie gesagt, mit der stereotaktischen Bestrahlung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte noch die zweite Frage von Frau Müller nach dem vielleicht unerwarteten Nichtauftreten von Zweitneoplasien der Haut beantworten. Das scheint sich hierbei um ein dermatologisches Problem bei Patienten mit vorgeschädigte Haut zu handeln. Wir sehen diese Zweitneoplasien nicht bei anderen Patienten, die wir mit BRAF-Inhibitoren behandeln, zum Beispiel bei den Haarzell-Leukämien, die zu 95 Prozent ansprechen und diese Zweitneoplasien nicht entwickeln. Es sieht so aus, als ob vorgeschädigte Haut und speziell Haut mit RAS-Mutationen auf diesen paradoxen Effekt von BRAF angesprochen haben. Wenn wir bei demselben Signalübertragungsweg dann aber später korrigierend mit dem MEK-Inhibitor eingreifen, ist es durchaus sinnvoll, dass wir diesen Effekt jetzt nicht mehr sehen, sondern durch den Zweiteingriff in den Signalübertragungsweg kompensieren. Insofern ist der positive Effekt nicht ganz unerwartet.

(Frau Dr. Müller: Okay, danke schön!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Dr. Rasch (vfa): Zu Beginn der Anhörung wurde angesagt, dass der Hersteller auch hier einen Beleg aus seiner Studie beansprucht. In der IQWiG-Nutzenbewertung wurde das dem Hersteller verwehrt. Eine Argumentation des IQWiG ist, dass die Konsistenzprüfung der Ergebnisse hier nicht möglich war – über die Studienzeiten hinweg. Das hat uns insofern überrascht, als ich mich mich ganz gut an eine Anhörung erinnern kann, in der Frau Wieseler selbst gesagt hat, dass solche Untersuchungen über die einzelnen Studienzentren nicht sinnvoll seien. Im IQWiG-Methodenpapier steht explizit, dass es Teilmengen von Studienzentren sein sollen. Es gibt auch eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Apixaban, in der eine solche Operationalisierung über die geografischen Regionen akzeptiert wurde, um damit die Konsistenz der Ergebnisse zu prüfen.

So gesehen stehen wir verbandsseitig ein bisschen in Unwissenheit dar. Was sollen die Hersteller jetzt genau einreichen? Reichen geografische Regionen, um diese Voraussetzungen zu erfüllen oder nicht? Da hätten wir zukünftig gerne ein bisschen mehr Transparenz. – Danke.

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

Frau Dr. Wieseler: Da kann ich auf unser Methodenpapier verweisen, in dem wir beschreiben, was notwendig ist, um eine Konsistenz zu zeigen. Sie können natürlich eine Konsistenz von Effekten nur zeigen, wenn Sie einen gewissen Umfang an Daten haben. Wir haben hier eine Studie von zweimal 250 Patienten. Die Anzahl der Todesfälle in dieser Studie ist so gering, dass Sie mit den paar Ereignissen keine Konsistenz über Zentren zeigen können. Ich meine: Der Hersteller beschreibt ganz richtig, dass pro Zentrum nur sehr wenige Patienten eingeschlossen sind. Wenn Sie dann auch noch von diesen wenigen Patienten die eher geringe Anzahl an Todesfällen in beiden Gruppen betrachten, ist es schlicht und einfach nicht möglich, hier eine Konsistenz zeigen. Es ist nicht sinnvoll zu versuchen, aus so kleinen Studien Belege abzuleiten. Diese Studien haben diese Aussagesicherheit nicht und können diese nicht aufgrund der geringen Zahl von Patienten und Ereignissen haben.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Eine kurze Anmerkung dazu: Die Studiengröße ist keine Voraussetzung laut dem IQWiG-Methodenpapier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Knoerzer, bitte noch eine Ergänzung zum IQWiG-Methodenpapier und dessen Auslegung. Dann würde ich gern fragen: Ich hatte das eben schon einmal gehört – ich glaube, von Herrn Professor Garbe –, ob die sehr positive Einschätzung des Verlaufs und des Behandelbarseins der Retinopathie, die Herr Isbary aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers natürlich völlig unüberraschend vorgetragen hat, auch von den Klinikern so geteilt wird. Das möchte ich gern noch einmal fürs Protokoll haben. Das soll nicht heißen, dass ich pharmazeutischen Unternehmen nicht vertraue. Aber wenn wir sie schon mal dahaben, würde ich das gern wissen. – Aber jetzt Herr Knoerzer zur Frage: Beleg oder kein Beleg?

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich versuche keine Exegese des Methodenpapiers. Ich will nur sagen: Weil die Zentren oft so klein sind, wie Sie, Frau Wieseler, das richtig beschreiben, schlägt auch die EMA vor, dass man in größere Einheiten poolt, die sinnvoll interpretierbar sind. Für mich ist die geografische Region immer noch eine sinnvolle Einheit in dem Sinne, dass die Behandlungsstandards grosso modo die gleichen sind. Deswegen hat man auf die nächstgrößere Ebene gepoolt, um es dort zu zeigen.

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

Herr Prof. Garbe (ADO): Bei Studien mit Trametinib wurden diese Untersuchungen nicht durchgeführt. Das heißt: Ein guter Teil dieser Retinopathien, die hier wir klassifiziert haben, werden nur dadurch entdeckt, dass man spezielle ophthalmologische Untersuchungen mit OCT macht. Oftmals ist es dem Patienten gar nicht aufgefallen. Wir hatten darüber Diskussionen für das Nebenwirkungsmanagement, ob wir eigentlich diese ophthalmologischen Untersuchungen routinemäßig bei der Verabreichung der Kombination machen sollten - egal welcher. Eine Mehrheit ist eigentlich dagegen, weil es von geringer klinischer Relevanz ist.

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

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Frage rein von der Pathophysiologie her: Wenn Sie sagen, die MEK-Inhibitoren machten eine Ödemeinlagerung subretinal, ist das dann dauerhaft? Bleibt das Ödem unter Therapie? Oder ist das sozusagen nur ein Starteffekt, und es resorbiert sich oder geht dann weg? Denn dann wäre die Therapiedauer über die Beständigkeit des Ödems oder einer möglichen Induration oder einer zellulären Infiltration, die irgendwann mal kommen würde, relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde jetzt den Kliniker bevorzugen, Herr Professor Schadendorf, bitte. – Herr Isbary, Sie können noch korrigieren oder ergänzen.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Wir haben Erfahrungen mit fünf oder sechs verschiedenen MEK-Inhibitoren. Das hängt von der Substanz ab, wie schnell dieser Effekt eintritt. Bei manchen dieser MEK-Inhibitoren ist das innerhalb von Stunden der Fall. In Regel ist es so, dass sich das, wenn das überhaupt symptomatisch für den Patienten wird, wie es Herr Professor Garbe dargelegt hat, dass es ein Großteil der Patienten klinisch überhaupt nicht hat, selbst unter fortgesetzter Therapie in der Regel wieder auflöst. Eine Dosisunterbrechung, Pause oder Reduktion ist in den allermeisten Fällen nicht notwendig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend noch Herr Isbary.

Herr Dr. Isbary (Roche Pharma): Es gibt einige Publikationen, zum Beispiel vom letzten Jahr von Herrn Dummer et al. aus Zürich oder anderen Kollegen, die auch dieses Thema aufgreifen, bei denen ich nicht mit auf dem Paper stand, die das auch noch einmal beschreiben, wenn man da nachsehen will.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Keine. Wer möchte? – Herr Ruof, bitte schön, Sie haben zu einer kurzen Zusammenfassung das Wort.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken und verehrte Mitglieder des G-BA, für diese Diskussion unseres Produktes. Wir haben intensiv über die Datenschnitte diskutiert. Aus unserer Sicht ist der präspezifizierte der reine und der richtige, aber auch wenn man die anderen nimmt, sind die Ergebnisse konsistent. Sie sind konsistent in Bezug auf die Mortalität, konsistent in Bezug auf die symptomatische Morbidität und konsistent auch in Bezug auf die Lebensqualität, die sich verbessert trotz einiger Nebenwirkungen, die wir diskutiert haben, wobei beim Nebenwirkungsprofil auch eine Verbesserung bei wichtigen Nebenwirkungen eintritt, wie bei den Sekundärmalignomen der Haut.

Ein Vergleich von Substanzen steht uns nicht zu. Da steht natürlich auch das IQWiG-Methodenpapier im Raum, wie so etwas zu tun ist. Wir haben natürlich hausintern unsere erste Melanombewertung mit der hier ein bisschen gegenübergestellt. Damals hatten wir vier Monate OS. Es gab eine harte Diskussion über Nebenwirkungen, eben über die kutanen Nebenwirkungen. Das war das Profil.

Jetzt haben wir aus unserer Sicht ein runderes Profil mit einem Fünf-Monate-OS mit zusätzlichen Effekten in der Lebensqualität und in der Morbidität. Wir denken aus diesem Grund, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen absolut zu erwarten ist. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die jetzt mitgewirkt haben auch seitens der anderen pharmazeutischen Unternehmen und der Sachverständigen. Wir werden das natürlich zu bewerten und zu gewichten haben. Damit kann ich diese Anhörung beenden. Wir machen in drei bis vier Minuten mit der nächsten Anhörung weiter. – Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14.11 Uhr