

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib – neue Anwendungsgebiete**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. September 2017  
von 13.00 Uhr bis 14.06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Derkum

Herr Dr. Ley

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

Herr Ebner

Frau Dr. Markhauser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Fuchs

Frau Dr. Schmidt

Herr Dr. Stemmer

Herr Dr. Lang

Angemeldete Teilnehmer der **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Griesinger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Witt

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Seien Sie, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V, wobei das hier eine etwas irreführende Bezeichnung ist, alldieweil die hier in Rede stehenden Wirkstoffe ja eine Indikationsgebietserweiterung erfahren haben und schon in einem anderen Bereich bewertet worden sind. Es geht um Trametinib und Dabrafenib in Kombination zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit BRAF-V600-Mutation, also einer sehr seltenen Konstellation.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli, die Ihnen bekannt ist. Hierzu haben zum einen Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die DGHO, die AIO, die DGP, außerdem Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co. KGaA, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Medac GmbH sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Üblicher verfahrensmäßiger Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb später bei Wortmeldungen bitte jeweils Namen sowie entsendende Institution oder Unternehmen.

Ich muss jetzt fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis müssten hier sein Frau Dr. Fuchs – ja, sehe ich –, dann Herr Dr. Lang – er ist auch da –, dann Frau Dr. Schmidt und Herr Dr. Stemmer – ja. Dann müsste für die AIO Herr Dr. Eberhardt da sein – er ist immer noch da. Weiter ist mittlerweile trotz des Streiks der Fluglotsen Herr Professor Dr. Griesinger eingetroffen. Seien Sie uns herzlich willkommen! Auch Herr Professor Wörmann ist noch da. Dann müsste Herr Derkum von Boehringer hier sein – jawohl –, dann Herr Dr. Ley von Boehringer. – Der Kollege fehlt noch, das ist gut: Der Kollege ist noch auf einer anderen Baustelle. Anwesend sein müssten ferner Herr Ebner und Frau Dr. Markhauser von Bristol – ja –, dann Herr Dr. Erdmann von Medac – ja – und schließlich Herrn Dr. Rasch vom vfa. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Stellungnahme und zur einleitenden Bemerkungen zu den Punkten geben, die sich aus der Dossierbewertung als für Sie relevant ergeben. Wir kennen ja die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertung, und vor diesem Hintergrund gehe ich davon aus, dass Sie hier, so wie Sie es auch in Ihrer schriftlichen Stellungnahme getan haben, sicherlich ergänzende Anmerkungen machen möchten. Wer macht das? – Frau Schmidt, bitte schön.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Punkte zu adressieren. Bei den Substanzen Trametinib und Dabrafenib handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie. Diese Substanzen blockieren in der Tumorzelle Signalübertragungswege und hemmen dadurch das Tumorstadium. Beide Substanzen binden an unterschiedlichen Stellen in diesen Wegen, Dabrafenib ganz selektiv an die mutierte Version der BRAF-Kinase und Trametinib an die MEK-Kinase.

Der Vorteil der Kombination beider Substanzen gegenüber dem Einsatz der Einzelsubstanzen konnte sowohl in präklinischen als auch in klinischen Studien gezeigt werden. Für beide Substanzen ist bereits ein Nutzenbewertungsverfahren abgeschlossen worden, und zwar bei dem BRAF-mutierten ma-

lignen Melanom. Hier konnte den Substanzen ein beträchtlicher Zusatznutzen ausgesprochen werden. Das heißt, die patientenrelevante Wirkweise dieser zielgerichteten Therapie ist bestätigt.

Heute geht es nun um die Patientenpopulation des BRAF-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Bei der Bewertung der Daten sind mir ein paar Punkte wichtig. Zum einen: Bei dieser Patientenpopulation des BRAF-V600-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms handelt es sich um eine sehr kleine Patientengruppe; wir sprechen hier ungefähr von 1 Prozent aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Zum anderen: Es liegen keine randomisierten Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Uns ist durchaus bewusst, dass diese Evidenzbasis im Rahmen der Nutzenbewertung eine Herausforderung darstellt. Auch wir hätten uns eine Phase-III-Studie gewünscht.

Uns liegt nun eine auf einer nicht-vergleichenden Studie basierende Zulassung vor. Darüber hinaus ist diese Behandlung auch in internationale Leitlinien eingeflossen. In unserem Dossier haben wir deshalb, um den Effekt von Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, einen indirekten Vergleich mit verschiedenen Armen aus verschiedenen Studien vorgenommen. In diesem Vergleich zeigt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Überlebensvorteil. Aufgrund der Effektstärke und der einheitlichen Effektrichtung über alle im Vergleich herangezogenen Studien ergibt sich ein konsistentes und methodisch valides Bild, das einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt.

Um die Aussagekraft dieser Daten zu untermauern, haben wir im Rahmen der Stellungnahme weitere Analysen vorgelegt. Mit Ihrer Erlaubnis, Herr Vorsitzender, wird Herr Dr. Stemmer diese kurz zusammenfassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Schmidt. – Herr Dr. Stemmer, bitte.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Danke schön. – Wie die Frau Dr. Schmidt schon gesagt hat, beruht die Zulassung von Dabrafenib und Trametinib für das BRAF-V600-mutierte NSCLC auf einer nicht-vergleichenden Studie. Im Dossier haben wir zum Nachweis des Zusatznutzens deswegen einen indirekten Vergleich durchgeführt, in dem wir die Ergebnisse dieser Zulassungsstudie mit retrospektiven Analysen und einer deutschen Registerstudie verglichen haben. Darin konnte gezeigt werden, dass Dabrafenib/Trametinib das mediane Überleben um ein Jahr verlängert und damit eine Verdopplung des medianen Überlebens bewirkt. So betrug beispielsweise bei nicht vorbehandelten Patienten das Überleben in unserer Studie 24,6 Monate, während in retrospektiven Analysen nur in der Chemotherapie ein Überleben von 10,8 bzw. 10,5 Monaten gezeigt werden konnte. Bei den vorbehandelten Patienten konnte in unserer Studie ein Überleben von 18,2 Monaten erreicht werden, während für Chemotherapie nur ein Überleben von 5,3 Monaten gezeigt werden konnte. Auch das progressionsfreie Überleben und das Tumorsprechen wurden deutlich verbessert.

Das IQWiG hält die Daten für nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten, und begründet dies vorrangig mit der hohen Zahl von Zensierungen, die zudem zu einem frühen Zeitpunkt auftraten. Wir haben deswegen für die nicht vorbehandelten Patienten in unserer Stellungnahme einen neueren Datenschnitt vorgelegt. Dieser bestätigt das Überleben bei einer niedrigeren Zahl von Zensierungen. Wir haben also wieder ein Gesamtüberleben von über zwei Jahren und damit eine Verdopplung des medianen Überlebens.

Als weitere Einschränkung benennt das IQWiG die Unterschiede bei den Patientenpopulationen und Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Gegenüberstellung der wichtigsten Patientencharakteristika für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte dagegen eine gute Vergleichbarkeit der Studienpopulationen. Entgegen der Aussage des IQWiG lässt sich auch für die Registerstudie 202 nachweisen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

umgesetzt wird. In den retrospektiven Analysen bekamen einige Patienten zielgerichtete Therapie, darunter Dabrafenib und Trametinib. Dies bewirkt aus unserer Sicht aber eher eine Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib/Trametinib, also eine Unterschätzung des Therapieeffektes.

Uns ist selbstverständlich bewusst, dass die vorliegenden Daten auf Basis von kleinen Patientenzahlen niemals die Evidenzstufe einer randomisierten kontrollierten Studie erreichen. Dennoch glauben wir aufgrund der Stärke der Effekte und der Einheitlichkeit der Effekte über die verschiedenen Studien hinweg, dass sich doch ein Zusatznutzen bestätigen lässt, und wir stufen diesen als nicht quantifizierbar ein. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank. Danke für diese Einleitung. Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ebenfalls danke für die Einleitung. – Sie haben die Information aus der Dossierbewertung zum Teil dargestellt, allerdings nicht vollständig. Tatsache ist ja Folgendes: Sie haben eben diesen Vergleich aus einzelnen Armen, Sie sprechen von einem Überlebensvorteil und erwähnen dabei das mediane Überleben. Sie berücksichtigen Präzision bei Ihren Aussagen aber überhaupt nicht. Sie müssen ja auch die Konfidenzintervalle dabei mit betrachten. Das ist letztlich völlig unabhängig davon, welche Art von Studie Sie nehmen. Wenn Sie eine randomisierte Studie durchführen, dann nehmen Sie auch ein Konfidenzintervall, das Sie berechnen. Selbst in Ihren nachgereichten Daten – einmal ganz unabhängig davon, welche anderen Probleme in den Daten stecken – zeigen sich bei den nicht vorbehandelten Patienten deutlich überlappende Konfidenzintervalle, was das Gesamtüberleben angeht. Also, in dem Konfidenzintervall aus der Studie, die Sie mit Trametinib/Dabrafenib durchgeführt haben, liegt das Ergebnis auch des Konfidenzintervalls der Vergleichstherapie.

Ein ganz wesentlicher Punkt allerdings, weil man ja auch noch einmal gucken muss, was überhaupt die Datengrundlage für die Vergleichstherapie ist, die Sie herangezogen haben, ist folgender: Sie agieren nicht konsistent, und zwar bezüglich zweier Faktoren, zum einen bezüglich der Mutation und zum anderen bezüglich der Vergleichstherapie. Sie ziehen in Ihrer Bewertung einzelne Studien heran, die nur zum Teil die Vergleichstherapie umgesetzt haben, und Sie ziehen einzelne Studien heran, die zum Gesamtüberleben bezüglich der Mutation keine separaten Aussagen treffen, also dazu, ob sich das, was im Gesamtüberleben gesehen wird, auf die Mutation bezieht.

In Ihrer Stellungnahme und auch in Ihrem Dossier haben Sie angegeben, dass es eigentlich bezüglich der Prognose bezogen auf die BRAF-Mutation keinen wesentlichen Unterschied gibt – das ist ein Zitat aus Ihrem Dossier und aus Ihrer Stellungnahme –, was möglicherweise aus Ihrer Sicht ein Argument dafür ist, dass man diese Daten so für die Vergleichstherapie heranziehen kann. Wenn das aber so ist, dann sind Sie mit Ihrer ganzen Feststellung unvollständig, weil Sie dann selbstverständlich eigentlich alle Daten ohne Beachtung der BRAF-Mutation hätten heranziehen müssen. Sie sind an dieser Stelle also nicht konsistent. Entweder Sie können nur Daten aus der BRAF-Mutation nehmen, oder Sie sagen, die Daten sind übertragbar; dann müssen Sie sie aber auch vollständig alle nehmen, auch ohne Berücksichtigung der BRAF-Mutation. Zudem haben Sie zu einem großen Teil Daten dabei, die die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umsetzen respektive von denen man nicht weiß, ob sie umgesetzt worden ist.

Einen Punkt, den Sie gerade gesagt haben, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen, nämlich, dass sich bezüglich der Charakteristika da eigentlich keine relevanten Unterschiede zeigen. Sie haben selber eine Analyse vorgelegt, mit der Sie die Aussage stützen wollen, dass sich insbesondere das Stadium der Erkrankung auf die Prognose auswirkt, nachvollziehbarerweise. Das ist die eine große Analyse. In dieser Analyse ist der zweite Faktor, der sich wesentlich auf die Prognose auswirkt, das

ECOG-Stadium. Das ist der nächste, der folgende sich stark auswirkende Faktor. Bezüglich des ECOG-Stadiums haben Sie hier deutliche Unterschiede zwischen Ihrer Analyse, Ihren Studien: Da haben Sie nämlich nur Patienten mit 0 und 1 eingeschlossen – ein Patient hat Stadium 2 –, während in den anderen Studien entweder die Informationen zu großen Teilen nicht da sind oder aber 30 bis 60 Prozent ECOG-2-Stadium haben, also eine ganz andere Population bezüglich der Anfälligkeit.

Insofern kann ich die Aussage, dass sich bei dem Vergleich der Charakteristika da keine Unterschiede zeigen, nicht nachvollziehen. Beim deutschen Register sind zum Beispiel in den vorbehandelten Patienten zwei mit ECOG-2, und bei dreien weiß man es überhaupt nicht. Also, insofern ist es nicht nachvollziehbar. Vielleicht können Sie einmal erläutern, was denn Ihre Methodik dann war, um zu sagen, diese Charakteristika wären vergleichbar, bei diesen deutlichen Unterschieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte darauf antworten? – Frau Fuchs, bitte schön.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Der Punkt Patientencharakteristika ist uns natürlich bewusst. Wir haben zunächst einmal wirklich versucht, die bestmögliche Evidenz zu generieren und diese auch darzustellen. Wenn wir uns die Patientencharakteristika in den Studien anschauen, dann haben Sie recht: Für den ECOG-Status fehlen uns Daten. Das ist insbesondere bei Cardarella der Fall; das ist auch in den NGM-Daten der Fall. Das liegt eben einfach auch in der Natur der Studie: Das sind retrospektiv erhobene Daten, die in klinischen Settings erhoben wurden. Letztlich basieren die Datenerhebungen auf dem, was ärztlich dokumentiert worden ist.

In der Phase-II-Studie war das natürlich vorgegeben; da haben wir das für alle Patienten, das ist richtig. Aber ich denke, es ist ebenfalls wichtig, in diesem Zusammenhang zu sehen, dass wir auch Patientencharakteristika haben, für die uns die vollständigen Informationen vorliegen. Da sehe ich eben tatsächlich: Es sind alles Patienten mit einer kaukasischen Ethnie. Selbst dort, wo uns Daten fehlen – das ist in den Köln-Studien leider der Fall, weil das nicht gesondert dokumentiert wurde –, ist dennoch davon auszugehen, dass es sich zum Großteil um kaukasische Patienten handelt. Das ist das eine.

Zum anderen haben wir auch die Raucher und Nichtraucher relativ gut dokumentiert. Unseres Erachtens haben wir auch da vergleichbare Werte – man muss ja immer auch sehen, dass wir jetzt über die Studien sprechen, die wir zum Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigen –; sie liegen zwischen 20 und 30 Prozent für die Nichtraucher, bei 25 bzw. 28 Prozent, um genau zu sein.

Was das Krankheitsstadium angeht, haben wir in unserer Zulassungsstudie über 90 Prozent Patienten mit Metastasen. Wir haben in den Vergleichsstudien – – In der NGM-Studie konnten wir ja so selektieren, dass wir auch gesagt haben, wir selektieren nach Zulassung, das heißt, Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, Stadium IIIb und IV. In der Cardarella-Studie waren eben in der Gesamtpopulation auch Patienten eingeschlossen, die Stadium I oder II hatten, wobei man sagen muss, für die Analyse des Gesamtüberlebens lässt sich es nicht genau differenzieren. Aber meines Erachtens kann man hier durchaus sagen, dass die Patienten im Vergleich zu denjenigen Patienten, die wir uns in der Zulassungsstudie angeschaut haben, definitiv keine besonders schlechte Prognose hatten. Von daher halten wir das durchaus für vergleichbar.

Mit der Anmerkung zum ECOG-Status – das habe ich eingangs schon gesagt – haben Sie natürlich recht; da fehlen uns Daten. Letztlich muss man aber auch berücksichtigen, dass alle Studien, die wir eingeschlossen haben, auch die Patienten therapiert haben. Selbst wenn wir natürlich nicht ganz genau wissen, welche Chemotherapeutika sie erhalten haben, wissen wir doch, dass es zumindest therapierbare Patienten gewesen sind, ihr Allgemeinzustand also eine Therapie zugelassen hat. Das muss man meines Erachtens auch noch berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Eine Ergänzung dazu: Mir geht es ja gar nicht darum zu sagen, es müssen 100 Prozent aller Kriterien zwischen den Studien genau identisch sein. Vielmehr habe ich Ihre Aussage im Dossier hinterfragt und hinterfrage ich auch Ihre gerade hier getroffene Aussage: Die Charakteristika sind vergleichbar. Das haben Sie jetzt zwar schon eingeschränkt, meines Erachtens aber nicht ausreichend eingeschränkt, weil Sie nämlich gesagt haben: Ja, zum ECOG-Stadium fehlen uns ein paar Daten.

Das ist so nicht richtig. Zum ECOG-Stadium fehlen Ihnen ein paar Daten, und die wenigen Daten, die Sie haben, deuten auf einen deutlichen Unterschied bezüglich des ECOG-Stadiums hin. Sie haben hier Patienten mit einem anderen ECOG-Stadium, also mit höherem Stadium, zu größeren Teilen in den Vergleichsstudien. Dass diese Patientinnen und Patienten behandelt werden konnten, ist an dieser Stelle nicht der Punkt. Vielmehr geht es darum, dass diese Patienten eine andere Prognose haben und damit die Gesamtschau der Mortalität in den Studien eben negativ beeinflussen, auch dann, wenn sie behandelt worden sind – das ist der entscheidende Punkt –, sodass es insgesamt dabei bleibt – das ist ja nicht anders, als wir das heute in der ersten Anhörung mit dem ECOG-Stadium aus dem anderen Register hatten –, dass der wesentliche Faktor – ich zitiere auch die Studie, die Sie selber im Dossier genannt haben, zur Erhebung der Faktoren für die Prognose – hier von Ihnen nicht berücksichtigt worden ist, sich zwischen den Studien unterscheidet, sofern man das beurteilen kann, und ganz wesentliche Informationen fehlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Fuchs, bitte.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Da möchte ich gerne noch ergänzen. Ich stimme Ihnen da wirklich zu. Sie haben natürlich recht, dass der ECOG-Status ein prognostisches Kriterium ist und dass wir hier ein Informationsdefizit vorliegen haben. Nichtsdestotrotz ist es auch noch einmal wichtig, Folgendes zu sagen: In der NGM-Studie fehlen uns für die Erstlinienpatienten bei gut 50 Prozent der Patienten die ECOG-Angaben; das ist richtig. In der zweiten Linie sind es sowieso nur fünf Patienten; das muss man ja auch einschränkend hinzufügen. Aber wir wissen nicht, welchen ECOG-Status sie haben. An dieser Stelle zu sagen, es sei anzunehmen, sie hätten alle einen ganz schlechten Status, weswegen es sowieso nicht vergleichbar sei, halte ich auch nicht für gerechtfertigt. Ich meine, man muss einfach sagen: Wir wissen es nicht. Theoretisch könnte es sein, dass sie auch gute ECOG-Stadien hatten; dann wäre wiederum die Vergleichbarkeit gegeben. Meines Erachtens müssen wir an diesem Punkt einfach damit leben, dass wir diese Informationen schlichtweg nicht haben. Aber wir haben, wie gesagt, Informationen für viele andere Kriterien, und da haben wir versucht aufzuzeigen, dass wir da durchaus eine Vergleichbarkeit sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Erneute Nachfrage, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur ein letzter Punkt dazu von mir. Es geht darum: Von einigen Patienten wissen Sie es, und von denen, wo Sie es wissen, haben Sie ein anderes Verhältnis von ECOG-2 zu ECOG-0 und 1, als Sie es in Ihren Studien haben. Das ist doch unbestritten; das sind doch Ihre Daten. Insofern wissen wir ja nicht nichts. Wir wissen zwar nicht genug, aber wir wissen nicht nichts, sondern das, was wir wissen, weist auf ein höheres ECOG-Stadium im Mittel in diesen Patientengruppen hin.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte gern noch einen anderen Punkt ansprechen. Ich beziehe mich ebenfalls auf therapienaive Patienten, Anwendungsgebiet 1. Im Anwendungsgebiet 2 gibt es ja kaum Patienten, mit denen man vergleichen konnte; da erübrigt sich vielleicht die Diskussion. Aber im Anwendungsgebiet 1 ist ein Problem, dass in den Studien, die Sie zum historischen Vergleich herangezogen haben, auch die UEs nicht erfasst wurden, sodass wir praktisch keine Aussage haben. Wir können keine Abwägung vornehmen, ob das, was Sie postulieren – Overall-Survival-Vorteil, Verdoppelung und Verlängerung über ein Jahr –, nicht eventuell erkaufte ist.

Nun ist es ja so, dass die EMA in ihrer Zulassung aufgrund der recht dünnen Datenbasis interessanterweise ja auch auf eine andere Tumorentität rekurriert. Sie beziehen sich auf die Anwendung dieser Kombination beim Melanom und sagen trotz der Unterschiede in den Patientencharakteristika, die ja vorhanden sind, zum Beispiel beim Melanom mehr Frauen usw., dass Sie da die Safety-Daten als ausreichend sicher ansehen, die Sie aus dem Melanom gewonnen haben. Jetzt ist meine Frage an Sie als Unternehmer oder auch an die Fachgesellschaften, wie Sie das sehen, ob man Ihrer Meinung nach das Safety-Profil anhand der Daten, die beim Melanom gewonnen sind, ausreichend sicher abschätzen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen, Fachgesellschaften oder – – Alle gucken auf Herrn Wörmann.

Ich stelle nur fürs Protokoll fest: Herr Dr. Ley von Boehringer ist um 13.25 Uhr zu uns gestoßen. Seien Sie herzlich begrüßt. – Herr Wörmann, Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme nicht nur mit Safety, aber auch mit Safety und hierbei mit dem Phänomen beschäftigt, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen CTC AE Grad 3/4 mit 56 Prozent deutlich höher als in der Zulassungsstudie beim Melanom liegt, und erklären das teilweise mit Symptomen der Grunderkrankung oder als Folge vorangegangener Therapieoptionen. Aber abschließend haben Sie sich dazu ja auch noch nicht geäußert. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz grundsätzlich ist es uns viel leichter gefallen, diese Kombination bei den Patienten mit Lungenkarzinom einzusetzen, als bei einem völlig neuen Präparat, wenn wir die Datenbasis vom Melanom nicht hätten. Man kann sich zum Beispiel bei der Überwachung, die wir machen, grundsätzlich darauf einstellen, dass jeder Patient zuvor dermatologisch gesehen werden muss. Das hätten wir sonst, wenn wir nicht die große Datenbasis vom Melanom hätten, nicht gemacht. Also ganz grundsätzlich ist es für uns einfacher, mit einer solchen Datenbasis umzugehen als mit einem völlig neuen Präparat, für das wir dies nicht hätten und dann hier bei knapp 100 Patienten mit 56 Prozent oder so etwas arbeiten müssten.

Was wir gesehen haben – alles mit aller Vorsicht angesichts der kleinen Datenbasis; es sind eben wirklich nicht besonders viele Patienten –, ist der Umstand, dass durchaus auffällt, dass die Nebenwirkungen zahlenmäßig höher sind als wir das bei den Melanom-Daten in dem großen Kollektiv gesehen haben. Ganz aktuell gibt es inzwischen Daten zur adjuvanten Therapie des Melanoms mit der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren; da scheinen die schweren Nebenwirkungen noch geringer zu sein. Insofern spricht durchaus einiges dafür, dass das mit der Grundkrankheit dieser komorbiden Patienten zu tun hat. Lungenkarzinom und Melanom ist nicht dasselbe. Das ist unsere ganz vorsichtige Interpretation; viel mehr kann ich da nicht herausziehen. Also, das Muster der Nebenwirkungen ist identisch mit dem, was wir sehen; aber es scheinen zumindest in den dokumentierten Unterlagen, die wir gesehen haben, etwas mehr schwerere Nebenwirkungen zu sein – mit aller, aller Vorsicht.



Ein Punkt, den man noch sagen sollte: Eine der großen Diskussion, die wir bei den BRAF-Inhibitoren gehabt haben, war beim Melanom diese paradoxe Signalwegsaktivierung, sodass die Patienten auf einmal diese sekundären Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome gesehen haben. Inzwischen wissen wir, dass dies Patienten sind, die bereits RAS-Mutationen aufgrund vorgeschädigter Haut haben, und daraus ist diese paradoxe Signalwegsübertragung gekommen. Das würde die Lungenkarzinome wahrscheinlich in dieser Art nicht treffen. Insgesamt ist die Rate von sekundären Malignomen aber wie erwartet niedrig.

Zusammenfassung: Wir haben uns ja auch in der Stellungnahme sehr vorsichtig ausgedrückt, weil uns völlig klar ist, dass die Datenbasis klein ist: Grundsätzlich als Positivum: Wir arbeiten mit einer schon bekannten Medikamentenkombination, wir müssen das Rad nicht neu erfinden. Trotzdem muss man offensichtlich dieses Kollektiv der Patienten dennoch einzeln bewerten, auch hinsichtlich der Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ganz kurz nur zu der zweiten Frage. Meines Erachtens werden wir uns vielleicht in der Zukunft häufiger einmal auf solche Diskussionen einstellen müssen, dass Medikamente nicht nur für eine Entität zugelassen werden, sondern aufgrund des molekularen Status mehr oder minder eher für Patienten, die in ihrem Tumor solche Veränderungen haben. Ich darf nur an die Mismatch-Repair-Defekte beim kolorektalen Karzinom erinnern. Das hat bei der FDA dazu geführt, dass es jetzt praktisch für Tumoren insgesamt zugelassen wurde, für solide Tumoren, die solche Defekte haben. Das ist eine Entwicklung, die sich momentan so abbildet. Dazu kann man kritisch stehen; aber ich will nur sagen, dass das momentan beim BRAF hier möglicherweise in die gleiche Richtung geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Griesinger, haben Sie noch eine Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ich kann dem nicht viel Weiteres hinzufügen, vielleicht bis auf die Tatsachen, dass Lungenkarzinompatienten halt kränker sind als Patienten mit Melanom, keine Frage, und dass man, was ja vorher schon hinsichtlich des ECOG-Status andiskutiert worden ist, den Eindruck hat – aber es sind natürlich kleine Patientenzahlen –, dass die BRAF-mutierten Patienten insgesamt eher noch einmal kränker sind als wildtypische Patienten. Insofern sind natürlich die Daten, die jetzt generiert worden sind – auch in der Erstlinie, trotz der kleinen Patientenzahl –, mit einer Disease-Kontrollrate von knapp 80 Prozent und einer Ansprechrate von 65 Prozent, und dies schon über mehrere Linien, wie es ja auch im Dossier enthalten ist, durchaus sehr beeindruckend. Die Abbruchrate in der Studie lag bei 19 Prozent, wie jetzt zuletzt vorgestellt worden ist. Da muss man vielleicht noch einmal sagen: kleine Patientenzahl und insbesondere auch eben keine Melanom-Doktoren, sondern vielleicht häufig Pneumoonkologen, die halt mit der Kombination noch wenig Erfahrung hatten. Wir wissen ja auch, dass das, was die Evaluation der Nebenwirkung, die Bewertung der Nebenwirkung, angeht, auch ganz viel mit der Erfahrung zu tun hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Das war ja auch ein ganz wesentlicher Punkt in Ihrer Stellungnahme, worin Sie eben auch auf die Spezifika der Behandler hingewiesen hatten. – Weitere Fragen? – Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Ich habe noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften. Unabhängig jetzt von der Methodik des indirekten Vergleiches, wie schätzen Sie denn die Überlebenszeiten der BRAF-mutier-

ten Lungenkarzinompatienten ein? Gibt es Daten dazu, im Vergleich jetzt zu der einarmigen Studie mit dem neuen Medikament?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns die Daten angeguckt, und wir hatten es auch geschrieben: Die Daten in den Registern sind relativ heterogen. Es scheint ein relativ heterogenes Patientenkollektiv da drin zu sein, und so sehen wir auch die Daten. Wir empfinden das mit dem Vergleich als schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich hatte noch eine Frage an den Unternehmer. Sie haben hier eine einarmige Studie vorgelegt und dies damit begründet, dass es so wenige Patienten mit dieser Mutation gibt. Nun ist meine Frage: Sie haben ja immerhin in der pivotalen Studie für die Second-line 57 Patienten untersucht. Wäre da nicht doch eventuell eine vergleichende Studie möglich gewesen? Wir haben hier schon Studien bewertet, die eine Gesamtpatientenzahl hatten, die in dieser Größenordnung lag. Meine Frage, auch wenn ich nach meinen Informationen davon ausgehe, dass es nicht so ist, aber noch einmal fürs Protokoll: Oder haben Sie noch eine solche Studie geplant?

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Ja, wie Sie schon sagten, auch wir hätten gerne eine randomisierte Studie, die wir heute mit Ihnen diskutieren könnten. Die Zulassung ist aufgrund einer nicht-vergleichenden Studie erfolgt. Man sollte bedenken, wie die Studie zusammengekommen ist. Es sind weltweit 69 Studienzentren in dieser Studie beteiligt gewesen. Die gesamte Studiendauer hat vier Jahre umfasst, obwohl 69 Studienzentren beteiligt waren. Das ist sicherlich dem Umstand geschuldet, dass es eine sehr seltene Patientenpopulation ist, und auch der Tatsache, dass die Testungsrate noch gering ist. Wir hoffen, dass die Testungsrate ansteigt, zum einen, weil ja auch die Testung in den Leitlinien empfohlen ist, und zum anderen, weil auch immer mehr die Next-Generation-Sequencing-Technik eingesetzt wird. Das ist die eine Seite der Medaille. Die andere Seite der Medaille ist, dass wir jetzt hier natürlich eine Zulassung haben und dass die BRAF-Mutation als ein prädiktiver Faktor auf Therapieansprechen angesehen werden kann. Somit ist halt die Frage, inwieweit Patienten offen wären, an einer randomisierten Studie teilzunehmen. Man müsste sicherlich ein Crossover in einer randomisierten Studie zulassen, was dann aber wiederum eine Auswirkung auf die Aussagefähigkeit der Ergebnisse hätte. Aufgrund dieser Limitation planen wir aktuell nicht, eine konkrete randomisierte Studie durchzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller. – Also, zu dem Crossover: Wir hatten vorher zwei Anhörungen, allerdings nicht hier in diesem ganz kleinen Genotyp, bei der wir eben auch diese Crossover-Problematik hatten. Da hatten wir zwischen 60 und 70 Prozent Crossover – ich glaube, bei dem ersten 65 Prozent und beim zweiten 71 Prozent Crossover – bei ebenfalls sehr kleinen Patientengruppen. Da stellt sich dann die Frage: Okay, welche Schlussfolgerungen kannst du daraus dann am Ende noch für ziehen? – Frau Müller, bitte. – Damit habe ich wohl Gedanken gelesen. Aber sagen Sie es noch einmal, Frau Müller. Wir haben noch Zeit.

**Frau Dr. Müller:** Vielleicht auch noch einmal zum Crossover. Herr Hecken hat es ja schon gesagt: Wir haben das Problem bei der Onkologie ganz regelmäßig, allerdings eher bei vergleichenden Studien, bei denen sich dann eben früher auch meist ein PFS-Vorteil zeigt und dann entsprechend ein Crossover ermöglicht wird, also auf Grundlage von Ergebnissen. Aber es gibt ja auch Endpunkte, die davon sozusagen nicht so direkt betroffen sind wie das Overall Survival. Es gibt zum Beispiel Studien, in denen man trotzdem Safety-Vorteile oder Vorteile bei der Lebensqualität oder auch Vorteile beim

Morbiditätsendpunkt zeigen kann. Das wollte ich nur einmal so anmerken. Das ist also nicht per se ausgeschlossen. Es gibt auch Studien, bei denen wir trotz hohen Crossover-Anteils noch einen Overall-Survival-Vorteil gesehen haben, wenn er sehr groß ist oder wenn er eben dann größer ist, wenn man das Medikament früher einsetzt; auch das ist also nicht ausgeschlossen.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ich würde gern noch einmal eine Stellungnahme zum Crossover äußern. Wenn wir den Crossover bei einem Medikament angucken, bei dem jeder sagt, das müsse ein CML-Patient bekommen, nämlich Glivec, so gibt es da eine Studie, die 2000 begonnen worden ist und deren Langzeitüberlebensdaten 2017 von Herrn Hochhaus immerhin im *New England Journal of Medicine* vorgestellt worden sind. Dort wurden Interferon und ARA-C gegen Glivec getestet. Der primäre Endpunkt war ein anderer gewesen, aber das Overall-Survival war bei einem Crossover von unter 70 Prozent, nämlich nur 64 Prozent, absolut identisch. Das heißt, wenn wir nur nach OS guckten und uns immer wieder darauf versteiften, dann wäre Glivec nicht zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Griesinger. – Ich habe jetzt Herrn Jantschak und Frau Geier. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Meine Frage geht auch in die Richtung dessen, was Frau Müller schon angemerkt hat: Sie haben mit dem Dossier ja eine exemplarische Fallzahlplanung eingereicht und postuliert, dass im Prinzip eine randomisierte Studie sieben bis 30 Jahre rekrutieren müsste, und haben jetzt auch dargestellt, dass Sie für Ihre einarmige Studie vier Jahre rekrutieren mussten. Dazu steht ein bisschen im Gegensatz, dass im EPAR die IFCT-Studie erwähnt wird, wo innerhalb von einem Jahr alleine in Frankreich fast 200 Patienten mit der betreffenden Mutation identifiziert werden konnten. Wie passt denn das zusammen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Dazu kann ich kurz eine Bemerkung machen. Das IFCT hat sich auf die zu dem Zeitpunkt laufende Finanzierung vom französischen Gesundheitsministerium berufen, das meines Wissens ungefähr 12.000 oder 16.000 Patienten bewilligt hatte, die neun oder zehn spezielle Testungsverfahren in ihrem Tumor sozusagen bezahlt bekamen. Das war eine große Studie, die ausgerollt wurde, die sozusagen die molekulare Testung befördern sollte. Diese Studie ist aber dann irgendwann ausgelaufen. Also, zu dem Zeitpunkt war das schön möglich; aber danach geht das tatsächlich nur an Zentren, die, wie Frau Schmidt das schon gesagt hat, die NGS-Testungsmöglichkeit haben, um hier eine breitere Testung des Tumorgewebes zu liefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Geier, bitte. – Entschuldigung, Herr Griesinger!

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ganz kurz noch zur Testrate: Wir haben ja dieses prospektive Register, das sich CRISP nennt, und da liegt die Testrate derzeit bei 30 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Frau Geier.

**Frau Dr. Geier:** Meine Frage zielt auch auf die Testung ab. Ich habe den Unterlagen entnommen, dass bei etwa der Hälfte der Patienten noch eine solche Bestätigungstestung gemacht wurde. Können Sie erklären, warum das nur bei der Hälfte der Patienten gemacht wurde und was es damit auf sich hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lang, bitte.

**Herr Dr. Lang (Novartis):** Das haben Sie richtig gesagt, genau: Die Patienten wurden zentral bestätigt, und dies war bei allen Patienten der Fall. Die Patienten wurden also auf Grundlage einer lokalen Testung in die Studie eingeschlossen. Die Zentren haben lokal den BRAF-Status bestimmt und mussten dann eine ausreichende Menge an Tumorgewebe einschicken, um eine zentrale Bestätigung zu ermöglichen. Das war nicht bei allen der Fall und erfolgreich, zum Teil läuft es auch noch. Ein möglicher Grund dafür, warum nicht alle zentral bestätigt sind, ist beispielsweise, dass das eingesendete Tumormaterial nicht den Anforderungen des jeweiligen Tests entsprochen hat. Man hat aber hier auch eine vergleichende Untersuchung angestellt und hat gesehen, dass die zentral bestätigten Patienten ja die gleichen Wirksamkeitswerte haben wie die nur lokal bestätigten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Kurze Nachfrage dazu. Das eine ist ja, dass es, wie Sie sie beschrieben haben, eine Übereinstimmung von Wirksamkeit gibt. Sie haben dann also offensichtlich Effekte oder Ergebnis selbst – es sind ja keine Effekte – zwischen zentral bestätigten und unbestätigten verglichen. Meine Frage wäre: Sind denn die zentral bestätigten oder diejenigen, die zur zentralen Bestätigung eingegangen sind, zu 100 Prozent zentral bestätigt worden, oder wie ist die Bestätigungsrate? Sind also nachträglich welche aus der Studie herausgefallen, weil die zentrale Bestätigung erfolglos war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lang, bitte.

**Herr Dr. Lang (Novartis):** Das müsste ich jetzt im Detail von den Werten her nachreichen. Bei der Kohorte B sind es meines Wissens zwei Patienten, die nicht zentral bestätigt werden konnten. Bei der Kohorte C, bei der Erstlinienkohorte, ist mir kein Patient von diesen 23, deren Proben eingesandt wurden und die den Kriterien für den Test entsprochen haben, bekannt, der nicht zentral bestätigt werden konnte.

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

**Frau Dr. Müller:** Vielleicht noch eine Nachfrage zu der französischen Studie, weil es eben von Herrn Jantschak angesprochen wurde; das wurde ja auch vom IQWiG thematisiert. Sie wurde ja wohl schon 2015 publiziert. Neben der Frage, ob es nicht vielleicht doch Patienten gegeben hätte, die geeignet wären, bezieht sich meine Frage auf Folgendes: Sie haben ja selber darauf rekurriert, dass jetzt sozusagen diese Testung, weil es eine Therapieoption gibt, eher möglich ist als früher. Sie haben ja gesagt, Sie haben nicht einfach insgesamt zu wenig Patienten für eine Studie gehabt, sondern vor allem auch zu wenig Patienten, die überhaupt getestet waren. Jetzt haben Sie diese Situation als anders beschrieben, in der jetzigen Situation.

Meine Frage noch einmal: Bei der französischen Studie waren meines Wissens 17.664 Patienten eingeschlossen. Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, wie viele Patienten da geeignet gewesen wären, welcher Anteil. Ich weiß nicht, ob Sie das parat haben. Zudem habe ich die Frage, wie das vor der jetzigen Situation mit der Testung wäre, eventuell doch noch eine vergleichende Studie aufzulegen; denn wir haben ja schon gehört, dass man in fachlicher Hinsicht beispielsweise bei der Safety nicht von einer Eins-zu-eins-Übertragung ausgehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? Wer kann? – Frau Fuchs.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Zu der Frage, ob von den Patienten in der Veröffentlichung von Barlesi, von diesen über 17.000 Patienten, die da untersucht worden sind, Patienten für unsere Studie geeignet gewesen wären: Darüber haben wir uns auch Gedanken gemacht, und uns lag dazu noch einmal ein Second Report vor, also eine interne Analyse. Letztlich ist es leider so, dass wir ein Problem mit der Stadieneinteilung hatten; sie war nämlich nicht nachvollziehbar. Also, wir konnten nicht ermitteln, wie viele Patienten tatsächlich ein fortgeschrittenes BRAF-V600-positives NSCLC hatten und welche Outcomes, welches PFS und OS unter Chemotherapie eben dann bei dieser Population zu erwarten gewesen wären. Aus den Unterlagen, die wir zur Verfügung hatten, eben einerseits die von Ihnen zitierte Publikation und andererseits diese zusätzliche Auswertung, war es uns leider nicht möglich, weitere Schlüsse zu ziehen. Letztlich geht aus dieser Zusatzauswertung, die uns vorliegt, hervor, dass das OS bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation irgendwo bei 15 Monaten liegt, wenn man diejenigen Patienten ausschließt, die eben mit einer zielgerichteten BRAF-Therapie behandelt worden sind.

Aber man muss auch sagen, dass wir überhaupt keine Vorstellung davon haben, wie die Stadieneinteilung bei diesen Patienten ist. Wir können nur sagen, dass über alle Patienten, die mit einer BRAF-Mutation positiv getestet waren, etwa 50 Prozent Metastasen hatten. Das waren die einzigen Informationen, die wir dann hatten. Da lässt sich schwer eine Abschätzung vornehmen. Deswegen haben wir das auch nicht explizit im Dossier in den historischen Vergleich aufgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das bezieht sich jetzt auf die Kritik des IQWiG, dass Sie praktisch diese Studie nicht herangezogen haben, womit es ja relativ viele Vergleichspatienten gegeben hätte. Das ist der eine Punkt. Das haben Sie jetzt begründet: Das Stadium war nicht sicher nachweisbar, und das mediane Overall Survival ist da ja auch deutlich kürzer als in Ihrer einarmigen Studie.

Die zweite Frage war eben aber vor dem Hintergrund, dass es da ja doch einen erklecklichen Anteil von Patienten gab, die BRAF-mutiert waren, und jetzt – bitte korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist – doch eher eine Testung möglich wäre, es also jetzt nicht mehr die Situation ist, dass man wenige Patienten hat, die überhaupt getestet werden. Ich stelle also noch einmal die Frage, warum jetzt keine vergleichende Studie möglich ist, unter den jetzigen Voraussetzungen. Ich habe das immer noch nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich gebe das Wort natürlich zuerst dem pU; aber Herr Wörmann hat sich auch gemeldet. Möchte der pU? – Ja, bitte schön, Frau Schmidt.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** In der Tat hoffen wir, dass durch die neuen Testungsmethoden die Testungsrate steigt. Davon unbenommen ist weiterhin, dass wir hier von einem Prozent aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome sprechen. Das heißt, dadurch wird die Patientenpopulation an sich nicht größer. Natürlich könnte theoretisch eine Studie möglich sein, die aber eine gewisse Laufzeit hat und in deren Rahmen wir auf jeden Fall ein Crossover anbieten müssen. Ich denke, das sind einfach die beiden Punkte. Wir müssen ein Crossover anbieten, um die Akzeptanz bei Patienten zu erhöhen. BRAF ist ein prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen. Wir haben hier einen molekularen Wirkmechanismus, der wirkt und sich in Überlebensvorteilen in diesem Vergleich hier niederschlägt. Wie gesagt, aus den Limitationen heraus, dass wir eine kleine Patientenpopulation haben und Crossover anbieten müssten, was die Interpretation der Ergebnisse limitiert, planen wir im Moment keine randomisierte Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Wörmann und Herr Eberhardt; dann ist Herr Köhler als Fragesteller an der Reihe.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir würden eine solche Studie sehr begrüßen, müssen allerdings kritisch sagen, dass sie zum jetzigen Zeitpunkt nach PD-L1-Expression über 50 Prozent stratifiziert werden müsste, die wir fairerweise gegen Pembrolizumab vergleichen müssten, um sie nicht in den Chemoarm mit mehr Nebenwirkungen hineinzubringen. Wir hätten dann eine zweite Gruppe von etwa 70 bis 75 Prozent der Patienten, die in diese Studie hineinkommen würden, gegen Chemotherapie; das macht es noch einmal ein bisschen komplizierter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist richtig. – Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Nur ganz kurz zur Ergänzung: Zum Beispiel haben wir am Westdeutschen Tumorzentrum, einem großen Comprehensive Cancer Center, im Jahr 2015 noch keine Testung für BRAF gemacht. Das ist erst durch die NGS-Analysen praktisch im letzten Jahr gekommen. Ich glaube, dass das an vielen Zentren in Deutschland auch zu dem Zeitpunkt so der Fall gewesen ist. Zu dem Zeitpunkt gab es also in Deutschland definitiv nicht die Möglichkeit. Auch jetzt – darauf hat Herr Griesinger gerade hingewiesen – war es in der CRISP-Analyse so, dass nur 30 Prozent der Patienten überhaupt getestet wurden. Außerdem kommt noch die Schwierigkeit hinzu, dass es unterschiedliche BRAF-Mutationen gibt. Das heißt, BRAF-Mutation ist nicht gleich BRAF-Mutation. Man muss die V600E-Mutation haben. Das verringert das noch einmal etwas, sodass dies, wenn man es pragmatisch sieht, durchaus schwierig würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Köhler, Herr Rieks und Frau Geier. – Herr Köhler, bitte.

**Herr Köhler:** In früheren Beratungen hörten wir, dass die Testung teilweise schwierig und nicht standardisiert sei, sie teilweise nur kommerziell durchgeführt werde und, wie Sie jetzt richtig sagten, die Testungsraten sehr gering seien. Da hat es jetzt wohl einen Anstieg gegeben. Aber die Frage, die sich aus Beratungen ergeben hat, war ja auch: Warum wird nur einmal getestet? Findet die Testung in einem definierten Gebiet im Primärtumor statt, oder findet sie auch im Krankheitsverlauf in auftretenden Metastasen oder Zweittumoren statt? Wird sie dort bestätigt, oder gibt es da andere Mutationen? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Als Erster hatte sich zur Beantwortung Herr Griesinger gemeldet, dann Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Erstens haben wir in Deutschland ja nach wie vor beim Lungenkarzinom im Gegensatz zum Mammakarzinom keine Reflextestung. Das heißt, nur Patienten in der metastasierten Situation werden getestet, weil es nur für diese Patienten eine therapeutische Konsequenz hat. Das Zweite ist, dass die Testung trotz der Tatsache, dass seit 2009 molekular zielgerichtete Medikamente zugelassen sind, nach wie vor im stationären Bereich nicht erstattet wird. 95 Prozent der Patienten mit Lungenkarzinom werden aber im stationären Bereich diagnostiziert. Daher ergeben sich durch den Wechsel der Patienten in andere Sektoren Brüche im Behandlungspfad und im Diagnostikpfad, die dazu führen, dass eben zu wenige Patienten getestet werden. Auch in 2017, also acht Jahre nach Zulassung von EGF-Rezeptor-TKIs, werden sicherlich nicht mehr als 70 Prozent der Patienten getestet.

Was die Qualität angeht, kann man ganz klar sagen: Wir haben in Deutschland ringzertifizierte, extrem gut organisierte Pathologen, sodass das eigentlich nicht das Problem ist. Einen neuen Test bekommen Sie innerhalb kürzester Zeit sozusagen auf die Straße.

Der dritte Punkt, die Frage der sequenziellen Testung: In der Regel sind die molekularen Veränderungen, um die es jetzt hier geht, stabil. Es gibt wohl – das ist ja bei Osimertinib sicherlich diskutiert worden – Resistenzmutationen, sodass es in diesen Situationen sinnvoll ist, sequenziell zu testen. In der Regel reicht es aber aus, wenn man in der metastasierten Situation am Primärmaterial oder auch an einer Metastase testet. Die Tumorerheterogenität ist zumindest für die wesentlichen Treibermutationen mit großer Wahrscheinlichkeit zu vernachlässigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Köhler.

**Herr Köhler:** Letztere Aussage ist wahrscheinlich noch nicht evidenzbasiert?

**Herr Prof. Dr. Giesinger (AIO):** Es gibt keine ganz systematischen Daten dazu. In der Resistenztestung gibt es systematische Daten. Da gibt es sehr wohl unterschiedliche Resistenzmechanismen in unterschiedlichen Metastasen. Aber es ist nicht bekannt, dass man bei einem EGF-Rezeptor-mutierten oder ALK-mutierten Tumor Metastasen oder Tumormanifestationen finden würde, die negativ wären, und andere, die positiv wären. Dies ist aber zugegebenermaßen nicht an riesigen Patientenzahlen untersucht worden.

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

**Herr Rieks:** Ich habe noch zwei Fragen zu einem unterschiedlichen Themengebiet. Die erste Frage bezieht sich erneut auf die nachgereichten Daten. Zum neuen Datenschnitt berichten Sie keine Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen. Da ist die Frage, ob Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Auswertung zu dem NGM-Register. Da werden für die Ergebnisse zu PFS und OS die jeweiligen Patientenpopulationen unterschiedlich definiert, also unterschiedliche Patienten herangezogen. Da stelle ich noch einmal die Frage, warum da dieses Vorgehen und nicht eine einheitliche Population gewählt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu? – Vielleicht zur Überbrückung: Herr Wörmann, ich hatte Sie eben vergessen. Sie können vielleicht etwas sagen. In der Zeit können wir überlegen. – Ach, Frau Fuchs. – Wir lassen jetzt Herrn Wörmann zuerst einmal sprechen; dann können Sie noch einmal in Ruhe überlegen. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal zur Frage des Kollegen von der Patientenvertretung, zu dem Punkt, den Sie machen: Zurzeit haben wir gesagt, in der Versorgung testen wir im Rezidiv das, was prädiktiv für die nächste Therapie wäre, und das wäre eben eine T790M-Mutation bei den EGFR-mutierten oder bei chronisch-myeloischer Leukämie, wenn wir so etwas wie Ponatinib einsetzen würden. Der Rest ist Forschung. Das dürfen Sie gerne im Rahmen einer Erprobungsrichtlinie mit bezahlen; aber das ist bisher nicht vorgesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Köhler, Portemonnaie aufmachen, ja? – So, Frau Fuchs.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Zuerst zu der Frage – jetzt weiß ich gar nicht mehr, ob es die erste oder die zweite war – in Bezug auf das Register. Die Entscheidung, warum wir unterschiedliche Patientenpopulationen für OS und PFS herangezogen haben, ist letztlich den kleinen Fallzahlen geschuldet.

Unsere Überlegung war, dass wir für OS auf jeden Fall diejenigen Patienten in der Analyse herausnehmen müssen, die im Therapieverlauf eine zielgerichtete Therapie erhalten haben, und solche Patienten gab es in diesem Register – das waren auch nicht wenige –, die eben hauptsächlich Dabrafenib erhalten haben. Deswegen haben wir sie für die OS-Analyse herausgenommen. Beim PFS, wo es ja um das Ansprechen auf die zVT ging, haben wir sie darin belassen, einfach, um die Datenbasis ein bisschen zu erweitern. – Die Frage zu den Nebenwirkungen würde mein Kollege beantworten.

**Herr Dr. Lang (Novartis):** Zu den Nebenwirkungen: Wenn es um Kohorte C geht, so gab es ja im April dieses Jahres einen neuen Datenschnitt; zur Kohorte B war der letzte Datenschnitt im August letzten Jahres. Grundsätzlich gibt es da keine starken Veränderungen im Nebenwirkungsprofil. Das ist ein Profil, das, wie vorhin schon diskutiert wurde, in der Verteilung der einzelnen Nebenwirkungen denen des Melanoms entspricht; so würde ich es jetzt einmal sagen. Man sieht zwischen Kohorte B und Kohorte C teilweise Unterschiede, die auch in den Vorbehandlungen begründet sein können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser zu der zuvor gemachten Äußerung.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich komme vielleicht einmal zu dem Letzten. Das, was Sie da äußern, sagt natürlich überhaupt nichts darüber aus, was zwischen den zwei Datenschnitten passiert ist. Das war ja die Frage: Warum haben Sie die Daten zum zweiten Datenschnitt nicht vorgelegt? Dass Sie jetzt sagen, da gebe es keinen großen Unterschied zwischen der einen und der anderen Kohorte, hilft nicht so viel, sondern es geht ja um Folgendes: Was ist jetzt mit dem neuen Datenschnitt an aktualisierten Daten vorhanden, warum sind sie in der Stellungnahme nicht dabei? Das war ja der Punkt, der eben gemacht wurde.

Ich wollte eigentlich nur zu dem anderen Punkt Stellung nehmen, nämlich zu den unterschiedlichen Kohorten, was PFS und OS angeht. Das ist natürlich ein großes Problem. Wenn Sie natürlich genau solche Patienten herausrechnen, die überhaupt so lange überleben können, dass sie eine spätere Therapie bekommen, dann verzerren Sie natürlich die Vergleichsgruppe künstlich in Richtung eines kürzeren Überlebens. Sie nehmen ganz gezielt Patienten heraus, die eine spätere Therapielinie bekommen. Eine spätere Therapielinie kann nur jemand bekommen, der die erste Therapielinie überlebt hat. Das ist eine ganz klare Verzerrung, die Sie da bewirken und die natürlich auch Ihren Effekt deutlich überschätzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Fuchs bitte.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Die Patienten, die wir herausgenommen haben, waren eben tatsächlich diejenigen, die dann meistens in zweiter Linie Dabrafenib erhalten haben. Es ist natürlich klar, wenn wir sie – es waren vier Patienten – für die OS-Analyse darin belassen hätten, wäre es jetzt möglich, dass wir den Effekt überschätzen, weil sie eben eine zielgerichtete Therapie erhalten und auf diese auch ansprechen. Letztlich geht es ja um das Überleben unter Chemotherapie und nicht ums Überleben unter Chemotherapie plus zielgerichteter Therapie. Deswegen war die Entscheidung, dass wir sie für diese Analyse herausnehmen.

Wir haben aber auch in den Daten alle Patienten untersucht – es waren ja insgesamt 44 Patienten –; da sind ja auch noch einmal alle drin, auch die, die eine zielgerichtete Therapie erhalten haben. Aus diesen Daten hat sich nun nicht ergeben, dass wir ein maßgeblich längeres Überleben in der Gesamtpopulation gehabt hätten. Unser Anliegen war es in dem Fall einfach nur, bei den Überlegungen, die wir da angestellt haben, so nah wie möglich an die zVT heranzukommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Geier, bitte.



**Frau Dr. Geier:** Eine letzte Frage zum Mutationsstatus. Sie beziehen ja Ihre Daten auf den BRAF-V600E-Status, soweit ich das entnommen habe. Jetzt ist die Zulassung ja für den BRAF-V600, also nicht nur für das Exon 15, sondern für beide oder für die gesamte Gruppe. Gibt es einen Grund, warum Sie sich nur auf diese Population beziehen, und macht [begründet] das einen klinischen Unterschied?

**Herr Dr. Lang (Novartis):** Es ist genau richtig, wie Sie sagten: Die Zulassungsstudie war mit V600E-Patienten, und das war auch in der Diskussion, die während des Zulassungsprozesses mit der EMA geführt wurde. Da muss ich vielleicht kurz ausholen, wie die Signalweiterleitung ist. Physiologischerweise erfolgt die Signalweiterleitung nach RAS über einen Dimer von RAF. Bei einer V600-Mutation, die im Exon 15 vorkommt, erfolgt in diesem Falle eine konstitutive Aktivierung eines Monomers. Diese Monomerweiterleitung wird durch Dabrafenib unterbrochen. Dabrafenib ist also bei der Monomergerichteten Weiterleitung wirksam und nicht bei einer Dimergerichteten Weiterleitung.

Die anderen Punktmutationen, zum Beispiel V600E, V600K, haben den identischen Signalweg wie beim Monomer, und in vitro ist auch eine Hemmung von Dabrafenib zum Beispiel der V600E-Kinase gezeigt. Zudem gibt es Untersuchungen aus dem Melanom. Da wurden auch V600E und V600K untersucht: Die Kombination ist auch bei V600K wirksam. Deswegen hat sich die EMA dann auch dazu entschlossen, die Zulassung unabhängig von der einzelnen Art der Punktmutation auszusprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller und Herr Jantschak. – Ach so, Herr Wörmann. – Ganz entspannt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Da sind wir restriktiver. Die Daten sind für V600E, das entspricht unseren Empfehlungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte eigentlich die gleiche Frage stellen, die Frau Geier gestellt hat. Das ist ja jetzt umfassend beantwortet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Frage an Herrn Wörmann. Mit der Stellungnahme der DGHO und mit den jetzigen Ausführungen haben Sie Pembrolizumab als weitere zVT mit in die Diskussion gebracht. Bloß wird, bezogen auf die aktuelle Onkopedia-Leitlinie, bei den Patienten, die BRAF-positiv sind, eine Chemotherapie oder die Teilnahme an einer klinischen Studie empfohlen. Also müsste man doch eigentlich nicht diskutieren, ob man Pembrolizumab hinzunehmen sollte, sondern vielmehr, ob man Nivolumab herausstreichen sollte. Nimmt man also bei den Patienten tatsächlich Immuntherapien? Man muss ja auch über die Mutationslast nachdenken. Meine Frage lautet also: Ist die Immuntherapie hier eine adäquate zVT?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Punkt, den Sie machen, ist richtig. Ich glaube, dass wir den Algorithmus noch etwas differenzierter machen müssen. Das Problem ist, dass wir wirklich ganz, ganz kleine Gruppen bekommen und es keine großen Daten mit BRAF-600E-Mutation und Pembrolizumab gibt. Wir wissen aber inzwischen, dass es Patienten gibt, die in dieser Gruppe mehr als 50 Prozent PD-L1-Expression haben. Dann ist die sicherere Datenbasis trotzdem die Immuntherapie. Also, wir werden uns anpassen müssen, um diese Gruppe noch ein bisschen zu berücksichtigen. Wir haben aber in der Gruppe keine eigenen Daten. Wir gehen davon aus, dass in der Gruppe in der Zu-

lassungsstudie für Pembrolizumab als Erstlinientherapie solche Patienten potenziell eingeschlossen waren; wir kennen aber keine Subgruppenanalyse. Da die Wirksamkeit für Pembrolizumab für diese Patienten höher ist und die Nebenwirkungen deutlich geringer sind als unter cisplatinhaltiger Therapie, halten wir es für richtig, den Patienten die Chance zu geben, davon zu profitieren.

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

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** In der Regel widerspreche ich Herrn Wörmann ja nicht; aber ich muss es vielleicht noch ein bisschen differenzierter sagen. Die PD-L1-Expression ist sicherlich ein Marker, der eine gewisse Prädiktion erlaubt und der natürlich auch zulassungsrelevant ist. Es sind Daten bei c-Met-Exon-14-Skipping-mutierten Patienten vorgestellt worden, wonach hoch PD-L1-exprimierende Patienten, obwohl sie eigentlich auf eine Immuncheckpoint-Inhibition ansprechen müssten, in gar keiner Weise angesprochen haben. Daher ist es im Gegensatz zum Melanom, bei dem die Immuntherapie bei BRAF-mutierten oder bei BRAF-wildtypischen Patienten ähnlich gut wirkt, bei den Lungenkarzinompatienten nicht ganz klar. In der Pembro-Studie sind nur EGFR- und ALK-mutierte Patienten ausgeschlossen worden, sodass prinzipiell dort auch BRAF-mutierte Patienten eingeschlossen sein könnten. Wir haben aber keine Subgruppenanalyse für die BRAF-mutierten Patienten. Insofern wissen wir formell nicht, ob BRAF-mutierte Patienten auf eine Pembro- oder eine ähnliche Therapie ansprechen, und wir wissen auch nichts über die PD-L1-Expression.

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

**Frau Dr. Müller:** Da hätte ich jetzt doch noch einmal eine kleine Rückfrage. Es ist ja so: Wenn wir irgendwie neue, kleine Subgruppen mit bestimmten Mutationen angucken, früher aber eine Gesamtgruppe angeguckt haben, dann wird es ja der Regelfall sein, dass wir dafür keine Daten haben. Halten Sie es von dem Angriffspunkt her, also von der BRAF-Mutation, und vom Angriffspunkt einer Immuntherapie her für irgendwie medizinisch plausibel, dass sich da eine andere Wirksamkeit oder Sicherheit zeigen könnte – mir als Laien wäre das erst einmal nicht so plausibel –, auch wenn man keine Daten hat? Es gibt ja diverse Mutationen, wozu wir keine Daten haben.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Wir wissen, dass zum Beispiel EGF-Rezeptor-mutierte Patienten und auch ALK-positive Patienten hohe PD-L1-Expression haben können und dennoch nicht profitieren. Das ist vermutlich konstitutiv hochreguliert, hat aber hier offensichtlich keine biologische Relevanz. Bei EGF-Rezeptor-mutierten Patienten ist jetzt herausgefunden worden, dass sie sozusagen noch einen Silencer exprimieren, CD73. Wenn man den inhibiert, dann sprechen sie plötzlich auf Immuntherapie an. Es ist also etwas komplexer, und wie genau die mutierten Patienten auf die Immuntherapie ansprechen, ist momentan noch nicht ganz klar. Es scheint nicht so einfach zu sein wie bei den Melanomen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich mache immer ganz gerne provokative Bemerkungen: Wenn wir wüssten, wie die Immuntherapie mit PD-1-Antikörpern wirkt, dann würde es dafür einen Nobelpreis geben. Wir wissen es noch nicht. Es wirkt, vor allen Dingen bei den Hochexprimierern in der First-Line, aber wie genau der Mechanismus ist, kann Ihnen momentan kein Experte sagen. Wir kennen sie relativ gut, aber sie können es uns auch nicht erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Nachfrage: Wen kennen Sie gut, die Mutation oder die Experten? Ich dachte, Sie wären die Experten.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ja, die internationalen Experten, die uns erzählen wollen, wie PD-L1 wirkt, aber sie wissen es auch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so, okay, wie es geht. Jetzt habe ich es verstanden, ja, ist klar. Okay, danke. – Weitere Fragen? – Keine. – Frau Schmidt, wenn Sie bitte noch einmal zusammenfassen würden, was aus Ihrer Sicht relevant ist.

**Frau Dr. Schmidt (Novartis):** Vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte gern kurz zusammenfassen: Aufgrund des molekularen Wirkmechanismus von Dabrafenib und Trametinib liegt uns hier eine zielgerichtete Therapie vor, deren patientenrelevanter Zusatznutzen bereits beim BRAF-mutierten malignen Melanom gezeigt werden konnte. Aktuell diskutieren wir hier die BRAF-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome, eine sehr kleine Patientenpopulation, für die eine nicht-vergleichende Studie vorliegt. Trotz der kleinen Patientenzahlen ist aufgrund der Stärke der beobachteten Effekte und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung aus unserer Sicht trotzdem die Ableitung eines Zusatznutzens möglich. Wir kennen keine Studie, weder bei BRAF-mutierten Patienten noch bei Wildtyp-Patienten, die ein Überleben von mehr als zwei Jahren zeigt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an Sie alle, ganz herzlichen Dank für die spannende Diskussion jetzt in der letzten Stunde. Wir werden das, was hier vorgetragen worden ist, selbstverständlich zu würdigen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14.06 Uhr